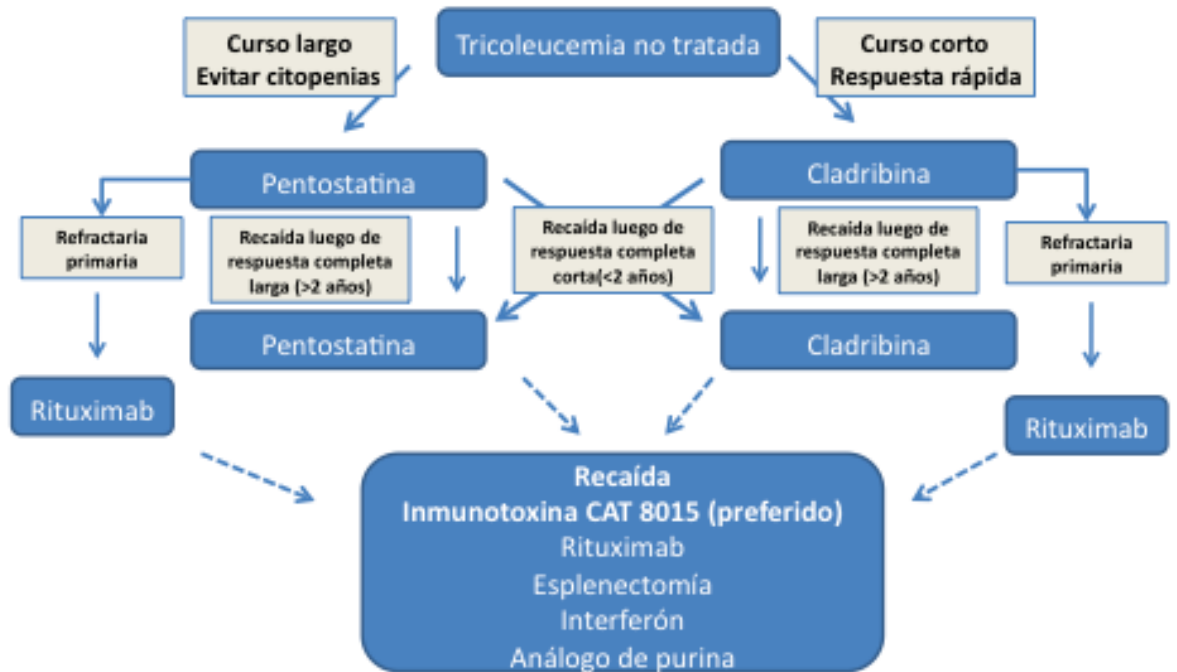


Algoritmo de manejo de tricoleucemia



Kreitman RJ, et al. Leuk & Lymphoma 2009; 50(51): 32-37

Bienvenida

por Mauricio Lema

Bienvenidos a este número de Onco-E-Zine, la revista científica de la Clínica de Oncología Astorga, Medellín. En este número se presenta un caso clínico interesante de una paciente inmunosuprimida con una neumonía de etiología poco común (páginas 2 y 3). Posteriormente, se presenta la sección Juntas de Astorga donde se exponen casos clínicos y otros documentos que nos ayudan a estructurar nuestro servicio oncológico y hematológico (páginas 4-6). Luego sigue el texto de la conferencia “El receptor de crecimiento epidérmico como diana molecular en cáncer” que fue impartida por mí en el marco del 8vo simposio de la Molecular Targeted Therapy (MTTC) en

Lima, Perú (páginas 7-13). El último documento es la propuesta para la ampliación razonable del vademecum del POS para poder atender las necesidades oncológicas y hematológica del paciente colombiano con cáncer (páginas 14-18).

Antes de entrar en materia, los invito a mirar la imagen arriba que ilustra el algoritmo de manejo de paciente con tricoleucemia. El análisis del mismo surge de un caso de una segunda recaída luego de un intervalo corto luego de la segunda inducción (con un intervalo entre el primer y segundo curso de cladribina de 6 años). Como se puede apreciar, las opciones no son muchas.

Como dice Juan Guillermo Restrepo Molina: **“en oncología uno arranca tocando la partitura, y termina tocando de oído”**.

Somos conscientes de que este esfuerzo es modesto, fácilmente superable por cientos de magazines en circulación en el mundo... La única ventaja es que es nuestro - respondiendo a nuestras necesidades.

Mujer de 27 años con leucemia linfoblástica aguda que presenta con tres días de tos, dolor pleurítico, fiebre y neutropenia 13 días después del inicio de quimioterapia de altísima toxicidad.

Por: **Mauricio Lema Medina MD, Carlos Alberto Betancur Jiménez MD y Giovanna Arcila Vásquez Enfermera.**
Servicio de Oncología de la Clínica SOMA, Medellín.

Caso clínico

Mujer de 27 años, sin antecedentes médicos de importancia que fue hospitalizada en 20/07/2010 con cuadro de cefalea, anemia severa, leucocitosis y trombocitopenia. Se le estableció durante esa hospitalización el diagnóstico de leucemia linfoblástica de precursores B, y se inició quimioterapia de inducción de leucemia con HiperCVAD. La paciente entra en remisión completa. Se continuó con quimioterapia, con algunas hospitalizaciones por neutropenia febril (una infección asociada a catéter por *S. aureus*; y otra por *Serratia marcescens*). Inició ciclo de quimioterapia en 27/10/2010, y fue dada de alta con buena tolerancia el 03/11/2010. Consultó a urgencias el 08/11/2010 por 3 días de tos no productiva, dolor en hemitórax anterior izquierdo, irradiado a la región escapular; con presencia de úlceras en la boca e inflamación del párpado inferior. Al examen físico se encontró una temperatura de 38 grados Celsius, sin otros hallazgos al examen físico, excepto por catéter implantable tipo PICC en brazo derecho sin

signos aparentes de infección. Los rayos X de tórax fueron normales y el hemograma mostró: Leucocitos (k/mm³): 0.5. Hematocrito (%): 28. Plaquetas (k/mm³): 23. Se hospitaliza con el diagnóstico de neutropenia febril en aislamiento protector. Se obtienen hemocultivos y se inicia antibioticoterapia empírica con cefepime + vancomicina. Pese al cubrimiento antibiótico, la paciente continuó experimentando picos febriles, tos y su dolor pleurítico. Los hemocultivos fueron negativos. Se realiza TACAR (Figura 1) que mostró un gran proceso consolidativo en el lóbulo superior derecho (pneumonía severa). Se suspende la vancomicina. Ante la posibilidad de que se trate de gérmenes atípicos se ordena IgM anti Mycoplasma y antígeno urinario de Legionella. Se inició claritromicina 500 miligramos intravenosos cada 12 horas.

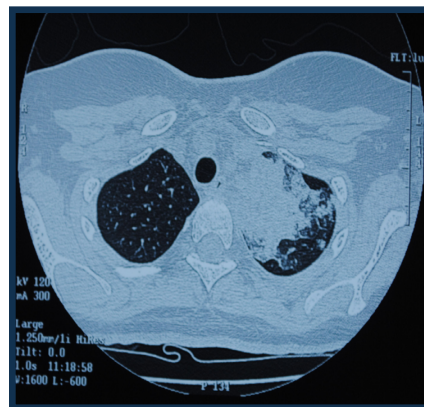


Figura 1. En 12/11/2010 TAC de tórax: Consolidación que compromete el lóbulo superior izquierdo con patrón en vidrio esmerilado - sugestivo de proceso infeccioso.

En 14/11/2010 se cambia el cefepime por meropenem ante la sospecha de un germen que exhibe Beta Lactamasa de espectro extendido (BLEE). Se solicita broncoscopia con lavado broncoalveolar, gram y directo de esputo que no son diagnósticos. En 16/11/2010 llega resultado de IgM para Mycoplasma NEGATIVO, y Antígeno urinario de Legionella POSITIVO. Se continúa el tratamiento con Claritromicina. La fiebre desaparece en 19/11/2010. Es dada de alta el 23/11/2010 con el plan de completar un total de 15 días de tratamiento con claritromicina. La evolución de la paciente es satisfactoria. Es evaluada por consulta externa en 29/11/2010 ya totalmente asintomática.

Comentario oncología

El manejo de esta situación clínica demuestra que los protocolos de antibioticoterapia empírica no siempre son los apropiados para la resolución de la infección en pacientes con neutropenia febril. Se inició con una cefalosporina de cuarta generación, con cubrimiento antipseudomona, y vancomicina porque la paciente tenía un catheter implantable. Cuando se estableció que el foco era una neumonía, y no había mejoría con los antibióticos empíricos, se sospechó la posibilidad de gérmenes atípicos y se adicionó – también en forma empírica – un macrólido. La confirmación de la infección por Legionella ocurrió después. La paciente permaneció

Pneumonía en paciente inmunosuprimida

por Lema M, Betancur CA, Arcila G.

ONCO-E-ZINE - 12/2010

febril por varios días después del diagnóstico. La mortalidad por Legionella spp. es de aproximadamente 30% en pacientes inmunocomprometidos, como esta paciente. Con el inicio oportuno de la claritromicina, seguramente se obtuvo un resultado óptimo.

La Legionella spp. es un bacilo gram negativo, muy difícil de aislar, que puede causar neumonía o un cuadro sistémico denominado fiebre de Pontiac. Los betalactámicos, aminoglicósidos y la vancomicina son INEFICACES para su control. Las quinolonas, macrólidos y tetraciclinas son eficaces (Tabla 1).

La lección que debemos aprender es que los pacientes inmunocomprometidos con neumonía deben ser investigados en forma exhaustiva, y es apropiado iniciar antibioticoterapia en forma empírica para cubrir gérmenes atípicos.

Pneumonía leve / huésped inmunocompetente / Atención ambulatoria
Eritromicina 500 PO 4 x día por 14-21 días
Doxiciclina 200 PO carga, 100 mg 2 x día por 14-21 días
Azitromicina 500 mg PO x día por 3-5 días
Telitromicina 800 mg PO x día por 7-10 días
Levofloxacina 500 mg PO x día por 7-10 días
Ciprofloxacina 500 mg PO x día por 7-10 días
Gatifloxacina 400 mg PO x día por 7-10 días
Moxifloxacino 400 mg PO x día por 7-10 días
Claritromicina 500 mg PO 2 x día por 14-21 días
Pneumonia severa / huésped inmunocompetente / Atención intrahospitalaria
Azitromicina 500 mg IV 1 x día por 7-10 días
Levofloxacina 500 mg IV 1 x día por 10-14 días
Ciprofloxacina 750 mg 2 x día por 14 días
Moxifloxacina 400 mg IV 1 x día por 14 días
Eritromicina 1000 mg IV 4 x día por 3-7 días, luego 500 mg 4 x día por un total de 21 días + Rifampicina 300-600 mg 2 x día por 5 días

Tabla 1. Opciones de tratamiento para Legionella spp. tomado de Mandell, Douglas & Bennett.

Juntas de Astorga

por Mauricio Lema Medina

ONCO-E-ZINE - 12/2010

En tópicos selectos de juntas se analizan en forma sucinta algunos casos presentados en la junta multidisciplinaria de decisión de la Clínica de Oncología Astorga. La selección de los casos es arbitraria pero, en general, buscan ilustrar conceptos más generales que son aplicables a otros pacientes; o son interesantes en sí mismos a juicio de los editores.

Caso 1 - Tamoxifén profiláctico en hiperplasia ductal con atipias: Mujer de 48 años, nulípara, colombiana, a quien se le extirpó una lesión mamaria correspondiente a hiperplasia ductal con atipias, con menarquia a los 14 años, sin historia personal o familiar de cáncer de mama, y 2 biopsias de mama (incluyendo la que estableció el diagnóstico actual). La paciente es referida para concepto de si se beneficia de tamoxifén profiláctico.

