

# Boletín SEOM

Sociedad Española de Oncología Médica

Presencia de  
LA ONCOLOGÍA MÉDICA ESPAÑOLA  
en **ASCO 2012**

Acceso gratuito e inmediato a revistas científicas internacionales

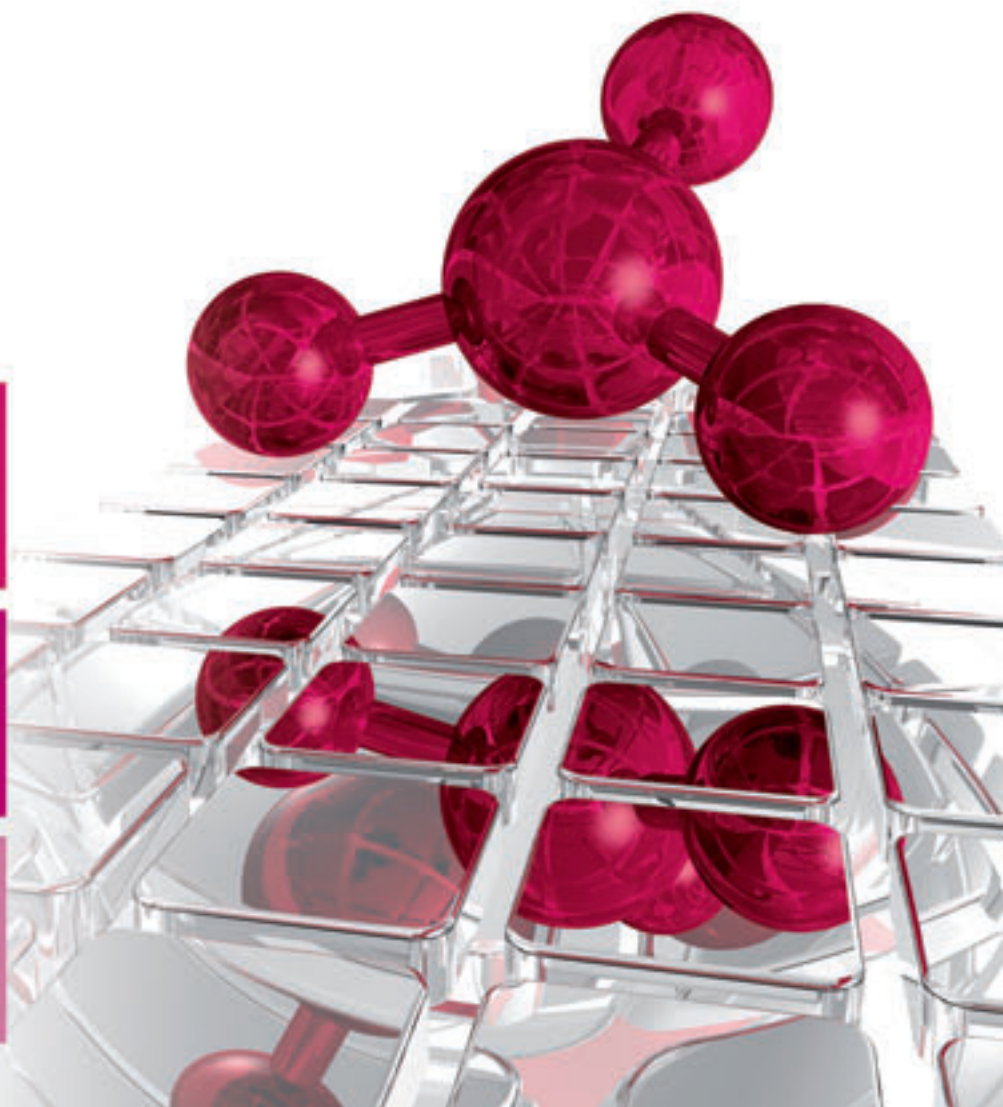
OncoNexión

Dossier SEOM Grupos Cooperativos Nacionales de Investigación

Programa Científico del 2º Simposio Nacional SEOM

Consenso en Cáncer Hereditario - SEOM y Atención Primaria

Documento de Consenso 2011 en VPH

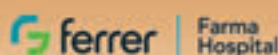


La Junta Directiva de la SEOM en representación de todos los oncólogos médicos españoles y del equipo de colaboradores de su sede social, agradecen a los Protectores de la Fundación SEOM su colaboración prestada que hace posible un servicio cada día mejor y más completo a sus asociados.