Análisis: Se establece que el riesgo de cáncer de mama de esta paciente es de 2.4% a 5 años, utilizando el calculador (<http://www.cancer.gov/bcrisktool/>, accesado 30/11/2010).

Con esta información se establece que la paciente tiene un riesgo alto de cáncer de mama (definido como un riesgo mayor de 1.66% a 5 años), y sería candidata a recibir tamoxifén profiláctico de acuerdo con los resultados del estudio NSABP P1 (Fisher B, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 1652-62). En este estudio se incluyeron más de 13000 pacientes con alto riesgo de cáncer de mama, y se aleatorizaron a 2 grupos: tamoxifén profiláctico por 5 años, o placebo (Figura 1).

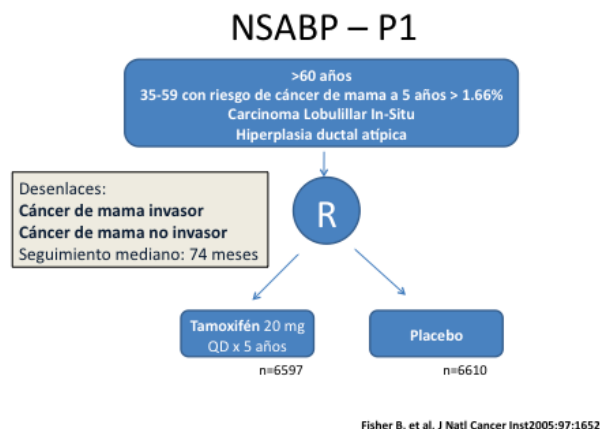


Figura 1. Protocolo del NSABP-P1.

Los resultados mostraron un claro beneficio para las pacientes que recibieron tamoxifén profiláctico en los desenlaces principales: carcinoma invasor de mama, carcinoma no invasor de mama. La disminución del riesgo fue altamente significativa. Estos beneficios se contrarrestaban con un incremento en el riesgo de cáncer de endometrio, trombosis venosa profunda de miembros inferiores y tromboembolismo pulmonar (Figura 2). La

relación beneficio : riesgo fue de aproximadamente 10 : 1.

NSABP – P1

Desenlaces	Tamoxifén (n=6597)	Placebo (n= 6610)	RR (p)
Carcinoma de mama invasor	24.8/1000	42.5/1000	0.57 (<0.001)
Carcinoma de mama no invasor	10.2/1000	15.8/1000	0.63 (0.008)
Fracturas	1.97/1000	2.8/1000	0.68
Cáncer de endometrio	2.24/1000	0.68/1000	3.28
E. coronarios	2.79/1000	2.70/1000	NS
Trombosis venosa profunda	1.21/1000	0.84/1000	1.44
Embolismo pulmonar	0.69/1000	0.32/1000	2.15

Fisher B, et al. J Natl Cancer Inst 2005;97:1652 – 62

Figura 2. Resultados principales del NSABP-P1.

Recomendación: Se hace valoración del riesgo de cáncer de mama a 5 años, y se encuentra que es de aproximadamente 2.4%. Como el riesgo es mayor de 1.66% se considera candidata a hormonoterapia profiláctica con tamoxifén basados en los resultados del P1 (Fisher B, et al. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652 – 62). En el P1 se estableció una disminución del riesgo de cáncer de mama invasor de 42/1000 en pacientes que recibieron placebo, a 24/1000 en pacientes que recibieron tamoxifén (reducción del riesgo de aproximadamente 43%). De igual forma, se disminuyó el riesgo de cáncer de mama no invasor de 15/1000 a 10/1000. Este beneficio trae consigo incrementos en ciertos riesgos como: cáncer de endometrio de 0.7/1000 a 2.2/1000, trombosis venosa profunda de 0.8/1000 a 1.2/1000 y tromboembolismo pulmonar de 0.3/1000 a 0.7/1000. La relación entre los riesgos y el beneficio favorece el uso del tamoxifén profiláctico. Se ratifica la recomendación propuesta por el médico tratante.

Caso 2 - Quimioterapia adyuvante luego de resección de teratoma inmaduro grado 2 de ovario:

Mujer de 17 años, con teratoma inmaduro grado 2, estadio I, tratada con salpingo-ooforectomía derecha. Se le propone observación.

Análisis: Se establece que el riesgo de recidiva pasa del 36% sin quimioterapia adyuvante a 5% luego de 3 ciclos de quimioterapia con BEP (Williams S, et al. *J Clin Oncol* 1994;12:701) (Figura 3).

Recomendación: Se revisa la literatura, y se establece que el riesgo de supervivencia libre de evento a 5 años en pacientes con teratoma inmaduro estadios I-III resecados, grado 2 o 3, es de aproximadamente 64% sin terapia complementaria. Con 3 ciclos de BEP se incrementa a 95% (Williams S, et al. *J Clin Oncol* 1994;12:701). Por esta razón, la junta recomienda proceder con 3 ciclos de quimioterapia con BEP.

Quimioterapia adyuvante para carcinomas germinales ovarianos

Maniobra	Otros*	Teratoma inmaduro
No terapia	34/161 (21%)	36/56 (64%)
VAC	53/82 (65%)	59/70 (84%)
BEP	30/31 (97%)	18/19 (95%)

*Tumor de seno endodérmico, tumores mixtos, carcinoma embrionario, coriocarcinoma
 *VAC, vincristine (1.5 mg/m² intravenously, maximum 2 mg), every 2 weeks, × 12, actinomycin D (350 µg/m²/day intravenously) × 5 days every 4 weeks × 6, and cyclophosphamide (150 mg/m²/day intravenously) × 5 days every 4 weeks × 6.
 *BEP, bleomycin (20 U/m² intravenously, maximum 30 units) per week × 9, etoposide (100 mg/m²/day intravenously) × 5 every 3 weeks × 3, and cisplatin (20 mg/m²/day intravenously) × 5 every 3 weeks × 3.

Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al: Vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary: a Gynecologic Oncology Group study: a final report. Cancer 1985;56:243-248; Williams S, Blessing J, Liao S, et al: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 1994;12:701.

Figura 3. Supervivencia libre de recaída en pacientes con carcinoma germinal de ovario resecaado.

En la Figura 4, se establece el algoritmo general de manejo de los tumores germinales de ovario. Como se puede apreciar, sólo los teratomas inmaduros grado I, estadios I-III resecaados pueden ser manejados SIN quimioterapia adyuvante. Para todos los demás, se recomienda quimioterapia adyuvante con 3-4 ciclos de BEP.

Carcinomas germinales ovarianos

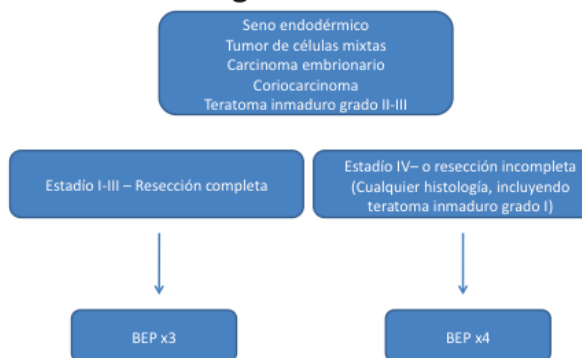


Figura 4. Enfoque general de manejo de tumores germinales de ovario resecaados.

Puntos sobre las íes - 1 - Vía clínica y criterios de respuesta para linfomas curables

Por: Mauricio Lema y Alicia Henao

Los pacientes con linfomas difusos de células grandes son potencialmente curables. Los criterios RECIST que se adoptan para los tumores sólidos no son aplicables a éstos linfomas. El consenso internacional de respuesta es establecido por el IWG quienes enfatizan la importancia de la obtención de respuesta completa (CR, por sus siglas en

inglés) como requisito esencial para la curación (Cheson D, et al. J Clin Oncol 2007; 25:579-586). Se define como CR la desaparición de toda evidencia de enfermedad, incluyendo desaparición de la hepatoesplenomegalia (desaparición de los nódulos hepáticos y esplénicos, si aplica), desaparición del compromiso de médula ósea por morfología (o por inmunohistoquímica). En caso de masas residuales, éstas deben ser NEGATIVAS por PET-CT. Obviamente, cualquier lesión nueva de más de 1.5 cm, o crecimiento de lesiones ya conocidas son evidencia de enfermedad progresiva, así: incremento del 50%, o más de la suma del producto de los diámetros biperpendiculares de más de un ganglio. Hay que tener en cuenta que el diámetro del eje mayor es el que se debe evaluar en los ganglios linfáticos que eran mayores de 1 cm en su eje corto al inicio del tratamiento. Si el eje mayor aumenta en 50% o más, se considera progresión.

En la Figura 5 se estipula la vía clínica que se adopta en la Clínica de Oncología Astorga para el tratamiento de los Linfomas Difusos de Células Grandes - Fenotipo B. Se enfatiza la importancia de la realización del PET-CT 3-8 semanas después de terminada la quimioterapia.

Linfoma difuso de células grandes CD20+ (enfermedad no localizada)

Maniobra 1	Respuesta 1	Maniobra 2	Respuesta 2	Maniobra 3
R-CHOP x4	Óptima: CR	R-CHOP x2 ³	N/A	N/A ¹
	Subóptima: PR	R-CHOP x2	Necesario: CR	R-CHOP x2 ³
	Falla: <CR	Rescate ²	Falla: <CR	Rescate ²
	Falla: <PR	Rescate ²	N/A	N/A

1. Considerar autotrasplante si IPI de alto riesgo (Score 4-5)
 2. ICE, o similar, seguido por BEAM rescatado con células madres hematopoyéticas autólogas.
 3. Realizar CT PET 3-8 semanas después de terminado el curso de tratamiento. Si POSITIVO, rescate.

Abreviaturas
 R-CHOP: Rituximab 375 mg/m² día 1, Ciclofosfamida 750 mg/m² día 1, Doxorubicina 50 mg/m² día 1, Prednisona 100 mg vía oral x5 días, cada 3 semanas.
 CR: Respuesta completa; PR: Respuesta Parcial; N/A: No aplica
 IPI (Índice Pronóstico Internacional): Edad igual o mayor de 60, desempeño de la ECOG de 2 o más, estadio III o IV, compromiso de 2 o más órganos extraganglionares, deshidrogenasa láctica alta (la presencia de cada variable adiciona un punto al IPI). Con las anteriores variables se clasifica en las siguientes categorías pronósticas: bajo riesgo (IPI 0-1), intermedio-bajo (IPI 2), intermedio-alto (IPI 3), alto (IPI 4-5). Las supervivencias a 5 años con el uso de antraciclinas son del: 72%, 50%, 46% y 23%, respectivamente.

Figura 5. Vía clínica para el tratamiento del Linfoma Difuso de Células Grandes - CD20+.

En general, se puede aplicar la misma vía para los Linfomas de Hodgkin, reemplazando el R-CHOP por ABVD.

Juntas de Astorga

por Mauricio Lema

ONCO-E-ZINE - 12/2010

Puntos sobre las íes - 2 - Orientación para solicitar tinciones de inmunohistoquímica cuando es un adenocarcinoma o tumor maligno de primario desconocidos

Por: Rubén Darío Salazar

Para los adenocarcinomas

Presenta Citoqueratina (CK) 7+ y CK 20+: Apoya como primarios tales como carcinoma de páncreas , biliar, mucinosos de ovario y carcinoma de células transicionales. En menor proporción gástrico y mucinoso de ovario. Se recomienda solicitar inmunohistoquímica con ACE que resulta positivo en páncreas , gástrico y de vías biliares

Presenta CK 7+ y CK 20 -: Apoya primario de pulmón , de mama y carcinoma de ovario diferente al mucinoso. En menor proporción endometrio, tiroides, colangiocarcinoma y páncreas. Se recomienda solicitar niveles séricos de ACE y Ca 125 e inmunohistoquímica con ACE (colangiocarcinoma) , CK19 (colangiocracinoma) , TTF-1 (tiroides, pulmón) , Ca125 (ovario no mucinoso), EMA (mama) y receptores hormonales (mama)

Presenta CK 7- y CK 20+: Apoya carcinoma colorrectal , en menor proporción gástrico y mucinosos de ovario. Con ACE que resulta positivo en colo-rectal y gástrico .