# SEOM

Sociedad Española  
de Oncología Médica

[www.seom.org](http://www.seom.org)



# Sumario

■ <b>Oncología en Internet</b>	pág. 4
■ <b>Carta del Presidente</b>	pág. 5
■ <b>Noticias</b>	
• Acceso gratuito e inmediato a texto completo a los artículos de las principales revistas científicas en Oncología	pág. 10
• Dossier SEOM Grupos Cooperativos Nacionales de Investigación en Oncología Médica	
• La SEOM participa en numerosas reuniones científicas	pág. 11
• SEOM retransmitió en español los Highlights de ASCO 2012	pág. 12
• IV Seminario de Periodistas "Curar y Cuidar en Oncología: La Eficiencia en Cáncer"	pág. 14
• La SEOM colabora en "La Carrera de la Mujer 2012" con Buckler 0,0	pág. 18
• 8º Simposio Internacional de Oncología Traslacional	
• Nombramientos	pág. 19
• Nuevo documento de consenso de vacunación frente al VPH	pág. 20
■ <b>SEOM con los Pacientes</b>	
• GEPAC presenta el Informe sobre las necesidades de los supervivientes de cáncer. 3 de junio, Día Nacional del Superviviente de Cáncer	pág. 22
• 8 de junio, Día Internacional de los Tumores Cerebrales	pág. 24
■ <b>Avales Científicos</b>	pág. 25
■ <b>Artículo destacado</b>	
• The New England Journal of Medicine. Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing	pág. 26
■ <b>Comentario CTO</b>	
• Advances in cutaneous melanoma	pág. 28
■ <b>2º Simposio Nacional SEOM. Programa Científico</b>	pág. 30
■ <b>Reportaje</b>	
• ASCO 2012. Comunicaciones más destacadas y participación española	pág. 39
■ <b>Haciendo un poco de historia... 1972</b>	pág. 58
■ <b>Noticias de Grupos Cooperativos</b>	
• Entrevista a los ganadores de las Becas TTCC de Formación en el Extranjero	pág. 59
• Cáncer de cabeza y cuello avanzado. Trabajando juntos	pág. 66
• Evidencias de Hoy para un cambio de estándares en Cáncer de Próstata	pág. 67
■ <b>Secciones SEOM</b>	
• Consenso de Cáncer Hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y las de Atención Primaria (SEMFYC, SEMERGEN y SEMG)	pág. 68
• Participe en el Estudio FINITE promovido por la Sección SEOM de Cuidados Continuos	pág. 72
• Tercer Ganador del IV Concurso +mir de Casos Clínicos	pág. 73
• Entrevista a Begoña Jiménez. Ganadora del 1º premio del IV Concurso +mir de Casos Clínicos promovido por la Sección +MIR	pág. 76
■ <b>Hemeroteca</b>	pág. 77
■ <b>Noticias de Grupos de Trabajo SEOM</b>	
• Nuevo Grupo de Trabajo SEOM en Prevención y Diagnóstico Precoz	pág. 78
• Publicaciones Científicas de la SEOM en la revista CTO	pág. 79
• Simposio Satélite Grupo CICOM en el Congreso de ACROSS	pág. 80
• El Grupo CICOM fomenta la Formación Continuada con dos sesiones	pág. 81
■ <b>Entrevista a Philippe Meyer, Director de la División de Onco-Hematología, Roche Farma España</b>	pág. 82
■ <b>Agenda</b>	pág. 84
■ <b>Publicaciones</b>	
• Diagnóstico, estudio de extensión y pronóstico en Oncología	pág. 88
• Documento de Consenso 2011 de Sociedades Científicas. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano (VPH)	pág. 89
■ <b>Premios y Becas</b>	
• Agradecimiento a SEOM en JCO	pág. 90
• Memoria final Becas SEOM 2006 para Jóvenes Investigadores Estudio prospectivo de la estabilidad en el tiempo de los ácidos nucleicos circulantes en sangre en función del almacenaje en pacientes neoplásicos	pág. 91



Mayo - Junio 2012 Número 80

## SEOM

Sociedad Española  
de Oncología Médica

[www.seom.org](http://www.seom.org)

C/Velázquez, 7 - 3ª Plta.  
28001 - Madrid

Tel.: 91 577 52 81 / Fax: 91 139 35 56  
[seom@seom.org](mailto:seom@seom.org)

### PRESIDENTES SEOM

Dr. Jesús Vicente Fernández (1976-1980)  
Dr. Juan José López López (1980-1982)  
Dr. Jose A. Moreno Nogueira (1982-1984)  
Dr. Constantino Herranz Fdez. (1985-1987)  
Dr. Hernán Cortés-Funes (1987-1989)  
Dr. Pau Viladiu Quemada (1989-1991)  
Dr. Eduardo Díaz Rubio (1991-1993)  
Dr. Antonio Duque Amusco (1993-1995)  
Dr. Gumersindo Pérez Manga (1995-1997)  
Dr. José Ramón Germá Lluch (1997-1999)  
Dr. Vicente Guillem Porta (1999-2001)  
Dr. Javier Dorta Delgado (2001-2003)  
Dr. Antonio Antón Torres (2003-2005)  
Dr. Alfredo Carrato Mena (2005-2007)  
Dr. Ramon Colomer (2007-2009)  
Dr. Emilio Alba (2009-2011)

### PRESIDENTE

Dr. Juan Jesús Cruz Hernández

### VICEPRESIDENTE

Dra. Pilar Garrido López

### SECRETARIO

Dr. Agustí Barnadas i Molins

### TESORERO

Dr. Pablo Borrega García

### VOCALES

Dr. Francisco Javier Barón Duarte  
Dra. Elvira del Barco Morillo  
Dra. Rocío García Carbonero  
Dr. Jesús García Mata  
Dra. Encarnación González Flores  
Dra. Pilar Lianes Barragán  
Dr. Antonio Lombart Cussac  
Dr. Fernando Rivera Herrero

### SECRETARÍA CIENTÍFICA

Dr. Javier Espinosa Arranz  
Dra. Cristina Grávalos Castro  
Dr. César A. Rodríguez Sánchez

### GERENCIA

Dña. María García de Parada Miranda

### DPTO. DE COMUNICACIÓN

Dña. Mayte Brea Carrasco  
Dña. Ana Navarro Ojeda

### DPTO. DE CONGRESOS

Dña. Mónica Díaz del Saz

### SECRETARÍA TÉCNICA

Dña. Natascha Prah Agueda  
Dña. Marina Casanueva Tomás  
Dña. Rosario Moya Sánchez

ISSN: 1698-3491

Dep. Legal: M-9192/2001

Edita: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

Diseño y Maquetación: Mares Ideas Publicitarias, S.L.



# Oncología en Internet

## Nuevo app para Socios de SEOM



Descárguese el nuevo app que la SEOM ha diseñado para sus socios. Para ello necesita su usuario y contraseña de socio. Si no dispone de ella, solicítela en la Secretaría Técnica (91 577 52 81 o [seom@seom.org](mailto:seom@seom.org)).

A través de este app puede ver las últimas noticias SEOM, las ponencias de los Congresos SEOM, la agenda de reuniones científicas de Oncología, los videos de Onconexión (Highlights ASCO 2012) y próximamente también las Guías Clínicas.

En los próximos meses se lanzarán dos nuevas apps específicas para pacientes y periodistas.

Este app está disponible para usuarios con sistema operativo IOS 5.0 (Iphone, Ipad y Ipod). Por ello los dispositivos requieren actualización de software a la versión 5.0 o superior.



En [www.seom.org](http://www.seom.org) puede ver un tutorial de su navegación.

# Carta del Presidente



En las páginas centrales de este boletín SEOM podéis leer un amplio reportaje de lo más importante presentado en ASCO donde se destaca la participación de oncólogos españoles. Sin duda como ha comentado algún medio de comunicación: “la investigación más puntera en cáncer habla español”. Esta afirmación la hemos podido corroborar viendo los 18 videos-resumen en español con los highlights de los diferentes tumores realizados por oncólogos médicos españoles, socios de SEOM. Estos videos siguen estando disponibles en la web de SEOM y en el nuevo app de la Sociedad que como os hemos informado acabamos de estrenar.