Presenta CK 7- y CK 20-: Apoya carcinoma hepatocelular, de células renales, próstata , escamocelular de pulmón o tumor neuroendocrino del pulmón. Se recomienda solicitar adicionalmente niveles séricos para AFP y PSA e inmunohistoquímica con AFP(hepatocarcinoma), PSA (próstata) y vimentina (renal).

Para los carcinomas pobremente diferenciados o neoplasias malignas indiferenciadas también llamados tumores sin diferenciación

Se debe realizar como mínimo inmunohistoquímica inicialmente con Coctel de citoqueratinas (CK), CD45 (Antígeno común leucocitario, para linfomas) y S100.

Presenta CK +, CD45 - y S100 -: Apoya posible tumor de células germinales, mesotelioma, sinoviosarcoma, sarcoma epitelioides, medular de tiroides, tumor de Merkel y neuroendocrino . Se recomienda solicitar adicionalmente niveles séricos para AFP, BHCG y LDH e inmunohistoquímica con AFP(T.cel germinales), EMA (neuroendocrino, T.cel germinales), BHCG (T.cel germinales), fosfatasa alcalina placentaria (T.cel germinales), calretinina (mesotelioma), CK5/6 (sarcoma epitelioides), calcitonina (medular de tiroides), ACE (medular de tiroides), CK20 (T.Merkel), neurofilamentos (T Merkel), cromogranina (neuroendocrino), sinaptofisina (neuroendocrino), enolasa neuronal específica (neuroendocrino).

Presenta CK -, CD45 - y S100 +: Apoya posible melanoma, liposarcoma y tumor maligno de la vaina de los nervios. Se recomienda solicitar adicionalmente HMB45 que marca positivo para melanoma

Presenta CK -, CD45 - y S100 -: Apoya posible sarcoma. Se recomienda solicitar adicionalmente desmina, vimentina, CD34, CD117, CD68 y CD99.

La familia del EGFR como diana molecular en cáncer

por **Mauricio Lema Medina**

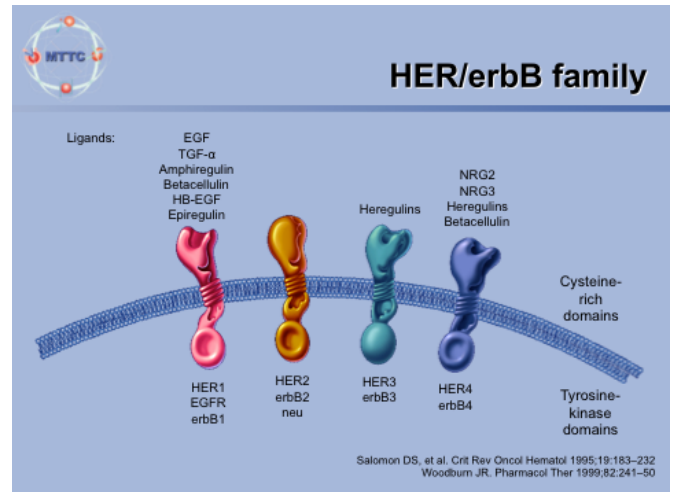
Muchas gracias por la oportunidad de dirigirme a ustedes en este prestigioso evento, aquí en Lima. En los siguientes 20 minutos voy a cubrir algunos aspectos sobre la terapia dirigida contra la familia de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Iniciaré con una introducción, seguida por el cubrimiento de la terapia anti-EGFR en colon, pulmón y otras neoplasias. Si el tiempo lo permite, hablaré unas cortas palabras de terapia dirigida contra HER2 en cáncer de mama, y en cáncer gástrico. Al final, por supuesto, unas conclusiones.

La investigación del factor de crecimiento epidérmico inició en 1959 cuando Stanley Cohen se fue para Vanderbilt, en Nashville, Tennessee. Cohen observó que cuando inyectaba extracto de glándula submaxilar a ratones recién nacidos se adelantaban en 2 días la apertura de los párpados y la erupción de los dientes. Ello era causado por un incremento en la proliferación de la epidermis. Con persistencia, dedicó su carrera al entendimiento de este fenómeno.

Replicando el fenómeno en cultivos de células en 1965, localizando el EGFR en la membrana celular, estableciendo su actividad tirosina kinasa, así como su secuencia de aminoácidos. Reconoció que el EGFR era esencialmente el mismo oncogen de la Eritroblastosis-B – ErbB.

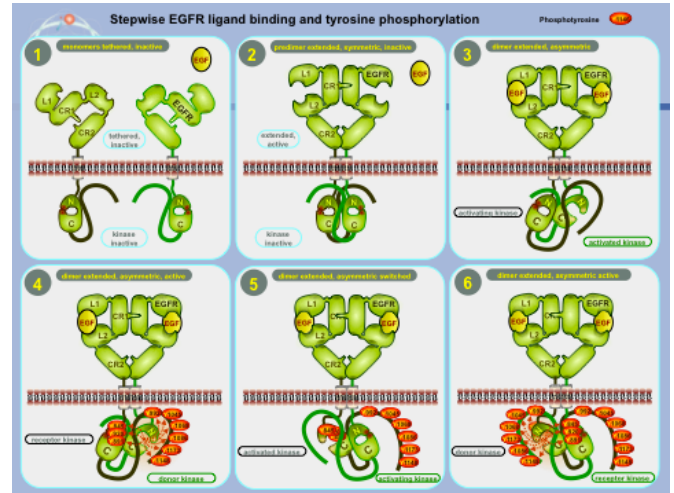
Los ligandos del EGFR causan alteraciones conformacionales que permiten la dimerización de receptores en la membrana celular. Tanto la homodimerización con otro EGFR o la heterodimerización con otros receptores de la misma familia pueden desencadenar reacciones similares. Los dímeros activan sus respectivas tirosinas kinasas en el dominio intracelular por medio de fosforilaciones sucesivas.



- 1960: Injections to newborn mice of crude submaxillary gland preparation cause premature eyelid opening / precocious tooth eruption (Cohen, S -1960)¹
- 1965: EGF directly stimulated the proliferation of epidermal cells in organ cultures of chick embryo skin (Cohen, S -1965)²
- 1973: Fibroblasts in culture responded to EGF with enhanced DNA synthesis (Armelin, H -1973)³
- 1976: EGFR is membrane-bound (Carpenter, G and Cohen, S -1976)⁴
- 1980: EGFR is a Tyrosine-Kinase (Ushiro, H and Cohen, S -1980)⁵
- 1984: Aminoacid sequence / Homology to the Erb-B ... (Yarden Y, et al -1984)⁶

1. Cohen, S. (1960) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 46, 302-311
 2. Cohen, S. (1965) Dev. Biol. 12, 394-407
 3. Armelin, H. (1973) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 70, 2702-2706
 4. Carpenter, G. and Cohen, S. (1976) J. Cell Biol. 71, 159-171
 5. Ushiro, H. and Cohen, S. (1980) J. Biol. Chem. 255, 8363-8365
 6. Yarden, Y., et al. (1984) Nature 309, 416-425

http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1986/cohen-lecture.pdf



Por su actividad, ganó el premio Nobel en 1986.

La familia de receptores EGF, también conocida como HER, consta de 4 miembros, el HER1 – HER4, que son receptores de membrana que tienen un dominio extracelular, un dominio de transmembrana y un dominio intracelular, con actividad tirosina kinasa.

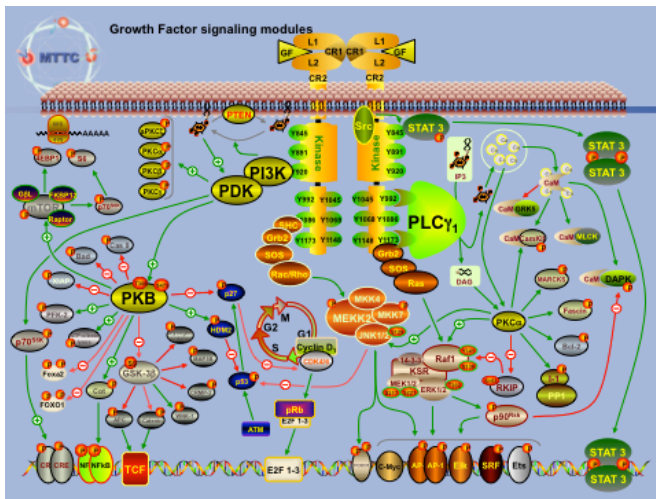
Su sobre-expresión puede generar el fenotipo oncológico. Específicamente con aumento de la proliferación celular, y la evasión de la apoptosis, entre otros.

En la imagen se observan los 4 receptores de la familia identificados en los humanos: HER1 o EGFR o Erb1, HER2 o Erb2, HER3 y HER4.

La familia del EGFR como diana molecular en cáncer

por Mauricio Lema Medina

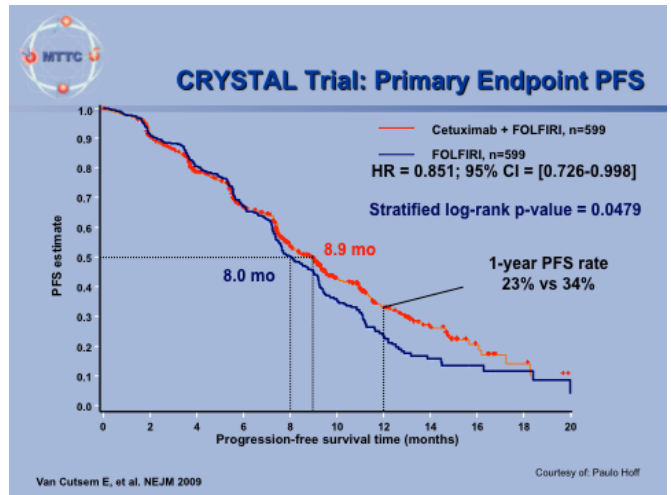
En esta diapositiva compleja se ilustra las cascadas de eventos intracelular que se desencadena por la activación del EGFR. Quiero llamar la atención a dos de las vías principales: la activación de la cascada RAS, RAF, y factores de transcripción ERK – que causan fundamentalmente proliferación celular; y la cascada de la PI3K que culminan en señales antiapoptóticas.



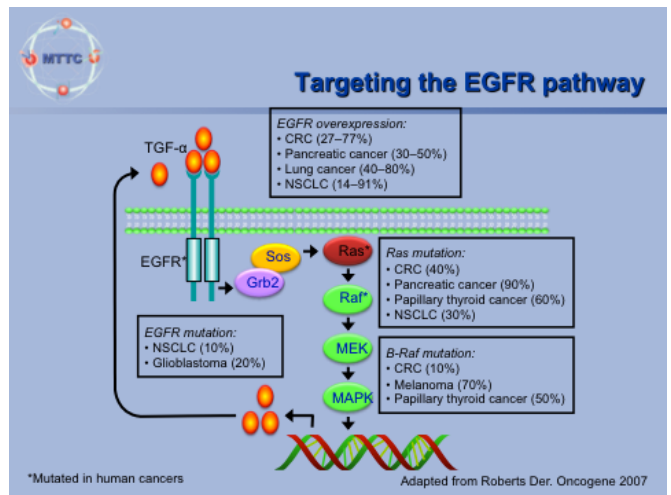
Terapia anti-EGFR en cáncer de colon y recto

Los agentes anti EGFR actualmente aprobados incluyen los anticuerpos monoclonales CETUXIMAB y panitumumab; así como las pequeñas moléculas Erlotinib, y Gefitinib – que antagonizan la actividad tirosina kinasa intracelular. Vamos a iniciar nuestro análisis con el cáncer de colon y recto.