En la Sociedad Española de Oncología Médica seguimos apostando por los nuevos canales de comunicación. Después de la experiencia piloto de la aplicación para dispositivos móviles de apple del XIII Congreso de SEOM y a la vista de la buena acogida que tuvo, ahora ponemos en marcha un app institucional con información de SEOM y próximamente tendremos otro específico para pacientes y un tercero dedicado a los medios de comunicación. Esta nueva herramienta se suma a la cuenta que la SEOM tiene en twitter. Otra nueva vía de comunicación que amplía la proyección de SEOM en la sociedad y que permite mantener el posicionamiento de la SEOM como referente de Oncología y de los pacientes con cáncer en España.

El pasado 3 de junio celebramos junto al Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) el Día Nacional del Superviviente de Cáncer. Por primera vez en España se ha celebrado este día y SEOM ha querido estar presente apoyando una vez más a los pacientes, nuestra razón de ser.

En beneficio de los pacientes en SEOM continuamos impulsando la investigación clínica en cáncer. Como muchos de vosotros sabéis, SEOM y todos los Grupos Cooperativos de Investigación hemos firmado un convenio de colaboración para defender la importancia de la investigación clínica independiente en España y hemos actualizado el dossier de investigación. El próximo número del boletín SEOM estará dedicado íntegramente a la prolífera e ingente producción científica de los Grupos Cooperativos en Oncología y su repercusión para conseguir avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención del cáncer.

¡Feliz verano!

**Dr. Juan Jesús Cruz**  
*Presidente de SEOM 2011 - 2013*

# DESARROLLO DE LA INMUNOTERAPIA en ONCOLOGÍA

## Nuevos conocimientos que salen a la luz

### EL POTENCIAL DE LA INMUNOTERAPIA

La modulación del sistema inmunitario tiene el potencial de ayudar al cuerpo a atacar a las células cancerosas - el principio que se encuentra detrás de la inmunoterapia. Algunos tumores, como el melanoma maligno, son capaces de provocar una respuesta inmune y son candidatos para la investigación de la inmunoterapia.<sup>1,2</sup>

### CONOCIMIENTO DE LOS LINFOCITOS T

El sistema inmunitario se encuentra bajo un estrecho control regulador y los linfocitos T desempeñan un papel decisivo en la respuesta inmune.<sup>3</sup> Una de las claves para desentrañar el potencial de la inmunoterapia es conocer las complejidades de la regulación de los linfocitos T. Entre las dianas potenciales para la inmunoterapia se encuentran los receptores de CD-137<sup>4</sup>, PD-1<sup>5</sup> y CTLA-4<sup>6</sup> en los linfocitos T y el receptor de CD-40<sup>7</sup> en las células presentadoras de antígenos.

### CTLA-4 - UNA DIANA PARA LA INVESTIGACIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

CTLA-4, un receptor expresado en la superficie de los linfocitos T activados, es un regulador negativo de la respuesta de los linfocitos T.<sup>8</sup> Inhibe la producción de la señal coestimuladora necesaria para la activación y proliferación de los linfocitos T, haciendo así que se detenga la respuesta de los linfocitos T.

Bloquear el CTLA-4 tiene el potencial de retirar el freno de la activación de los linfocitos T, aumentando así la respuesta de los linfocitos T ante las células tumorales.<sup>8</sup>

Esta es un área de investigación clínica que Bristol-Myers Squibb está explorando en la actualidad para ayudar a mejorar los resultados clínicos en oncología.

### NUESTRO COMPROMISO

Bristol-Myers Squibb tiene un historial de innovaciones de éxito en la investigación oncológica y se ha comprometido a aplicar esta experiencia práctica y recursos para desarrollar la inmunoterapia en el campo de la oncología.

Bristol-Myers Squibb - Desarrollo de la inmunoterapia en oncología.

Para obtener más información visite: [www.immunotherapy-in-oncology.com](http://www.immunotherapy-in-oncology.com)

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Armstrong, A.C., D. Eaton, and J.C. Ewing. Science, medicine, and the future: Cellular immunotherapy for cancer. *BMJ*. 2001. 323(7324): p. 1289-93.
2. Weiner, L.M. Cancer immunotherapy--the endgame begins. *N Engl J Med*. 2008. 358(25): p. 2664-5.
3. Pardoll, D. T cells take aim at cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002. 99(25): p. 15840-2.
4. Lynch, D.H. The promise of 4-1BB (CD137)-mediated immunomodulation and the immunotherapy of cancer. *Immunol Rev*. 2008. 222: p. 277-86.
5. Okazaki, T. and T. Honjo. The PD-1-PD-L pathway in immunological tolerance. *Trends Immunol*. 2006. 27(4): p. 195-201.
6. O'Day, S.J., O. Hamid, and W.J. Urba. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies. *Cancer*. 2007. 110(12): p. 2614-27.
7. Tong, A.W. and M.J. Stone. Prospects for CD40-directed experimental therapy of human cancer. *Cancer Gene Ther*. 2003. 10(1): p. 1-13.
8. Cranmer, L.D. and E. Hersh. The role of the CTLA4 blockade in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Invest*. 2007. 25(7): p. 613-31.



**Bristol-Myers Squibb**  
[www.bms.es](http://www.bms.es)



**ADVANCING IMMUNOTHERAPY**  
in ONCOLOGY™







1104011155

## Cumplimos sueños compartidos

En Novartis Oncology estamos convencidos de que compartir un sueño es la mejor manera de hacerlo realidad. Por eso, pacientes, médicos y todos los profesionales implicados en cada uno de nuestros proyectos soñamos con la misma ilusión. **Porque soñar juntos no tiene límites.**



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Javalor 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 ml de concentrado contiene 25 mg de vinflunina [como ditartrato]. Un vial de 2 ml contiene 50 mg de vinflunina [como ditartrato]. Un vial de 10 ml contiene 250 mg de vinflunina [como ditartrato]. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión [concentrado estéril]. Solución transparente, incolora o ligeramente amarillenta. **4. DATOS CLÍNICOS.** 4.1 Indicaciones terapéuticas. Javalor está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma avanzado o metastásico de células transitoriales del tracto urinario en los que haya fracasado o no se haya iniciado un tratamiento previo que incluya derivados antineoplásicos. Antes de cada ciclo, deberá realizarse un recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y que la neutropenia es una reacción adversa que se produce de forma frecuente a consecuencia del tratamiento con vinflunina. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con vinflunina debe iniciarse bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de quimioterapia antineoplásica. Antes de cada ciclo, deberá realizarse un recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y que la neutropenia es una reacción adversa que se produce de forma frecuente a consecuencia del tratamiento con vinflunina. **4.3 Efectos adversos.** Antes de cada ciclo, deberá realizarse un recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y que la neutropenia es una reacción adversa que se produce de forma frecuente a consecuencia del tratamiento con vinflunina. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Estudios in vitro han demostrado que vinflunina no induce la actividad del CYP2A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Estudios in vivo han demostrado que vinflunina es un sustrato del P-gp como otros alcaloides de la vinca, pero con una menor afinidad. Por ello, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente significativas. No se observaron interacciones farmacocinéticas en pacientes tratados con vinflunina en combinación con cisplatino, carboplatino, capecitabina, docetaxel o metotrexato. En un ensayo de fase I en el que se evaluó el efecto del tratamiento con ketorolaco [un potente inhibidor del citocromo CYP2A2] sobre la farmacocinética de vinflunina, la coadministración de ketorolaco [400 mg por vía oral una vez al día durante 8 días] llevó a aumentos del 20% y del 50% en la exposición sanguínea a vinflunina y su metabolito, 4-O-deacetilvinflunina [DVT], respectivamente. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con inhibidores potentes del CYP2A2 [como etoricoxib, ketorolaco, tramadol y zumo de pomelo] o con inductores de CYP2A2 [como rifampicina o Hypericum perforatum] [ver sección 4.4]. Se observó una interacción farmacocinética entre vinflunina y doxorubicina pegilada liposomal, que produjo un aumento aparente del 15 - 30% en la exposición a vinflunina y una disminución aparente de 2 - 3 veces en el AUC de doxorubicina, mientras que para doxorubicina, las concentraciones del metabolito no se vieron afectadas. De acuerdo con un estudio in vitro, estos cambios podrían estar relacionados con la adsorción de vinflunina en los liposomas y a una distribución sanguínea modificada de ambos compuestos. Por lo tanto, debe tenerse especial precaución cuando se emplee esta combinación. A raíz de un estudio in vitro, se ha sugerido una posible interacción con paclitaxel y docetaxel [sustratos del citocromo CYP2] [ver inhibición del metabolismo de vinflunina]. No se han realizado hasta la fecha ensayos clínicos específicos con vinflunina en combinación con estos compuestos. El uso concomitante de opiáceos podría aumentar el riesgo de estreñimiento. **4.6 Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos disponibles relativos al uso de vinflunina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y teratogenicidad. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios en animales y la acción farmacológica del medicamento, existe un potencial riesgo de que se produzcan anomalías embrionarias y fetales. Por lo tanto, no debe utilizarse vinflunina durante el embarazo o no ser que sea estrictamente necesario. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre el riesgo para el bebé y ser deberá hacer un cuidadoso seguimiento. Debe considerarse la posibilidad de asesoramiento genético. El asesoramiento genético se recomienda también en pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A pesar de ello, debe advertirse a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas si sufren algún efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para llevar a cabo estas actividades [a. ej. son comunes los mareos y el síncope]. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento recogidas en los dos ensayos de fase I y en un ensayo de fase II en pacientes con carcinoma de células transitoriales del urinario [450 pacientes tratados con vinflunina] fueron trastornos hematológicos, principalmente neutropenia y anemia, trastornos gastrointestinales, especialmente estreñimiento, anemia, náuseas, estomatitis/mucositis, vómitos, dolor (gravedad [NO CTC, versión 2.0]). La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente