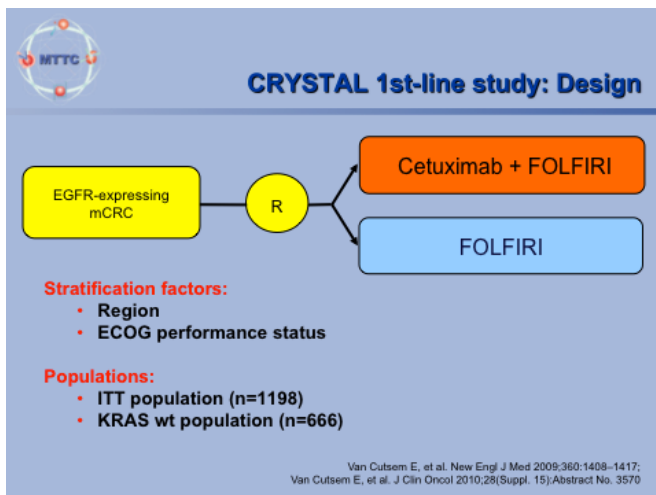
Tal vez uno de los estudios más importantes en oncología es el CRYSTAL, presentado por el Dr. Van Cutsem, que nos acompaña en este evento. Como ustedes saben, en este estudio se comparó quimioterapia con FOLFIRI con quimioterapia con Cetuximab – un anticuerpo monoclonal anti-EGFR.



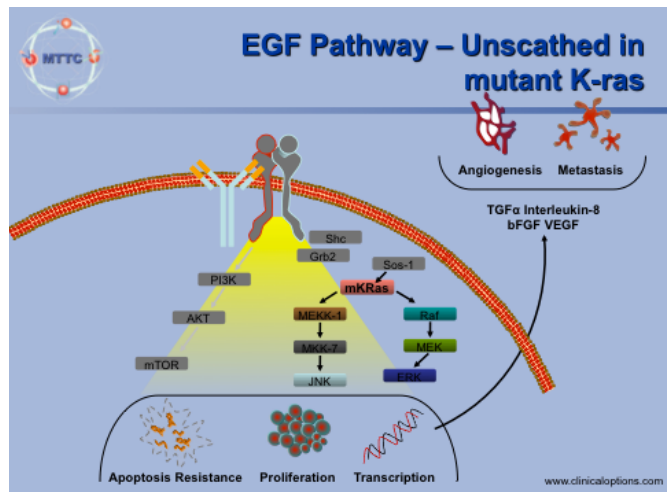
Pero en forma simultánea, se estableció la importancia de la mutación del KRAS que ocurre en el 40% de los pacientes con cáncer de colon, así como en otros tumores.



El KRAS mutado está constitutivamente activado, es decir, prendido todo el tiempo, estimulando la cascada proliferativa celular, volviendo irrelevante la terapia anti-EGFR como el cetuximab.



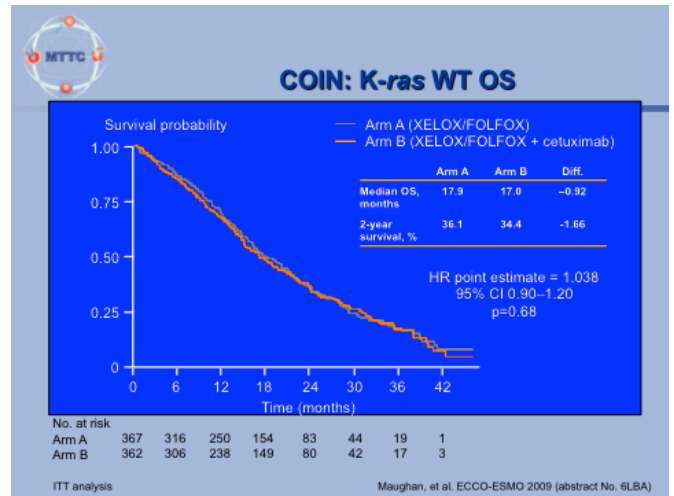
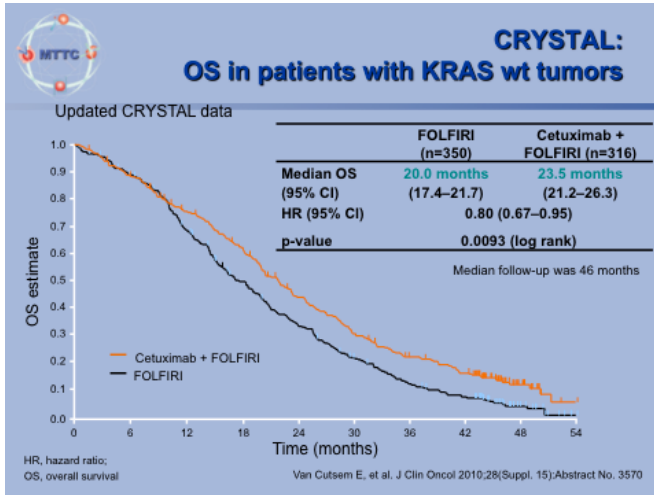
Tal como fue inicialmente planeado, el estudio obtuvo un modesto beneficio en la supervivencia libre de progresión de aproximadamente 1 mes.



La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

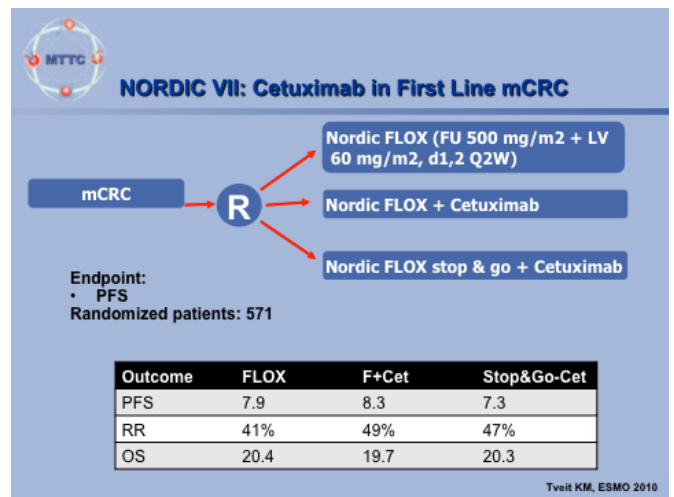
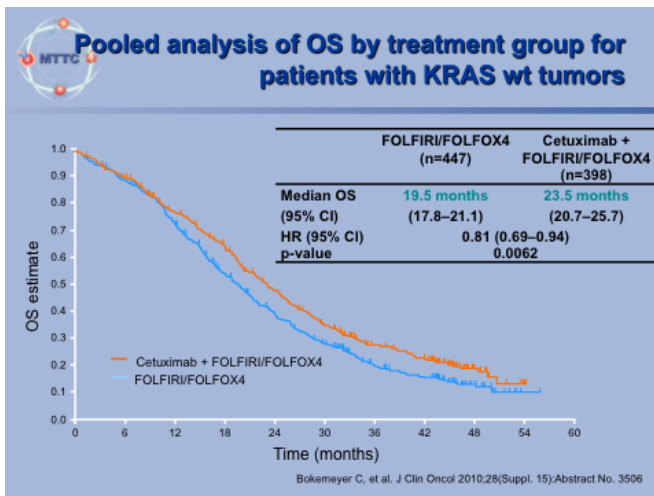
por Mauricio Lema Medina

Reanalizando los resultados del CRYSTAL en los pacientes SIN la mutación del KRAS se observó un incremento de 3 meses en la supervivencia global.

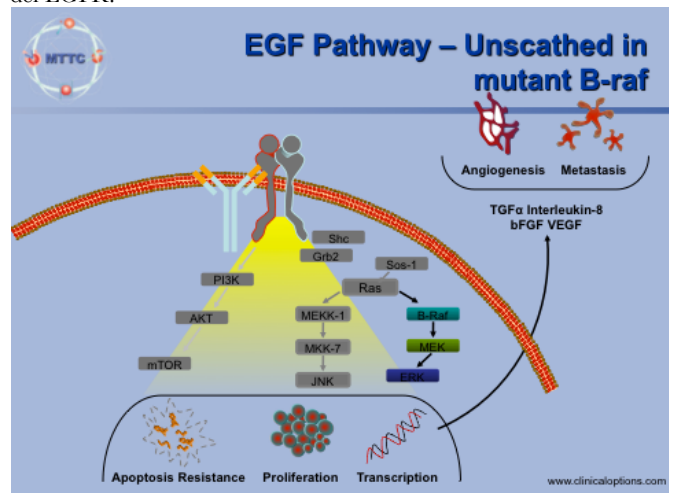


En forma similar, el NORDIC VII, es un estudio recientemente presentado en ESMO de con fluoruracilo en bolo + oxaliplatino, con o sin cetuximab, que también fue negativo.

Cuando se hizo el reanálisis combinado del CRYSTAL, con el OPUS (un pequeño estudio fase II que comparó FOLFOX, con y sin cetuximab), se encontró que los pacientes con KRAS nativo tuvieron una supervivencia superior con la adición de anti EGFR, como era de esperar según el paradigma.



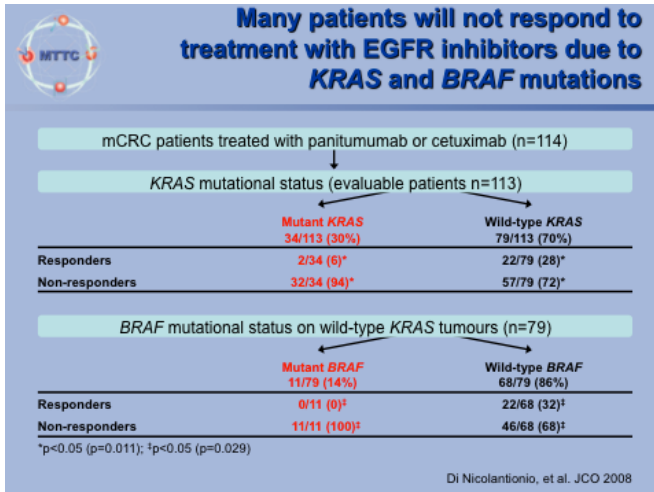
Otro de los componentes de la vía de transducción de señales del EGFR es el BRAF, que está mutado en 6-10% de los pacientes con cáncer de colon. Al igual que el KRAS, el BRAF mutado está constitutivamente activado volviéndolo menos sensible al bloqueo del EGFR.



La corroboración en estudios prospectivos tratando de establecer si los pacientes con KRAS nativo se benefician de terapia anti-EGFR ha encontrado tropiezos como el estudio COIN que aleatorizó pacientes a quimioterapia basada en fluoropirimidina + oxaliplatino, con o sin cetuximab, cuyo resultados fueron NEGATIVOS en los pacientes con KRAS no mutado.

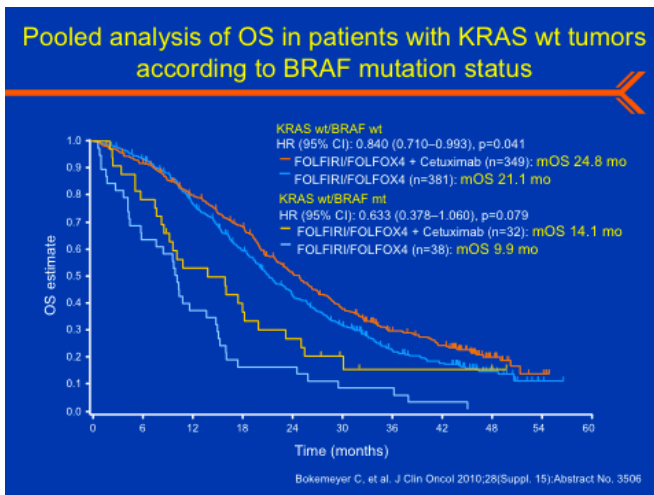
La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

Como se ilustra en este estudio de 79 pacientes con KRAS no mutado tratados con terapia anti-EGFR en los que se estableció si tenían mutación del BRAF. Como se observa, ninguno de los 11 pacientes con mutación del BRAF respondió. Conformándose al paradigma.



Podemos entonces concluir que la mutación del BRAF también confiere resistencia a la terapia anti EGFR.

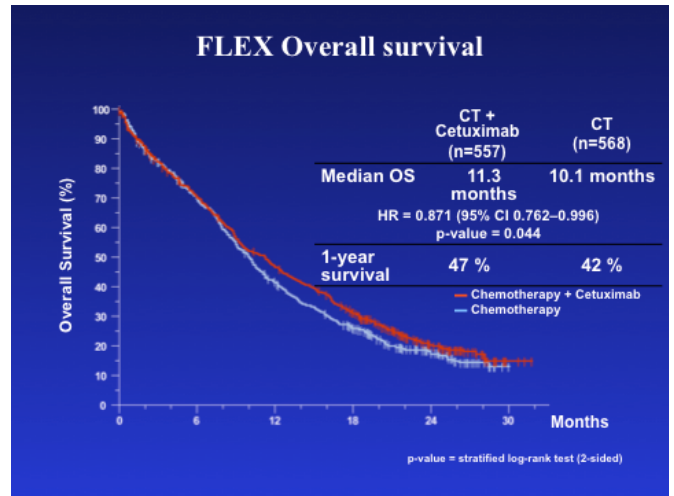
Como el Dr. Van Cutsem nos lo ilustra en el análisis combinado de CRYSTAL y OPUS para mutación del BRAF, los pacientes con esta mutación que recibieron anti-EGFR obtuvieron mejores desenlaces, y el BRAF fue sólo un factor pronóstico adverso.



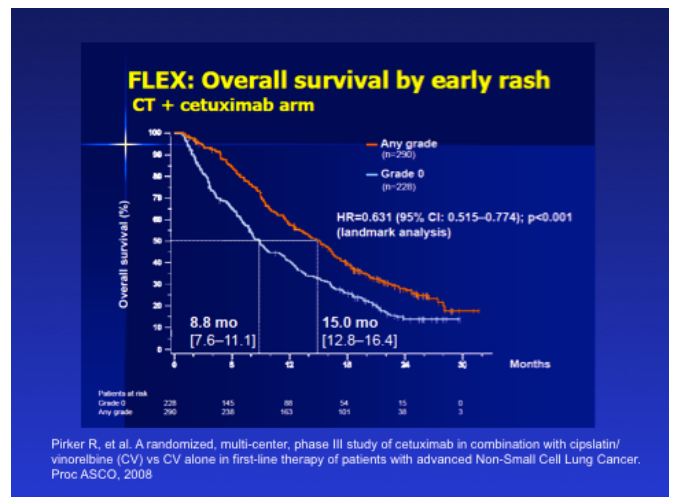
Terapia anti EGFR en cáncer del pulmón

En el estudio FLEX se aleatorizaron pacientes con cáncer de pulmón metastásico – de cualquier histología – a cisplatino + vinorelbina en primera línea, con o sin cetuximab.

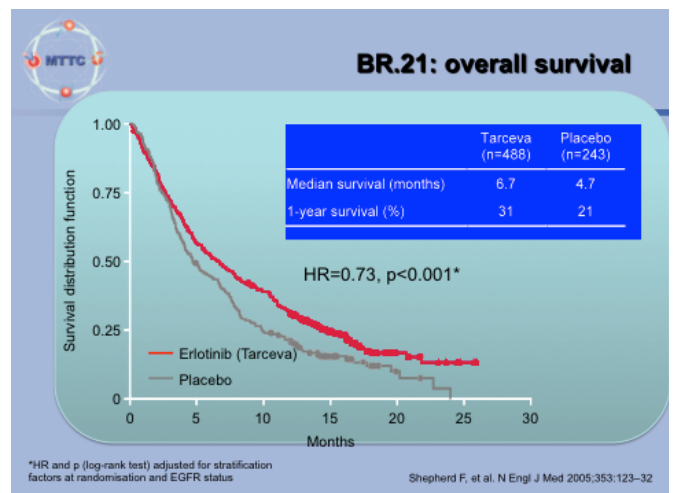
Este estudio también fue positivo, con un modesto incremento en la supervivencia global.



Especialmente, en el subgrupo de pacientes que desarrolló rash cutáneo – efecto adverso que también parece indicar respuesta al tratamiento en este y otros estudios ulteriores.



El erlotinib, un TKI, fue evaluado en última línea en NSCLC en el estudio BR.21, comparándolo con placebo en pacientes refractarios a quimioterapia con platinos.



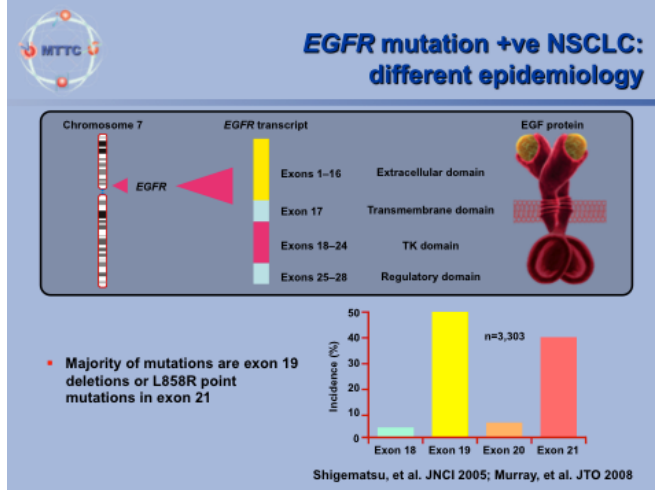
La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

por Mauricio Lema Medina

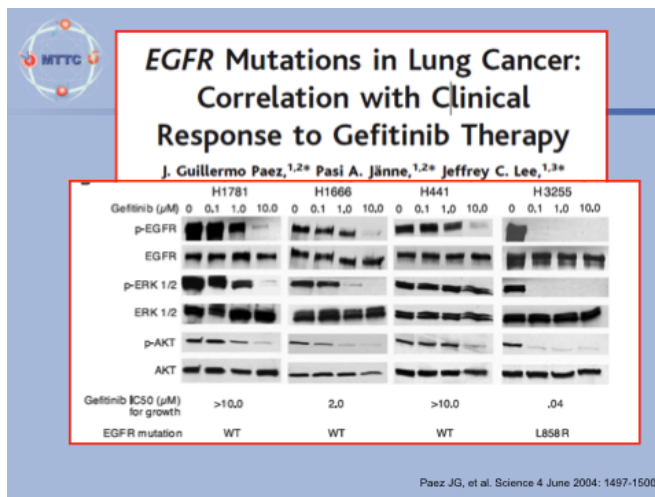
Encontrando un incremento de 2 meses en la supervivencia, a favor del anti-EGFR.

Así como en cáncer de colon está la historia del KRAS, en cáncer del pulmón está la historia de la mutación del EGFR.

Decenas de mutaciones del EGFR se han detectado, pero algunas mutaciones en los dominios de la tirosina kinasa son particularmente prevalentes en los pacientes con NSCLC – especialmente en asiáticas, no fumadoras con adenocarcinoma.

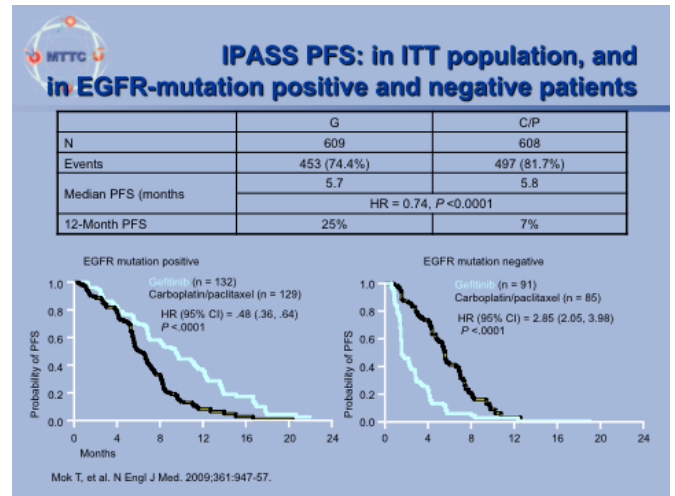


En el 2004 se estableció que las líneas celulares con mutación del EGFR frecuentes en el cáncer broncogénico eran exquisitamente sensibles al anti-EGFR TKI gefitinib como se observa en el panel de la derecha con virtual obliteración de la fosforilación del EGFR, fosforilación del ERK y de la fosfo-AKT a concentraciones bajas de gefitinib en la mutación L858R comparada con los controles.

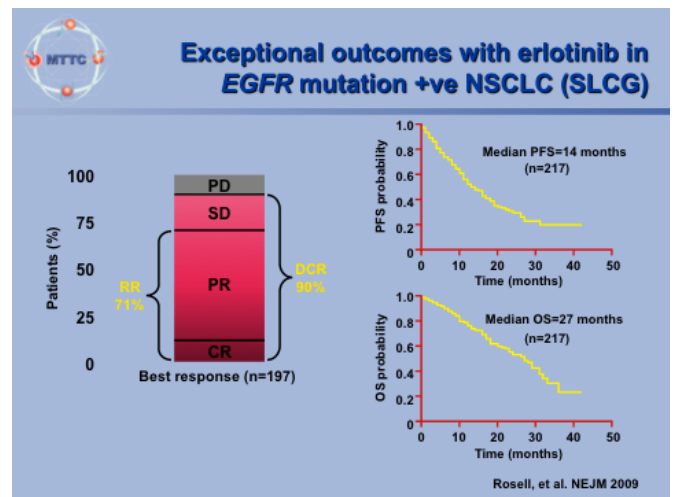


La corroboración de la importancia de las mutaciones en NSCLC se estableció en el IPASS, un controvertido estudio, en el que se aleatorizaron pacientes asiáticos poco o no fumadores con adenocarcinoma metastásico a recibir quimioterapia con gefitinib en primera línea.

En el grupo no seleccionado, no hubo beneficio en los desenlaces como se ve en la tabla de arriba, pero en el subgrupo de pacientes con mutación del EGFR si se logró establecer un marcado beneficio en los desenlaces A FAVOR del gefitinib como se ilustra en el panel inferior izquierdo (la curva azul es el gefitinib).



Pacientes con mutación del EGFR tratados con erlotinib en primera línea obtienen respuesta de hasta el 70% - en el rango de linfomas.

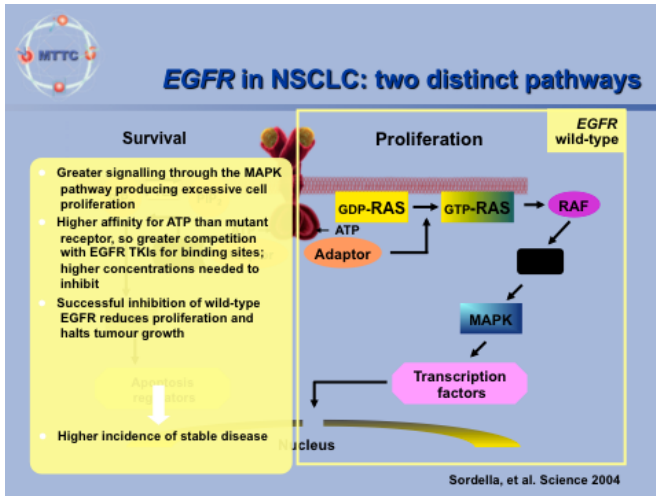


Qué hace que los pacientes con mutación del EGFR sean más susceptibles a la terapia anti-EGFR en NSCLC?

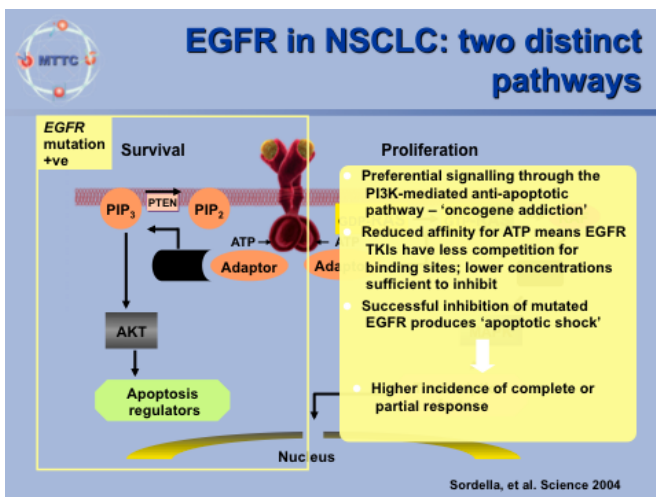
En la inmensa mayoría de los pacientes, la vía del EGFR activa la cascada proliferativa, que es menos sensible a los efectos antiproliferativos de la terapia anti-EGFR.

La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

por Mauricio Lema Medina

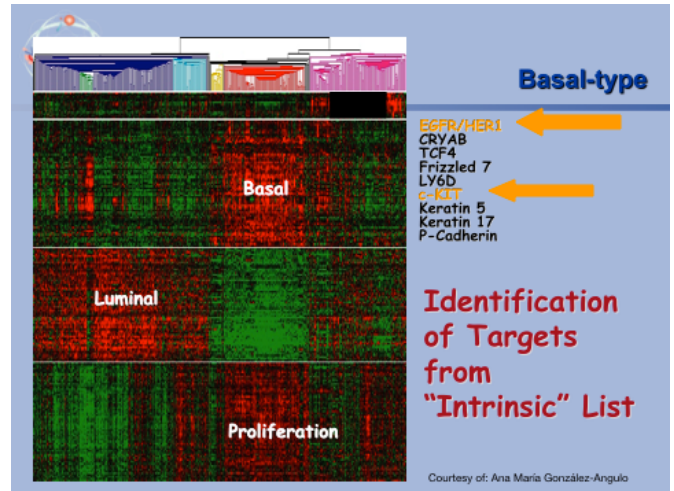


Los tumores de los pacientes con mutación del EGFR dependen de la CONTINUA activación de esta vía para evitar la muerte celular programada. Son ADICTOS AL ONCOGEN. De allí que, cualquier inactivación del EGFR va a causar una catástrofe celular denominada CHOQUE APOPTÓTICO (por bloqueo de la vía de la PI3K).



Terapia anti-EGFR en cáncer de mama

Hay evidencia cada vez más convincente de que un subgrupo de pacientes con cáncer de mama triple negativo exhiben sobre-expresión del EGFR



Recientemente, se han presentado estudios del uso de cetuximab en pacientes con cáncer de mama triple negativo del US Oncology y del consorcio TBCRC. Ambos estudios mostraron mayor respuesta en pacientes que recibieron el cetuximab.

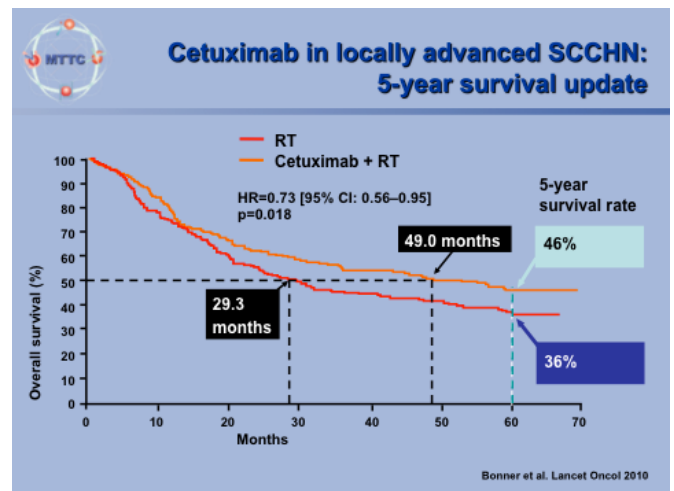
Trial with Cetuximab in Pre-treated Triple-Negative Metastatic Breast Cancer

	TBCRC Trial 001		US Oncology	
Regimen	Cetuximab	Carboplatin/ Cetuximab	Irinotecan/ Carboplatin	Irinotecan/ Carboplatin + Cetuximab
N	31	71	33	39
ORR	6%	18%	30%	49%

Carey L et al. J Clin Oncol 2008 abstr 1009
O'Shaughnessy J et al. Breast Cancer Res Treat 2007 abstr 308
Courtesy of: Ana María González-Angulo

Terapia anti EGFR en pacientes con cáncer de cabeza y cuello

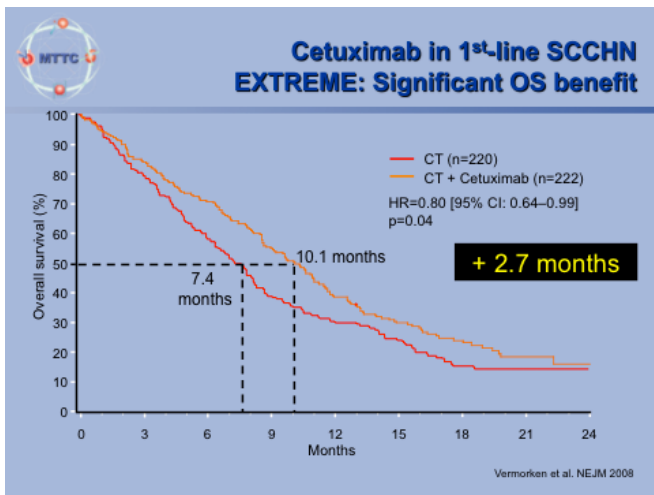
En carcinoma de cabeza y cuello, en donde la expresión del EGFR es ubicua, la terapia con cetuximab ha demostrado ser supremamente eficaz. Al compararla con radioterapia en cáncer localmente avanzado.



La familia del EGFR como diana molecular del cáncer

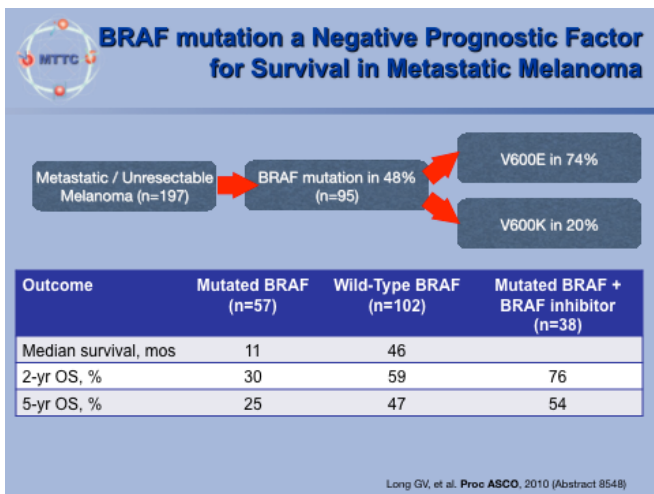
por Mauricio Lema Medina

La combinación de cetuximab con cisplatino en enfermedad metastásica también incrementa la supervivencia, constituyéndose en un estándar de tratamiento.

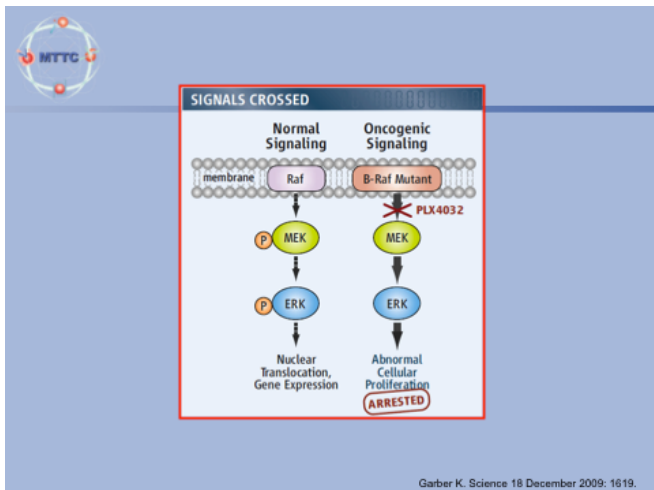


Qué cosas interesantes están sucediendo en la vía del EGFR?

Definitivamente, la historia del BRAF en melanoma es fascinante. Las mutaciones del BRAF ocurren en aproximadamente el 50% de los melanomas, y son de pronóstico adverso.

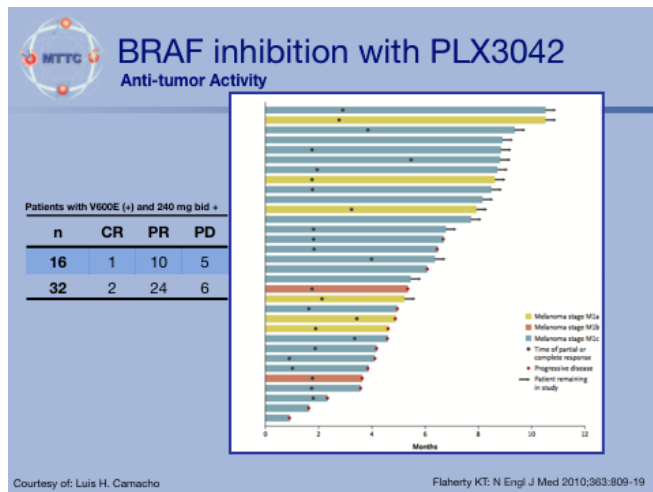


Se han desarrollado compuestos que bloquean estas mutaciones obliterando las cascadas de señales.



Uno de ellos, el PLX3042, se ensayó en un estudio fase I-II

Encontrando el silenciamiento de las señales de crecimiento en los tejidos, y una fascinante respuesta en 37 de 48 pacientes (de aproximadamente 7 meses).



Finalmente, la importancia de la terapia dirigida contra el EGFR se ilustra en esta tabla.

HER1-Pathway-directed therapy (2010)

Disease	Biomarker	% of total	Drugs
Breast cancer	Triple-negative – EGFR overexpression	10-20(?)	Cetuximab (?)
Lung cancer	EGFR mutation	10%	Gefitinib Erlotinib
Lung cancer	Non-EGFR mutated – Unknown	90%	Cetuximab Erlotinib
Colon cancer	K-ras mutation	40%	Lack-of-effect of Cetuximab
Colon cancer	B-raf mutation	6-10%	Lack-of-effect of Cetuximab*
Melanoma	B-raf mutation	50%	PLX-4032
HNSCC	Unknown		Cetuximab
Pancreatic cancer	Unknown		Erlotinib

* Controversial

Conclusiones

El EGFR es una diana relevante en diferentes neoplasias sólidas como colon, pulmón, cabeza y cuello, páncreas. Las mutaciones del EGFR han definido un nuevo subtipo de cáncer del pulmón susceptible a terapia molecular dirigida. La evidencia parece indicar un papel importante de la terapia anti-EGFR en un subgrupo de pacientes con cáncer de mama.

Los componentes intracelulares de la cascada del EGFR son relevantes en el pronóstico y como factores predictivos de respuesta en cáncer de colon. La terapia anti-BRAF posiblemente va a convertirse en estándar de tratamiento en pacientes con melanoma.

Sobre el nuevo POS

Por Mauricio Lema Medina

La Comisión de Regulación En Salud (CRES) tiene la función de asesorar al gobierno nacional en la actualización del Plan Obligatorio de Salud (POS). Con este fin se desarrollan unas reuniones de participación ciudadana en diferentes sitios del país. En la ciudad de Medellín se va a realizar una reunión el próximo 17 de diciembre de 2010. A continuación, haré el listado de medicamentos que deben ser adicionados al POS en las áreas de hematología y oncología, así como las razones para su incorporación de las directamente relacionadas con hematología y oncología (se enumeran también los medicamentos auxiliares requeridos para el tratamiento apropiado de pacientes oncológicos y hematológicos que no son antineoplásicos, ni de soporte, como antibióticos, antivirales y antimicóticos, etc.):

Glioblastoma multiforme
Temozolomide (en varias presentaciones): aumenta la supervivencia en pacientes con glioblastoma multiforme – junto con radioterapia adyuvante. Aumenta la supervivencia libre de progresión a los 6 meses en pacientes con glioblastoma multiforme en recaída.

Bevacizumab (ampollas de 100 miligramos): Obtiene la supervivencia libre de progresión a 6 meses más alta reportada en la literatura en pacientes con glioblastoma multiforme que progresan a quimiorradioterapia adyuvante.

Se debe eliminar del POS la procarbazona porque no se consigue hace varios años.

Carcinoma de cabeza y cuello
Cetuximab (ampollas de 100 miligramos): Incrementa la supervivencia en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzados cuando es utilizado junto con radioterapia. Incrementa la supervivencia global en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello metastásico o recurrente cuando se combina con cisplatino.

Docetaxel (ampollas de 20 miligramos y 80 miligramos): Incrementa la probabilidad de preservar órgano en carcinoma de cabeza y cuello cuando es combinado con platino y fluoropirimidina.

Carcinoma broncogénico de células no pequeñas
Vinorelbina (ampollas 50 miligramos): incrementa la supervivencia global cuando se combina con cisplatino luego de cirugía con intención curativa de carcinoma del pulmón de células no pequeñas, con alto riesgo de recaída.

Erlotinib (tabletas 150 miligramos): incrementa la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma del pulmón con mutación del EGFR, en primera línea. Aumenta la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión cuando se utiliza como terapia de mantenimiento luego de quimioterapia de inducción con dupletas basadas en platino. Incrementa la supervivencia en pacientes que progresan a quimioterapia basada en platino que no son candidatos a otros agentes antineoplásicos.

Pemetrexed (ampollas de 500 miligramos): Incrementa la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma broncogénico metastásico cuando es utilizado junto con platino, en primera línea. Aumenta la supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico como quimioterapia de mantenimiento luego de inducción con dupletas basadas en platino. Es tan eficaz como, y menos tóxico que, el docetaxel en quimioterapia de segunda línea en pacientes con cáncer del pulmón de células no pequeñas.

Docetaxel (ampollas de 20 miligramos, 80 miligramos): Es superior a quimioterapia de control en pacientes con cáncer del pulmón de células no pequeñas metastásico que progresan después de quimioterapia basada en platino.

Bevacizumab (ampollas 100 miligramos): Incrementa la supervivencia global en pacientes con carcinoma del pulmón metastásico de células no pequeñas no escamoocelular cuando se adiciona a dupletas basadas en platino.

Gemcitabina (ampollas 200 miligramos, 1000 miligramos): Particularmente eficaz en pacientes con carcinoma escamoocelular del pulmón, cuando es combinado con platino.

Carcinoma de células pequeñas
Topotecán (ampollas 4 miligramos): incrementa la tasa de respuesta y supervivencia global en pacientes con carcinoma de células pequeñas refractarios a platino y etopósido.

Carcinoma de mama
Trastuzumab (ampollas 440 miligramos): incrementa la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en todos los escenarios de cáncer de mama HER2 positivo (antes de la cirugía, después de cirugía, en enfermedad metastásica en primera línea, en enfermedad metastásica después de primera línea).

Docetaxel: En combinación con ciclofosfamida es superior a la combinación doxorubicina + ciclofosfamida como terapia adyuvante en cáncer de mama temprano – con mejor supervivencia global, y menor cardiotoxicidad. En combinación con capecitabina incrementa la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico en primera línea.

Bevacizumab (ampollas 100 miligramos): en combinación con otros agentes antineoplásicos incrementan la supervivencia libre de progresión cuando se utiliza en primera o segunda línea en cáncer de mama metastásico, HER2 negativo.

Capecitabina (tabletas 500 miligramos): Incrementa la supervivencia en pacientes con cáncer de mama refractarias a antraciclinas y taxanos. Combinación usual para lapatinib, trastuzumab, ixabepilona y bevacizumab en pacientes previamente tratadas con antraciclinas y taxanos que requieren de quimioterapia adicional.

Lapatinib (tabletas 500 miligramos): Combinado con capecitabina incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que progresan luego de terapia con trastuzumab. Combinado con letrozol incrementa la supervivencia libre de progresión en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama HER2, Receptores hormonales copositivas.

Ixabepilona (ampolla 45 miligramos, 15 miligramos): En combinación con capecitabina incrementa la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico refractarias a antraciclinas y taxanos, HER2 negativo. Eficaz en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo previamente tratadas con capecitabina, antraciclinas y taxanos.

Gemcitabina (ampollas 200 miligramos, 1000 miligramos): En combinación con

paclitaxel incrementa la supervivencia en pacientes con cáncer de mama metastásico en primera línea.

Vinorelbina (ampollas 50 miligramos): Estudios fase II muestran eficacia de la vinorelbina en pacientes con cáncer de mama refractarias a otras quimioterapias.

Anastrozol (tabletas 1 miligramos): incrementa la supervivencia libre de evento en pacientes postmenopáusicas, hormonosensibles, con cáncer de mama temprano, particularmente si son de alto riesgo.

Letrozol (tabletas 2.5 miligramos): incrementa la supervivencia libre de evento en pacientes postmenopáusicas, hormonosensibles, con cáncer de mama temprano. Incrementan también la supervivencia libre de evento de las pacientes que terminan el curso de tamoxifén adyuvante para cáncer de mama temprano. El subgrupo de pacientes con compromiso axilar puede tener un beneficio en la supervivencia global. Incrementa la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas en primera línea metastásica al compararlo con acetato de megestrol, así como incremento en la supervivencia libre de progresión cuando se compara con aminoglutetimida.

Exemestano (tabletas 25 miligramos): incrementa la supervivencia libre de evento en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible que reciben previamente 2-3 años de tamoxifén adyuvante.

Fulvestrant (ampollas 250 miligramos); es al menos tan eficaz y seguro como el anastrozol en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico (como las pacientes están recibiendo anastrozol u otros inhibidores de aromatasas como el letrozol o exemestano adyuvante, es decir, después de la cirugía, la opción de fulvestrant se vuelve importante para este grupo de pacientes cuando recaen).

Mesotelioma

Pemetrexed (ampollas 500 miligramos): En combinación con cisplatino incrementa la supervivencia global en pacientes con mesotelioma avanzado (metastásico o irreseccable).

Carcinoma gástrico

Epírrubicina (ampollas 50 miligramos): En combinación con cisplatino y fluoruracilo y administrado antes y después de la cirugía (perioperatoria)

incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico operable. En combinación con un platino y una fluoropirimidina aumenta la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico metastásico.

Docetaxel (ampollas 20 miligramos, 80 miligramos): En combinación con cisplatino y fluoruracilo incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico metastásico.

Oxaliplatino (ampollas 50 miligramos, 100 miligramos): Puede reemplazar al cisplatino sin deterioro en su eficacia cuando se usa en combinación con otros agentes. No tiene toxicidad renal, ótica, ni causa desequilibrio hidroelectrolítico.

Capecitabina (tabletas 500 miligramos): Más conveniente que la infusión intravenosa continua de fluoruracilo, sin deterioro en la eficacia.

Trastuzumab (ampollas 440 miligramos): Incrementa la supervivencia de pacientes con cáncer gástrico metastásico HER2 positivo cuando se combina con platino y fluoropirimidina.

Carcinoma de páncreas

Gemcitabina (ampollas 200 miligramos, 1000 miligramos): incrementa la supervivencia global y calidad de vida en pacientes con carcinoma de páncreas metastásico.

Erlotinib (tabletas 100 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con carcinoma de páncreas metastásico.

Irinotecán (ampollas 100 miligramos): en combinación con fluoruracilo, folinato de calcio, oxaliplatino incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

Oxaliplatino (ampollas 50 miligramos, 100 miligramos): en combinación con fluoruracilo, folinato de calcio, irinotecán incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de páncreas metastásico.

Carcinoma de vías biliares:

Gemcitabina (ampollas 200 miligramos, 1000 miligramos): En combinación con cisplatino incrementa la supervivencia global en pacientes con carcinoma de vías biliares irreseccable, metastásico o recurrente.

Carcinoma hepatocelular:

Sorafenib (tabletas 200 miligramos): incrementa la supervivencia en pacientes con carcinoma hepatocelular.

Carcinoma de colon

Oxaliplatino (ampollas 50 miligramos, 100 miligramos): en combinación con fluoropirimidina incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon operado con alto riesgo de recaída. En combinación con fluoropirimidina incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon metastásico en primera línea.

Irinotecán (ampollas 100 miligramos): en combinación con fluoropirimidina incrementa la supervivencia en pacientes con cáncer de colon metastásico. En combinación con Bevacizumab y fluoropirimidina incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon metastásico en primera línea. En combinación con cetuximab incrementa la supervivencia en pacientes con cáncer de colon metastásico refractario a varias líneas de tratamiento – con KRAS nativo.

Bevacizumab (ampollas 100 miligramos): En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina sólo, o combinada con irinotecán, incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon metastásico. Combinado con oxaliplatino y fluoropirimidina incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon metastásico en segunda línea.

Cetuximab (ampollas 100 miligramos): sólo, en combinación con irinotecán, o en combinación con irinotecán y fluoropirimidina incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de colon metastásico en pacientes con KRAS nativo.

Capecitabina (tabletas 500 miligramos): reemplaza con eficacia al fluoruracilo infusional en casi todos los esquemas que requieren fluoropirimidinas en carcinoma de colon y recto, con mayor conveniencia para el paciente.

GIST (Tumor Estromal Gastrointestinal)

Imatinib (tabletas 100 miligramos, 400 miligramos): incrementa la supervivencia en pacientes con GIST metastásico.

Sunitinib (tabletas 12.5 miligramos, 25 miligramos, 50 miligramos): Incrementa la supervivencia en

pacientes con GIST metastásico refractario a imatinib.

Carcinoma de ovario

Topotecán (ampollas 4 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con carcinoma de ovario refractarios a taxanos y platinos.

Doxorrubicina liposomal (ampollas 20 miligramos, 50 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con carcinoma de ovario refractario a taxanos y platinos.

Bevacizumab (ampollas 100 miligramos): en combinación con platino y paclitaxel incrementa la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de ovario resecado.

Carcinoma de cérvix uterino

Gemcitabina (ampollas 200 miligramos, 1000 miligramos): en combinación con cisplatino y radioterapia incrementa la tasa de respuesta y la supervivencia global en cáncer de cérvix uterino localmente avanzado.

Topotecán (ampollas 4 miligramos): Sólo o en combinación con cisplatino incrementa la supervivencia global en pacientes con cáncer de cérvix uterino recurrente o metastásico.

Carcinoma renal

Sunitinib (tabletas 50 miligramos, 25 miligramos, 12.5 miligramos): incrementa la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal metastásico.

Sorafenib (tabletas 200 miligramos): incrementa la supervivencia en pacientes con carcinoma renal refractario a citoquinas.

Everolimus (tabletas 10 miligramos): incrementa la supervivencia en pacientes con carcinoma renal refractario a terapia antiangiogénica.

Bevacizumab (ampollas 100 miligramos): combinado con interferón incrementa la supervivencia libre de progresión en pacientes con carcinoma renal metastásico.

Interleucina 2 (ampollas 1000 unidades internacionales): cura a 1/6 pacientes con carcinoma renal metastásico que son candidatos al tratamiento.

Carcinoma de vejiga

Gemcitabina (ampollas 200 miligramos, 1000 miligramos): en combinación con un derivado en platino es equivalente

en eficacia, pero menos tóxico que mVAC en pacientes con carcinoma de vejiga metastásico.

Próstata

Acetato de leuprolide (ampollas 22.5 miligramos): causa castración farmacológica en pacientes que no aceptan la orquidectomía.

Bicalutamida (tabletas 50 miligramos, 150 miligramos): en combinación con castración quirúrgica o farmacológica, es eficaz en pacientes con carcinoma de próstata metastásico refractarios o que no tolera la ciproterona

Docetaxel (ampollas 20 miligramos, 80 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con carcinoma de próstata metastásico hormonorrefractario.

Melanoma metastásico

Interleucina 2 (ampollas 1000 unidades internacionales): cura 1/6 pacientes con melanoma metastásico que son candidatos al tratamiento.

Sarcoma de tejidos blandos

Ifosfamida (ampollas 1000 miligramos, 2000 miligramos): en combinación con doxorrubicina incrementa la supervivencia global en pacientes con sarcomas de tejidos blandos.

MESNA (ampollas 400 miligramos): evita la cistitis hemorrágica asociada a ifosfamida (y ciclofosfamida altas dosis). Debe ser administrada siempre que se utiliza ifosfamida.

Trabectedina (ampollas 4 miligramos): incrementa la supervivencia de pacientes con sarcomas de tejidos blandos refractarios a ifosfamida y doxorrubicina.

Sarcoma de Kaposi

Doxorrubicina liposomal (ampollas 20 miligramos, 50 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con sarcoma de Kaposi metastásico asociado a VIH.

Mieloma múltiple

Bortezomib (ampollas 3.5 miligramos): incrementa la supervivencia de pacientes con mieloma múltiple, sólo o en combinación con diferentes agentes.

Lenalidomida (tabletas 25 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes refractarios a alquilantes o bortezomib. Incrementa la supervivencia en pacientes post-trasplante de médula ósea.

Doxorrubicina liposomal (ampollas 20 miligramos, 50 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con mieloma múltiple en combinación con otros agentes.

Leucemia linfocítica crónica

Rituximab (ampollas 100 miligramos, 500 miligramos): incrementa la supervivencia global en combinación con fludarabina y ciclofosfamida.

Fludarabina (ampollas 50 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con leucemia linfocítica crónica.

Alemtuzumab (...) incrementa la supervivencia global en pacientes refractarios a quimioterapia de primera línea.

Leucemia mieloide crónica

Imatinib (tabletas 100 miligramos, 400 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica. Eficaz en combinación con quimioterapia de combinación en crisis blástica o leucemias agudas Ph+.

Dasatinib (tabletas 70 miligramos, 100 miligramos): incrementa la supervivencia en pacientes con leucemia mieloide crónica refractarios o con intolerancia a imatinib. Eficaz en combinación con quimioterapia de combinación en crisis blástica o leucemias agudas Ph+.

Nilotinib (tabletas 200 miligramos): incrementa la supervivencia en pacientes con leucemia mieloide crónica refractarios o con intolerancia imatinib. Eficaz en combinación con quimioterapia de combinación en crisis blástica o leucemias agudas Ph+

Leucemia mieloide aguda:

Daunorrubicina (ampollas 20 miligramos): estándar de tratamiento para la inducción de leucemia mieloide aguda.

Idarrubicina (ampollas 10 miligramos): estándar de tratamiento para la inducción de leucemia mieloide aguda. Eficaz en quimioterapia de rescate de leucemias agudas y linfomas linfoblásticos.

Leucemia promielocítica aguda

Tretinoína (tabletas 10 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con leucemia promielocítica aguda.

Trióxido de arsénico (...) incrementa la supervivencia global en pacientes con

leucemia promielocítica aguda refractarios a tretinoína.

Leucemia linfoide aguda
Daunorrubicina (ampollas 20 miligramos): estándar de tratamiento para la inducción de leucemia linfoide aguda.

Clofarabina (ampollas): incrementa la tasa de respuesta en pacientes menores de 22 años de edad con leucemia linfoide aguda en recaída que tienen probabilidad de trasplante alogénico (ie, tienen donante identificado).

Leucemias agudas en recaída o refractarias
Idarrubicina, Fludarabina (ver arriab): incrementa la supervivencia global, y la probabilidad de trasplante.

Leucemias agudas Ph+
Imatinib, dasatinib: incrementa la supervivencia global, y la probabilidad de trasplante.

Linfoma difuso de células grandes fenotipo B, linfoma folicular, linfoma linfocítico, linfoma del manto, y otros linfomas CD20+
Rituximab (ampollas 100 miligramos, 500 miligramos): incrementa la supervivencia global en pacientes con linfoma difuso de células grandes, fenotipo B, linfoma folicular, linfoma linfocítico, linfoma del manto y otros linfomas CD20+. Indicado como terapia de mantenimiento en linfoma folicular. Eficaz en linfoma folicular en recaída.

Linfoma de Hodgkin en recaída y linfomas no Hodgkin agresivo en recaída
Ifosfamida (ampollas 1000 miligramos, 2000 miligramos): en combinación con carboplatino y etopósido incrementa la supervivencia global en pacientes con linfomas agresivos potencialmente curables en recaída, candidatos a trasplante autólogo de médula ósea.

MESNA (ampollas 400 miligramos): evita la cistitis hemorrágica asociada a ifosfamida (y ciclofosfamida altas dosis). Debe ser administrada siempre que se utiliza ifosfamida.

Síndrome mieloproliferativo (Policitemia vera, trombocitosis esencial)
Hidroxiúrea (tabletas 500 miligramos): evita complicaciones potencialmente letales asociadas a trombocitosis esencial y policitemia vera. Eficaz en el control de la anemia falciforme, incrementando la hemoglobina F,

disminuyendo dramáticamente las crisis falciformes.

Tricoleucemia
Cladribina (ampollas 10 miligramos): induce remisión duradera que incrementa la supervivencia global en pacientes con leucemias vellosas (tricoleucemia).

Rituximab (ampollas 100 miligramos, 500 miligramos): aumenta el tiempo de supervivencia libre de progresión cuando se usa en combinación con cladribina (o inmediatamente después). Eficaz en paciente con tricoleucemia que recidiban después de terapia con cladribina (u otro análogo de purina).

Mielodisplasia
Lenalidomida (tableta 5 miligramos, 10 miligramos, 25 miligramos): disminuye los requerimientos transfusionales de los pacientes con síndrome mielodisplásico 5q-, y otros síndromes mielodisplásicos de bajo riesgo.

Decitabina (ampollas de 50 miligramos): aumenta la supervivencia libre de progresión, y la tasa de respuesta en pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio y alto.

Azacitidina (ampollas...): aumenta la supervivencia global, tasa de respuesta, los requerimientos transfusionales y la supervivencia libre de progresión de pacientes con síndrome mielodisplásico de riesgo intermedio y alto.

Hemoglobinuria paroxística nocturna
Eculizumab (ampollas): incrementa la tasa de respuesta, mejora la calidad de vida, disminuye los requerimientos transfusionales en pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

Trombocitopenia inmune:
Gammaglobulina (ampollas 1 gramo): para el manejo de trombocitopenia inmune refractario a esteroides.

Hemofilia
Factor VIII enriquecido con factor de Von Willebrand (ampollas): reemplazo de factor en enfermedad de Von Willebrand.

Factor VIIa – novoseven – (ampollas): para el tratamiento de sangrado o profilaxis perioperatoria en pacientes con hemofilia A o B con inhibidores.

Enfermedad de Gaucher
Imiglucerasa (ampollas 400 miligramos): reemplazo enzimático de la enfermedad de Gaucher.

Trasplante de médula ósea
Melfalán en ampollas: quimioterapia de acondicionamiento para trasplante en mielomas y linfomas.

Fludarabina en ampollas: quimioterapia de acondicionamiento para trasplante en leucemia

Tiotepa en ampollas: quimioterapia de acondicionamiento para trasplante alogénico.

Globulina antitimocítica en ampollas: para el tratamiento de pacientes con anemia aplásica. También para el acondicionamiento de pacientes con anemia aplásica.
Tacrolimus (tabletas): para el manejo de enfermedad injerto contra huésped después del trasplante alogénico.

Micofenolato mofetil (tabletas): para el manejo de enfermedad injerto contra huésped después de trasplante alogénico.

Antieméticos
Aprepitant (caja con 1 tableta de 125 miligramos, 2 tabletas de 80 miligramos): eficaz en la prevención de la náusea y el vómito asociado a quimioterapia de emetogenicidad moderada y severa. Disminuye visitas a urgencias, deshidratación, emesis anticipatoria. Mejora cumplimiento de terapia antineoplásica.

Palonosetrón (ampollas 0.25 miligramos): altamente eficaz en la prevención de la náusea y vómitos tempranos y retardados en pacientes que reciben quimioterapia con alto potencial emetogénico. Disminuye visitas a urgencias, deshidratación, emesis anticipatoria. Mejora cumplimiento de terapia antineoplásica.

Factores hematopoyéticos
Eritropoyetina recombinante (ampollas 30000 unidades internacionales): disminuye la fatiga causada por la anemia asociada a quimioterapia.

Pegfilgastrim (ampollas 6 miligramos): indicado en la profilaxis primaria de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia con un 20% de riesgo de neutropenia febril, en pacientes con linfoma curable mayores de 65 años, y en la profilaxis secundaria de pacientes que tuvieron neutropenia febril en un ciclo previo.

Filgastrim (ampollas de 300 microgramos): indicado en la profilaxis primaria de neutropenia febril en

pacientes que reciben quimioterapia con un 20% de riesgo de neutropenia febril, en pacientes con linfoma curable mayores de 65 años, en la profilaxis secundaria de pacientes que tuvieron neutropenia febril en un ciclo previo, y para la reconstitución hematológica después de trasplante autólogo.

Agentes anti-infecciosos necesarios para el tratamiento de pacientes oncológicos y hematológicos

Cefalosporinas de 3ª y 4ª generación
Cefepime, ceftazidima

Carbapenems
Meropenem

Antifúngicos
Voriconazol, anfotericina liposomal, caspofungina.

Antivirales
Ganciclovir, valganciclovir, valaciclovir, foscarnet.

Anti pneumocysti jiroveci
Pentamidina en aerosol