Tabla 1. Reacciones adversas observadas en pacientes con carcinoma de células transitoriales del urinario, tratadas con vinflunina

Sistema orgánico / Reacción adversa	Grado 1-2		Grado 3-4	
	Prevalencia absoluta (%)	Prevalencia relativa (%)	Prevalencia absoluta (%)	Prevalencia relativa (%)
Neutropenia (leucos < 3.000/mm <sup>3</sup> o < 1.500/mm <sup>3</sup> o < 1.000/mm <sup>3</sup> )	200 mg/ml	100 mg/ml	200 mg/ml	100 mg/ml
Neutropenia (leucos < 3.000/mm <sup>3</sup> o < 1.500/mm <sup>3</sup> o < 1.000/mm <sup>3</sup> )	200 mg/ml	100 mg/ml	200 mg/ml	100 mg/ml
Neutropenia (leucos < 3.000/mm <sup>3</sup> o < 1.500/mm <sup>3</sup> o < 1.000/mm <sup>3</sup> )	200 mg/ml	100 mg/ml	200 mg/ml	100 mg/ml
Neutropenia (leucos < 3.000/mm <sup>3</sup> o < 1.500/mm <sup>3</sup> o < 1.000/mm <sup>3</sup> )	200 mg/ml	100 mg/ml	200 mg/ml	100 mg/ml

pacientes de 80 años de edad o mayores, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 250 mg/ml cada 3 semanas. Para los demás ciclos, la dosis debe ajustarse en función de la toxicidad, como se muestra en la Tabla 2. **4.2 Posología y forma de administración.** Javalor debe diluirse antes de su administración. Javalor es para un solo uso. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 5.5. Javalor SÓLO DEBE administrarse por vía intravenosa. La administración de Javalor por vía intratecal puede producir la muerte. Javalor debe administrarse mediante una perfusión intravenosa de 20 minutos y NO debe administrarse en forma de bolus intravenoso rápido. Para la administración de vinflunina pueden usarse tanto vías periféricas como un catéter central. Cuando se perfunde a través de una vena periférica, vinflunina puede provocar irritación venosa [ver sección 4.4]. En caso de venas pequeñas o esclerosadas, infundidas o venosclerizadas de la misma vena, es preferible el uso de un catéter central. Para evitar extravasaciones, es importante asegurarse que la aguja se ha introducido correctamente antes de iniciar la perfusión. Para irrigar la vena, la administración de la solución diluida de Javalor debe ir siempre seguida de la administración de como mínimo un volumen igual de solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml [0,9%] o de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml [5%]. Ver las instrucciones detalladas de administración en la sección 5.5. **Medicación concomitante recomendada.** Para evitar el estreñimiento, se recomienda tomar laxantes y adjuvantes medicinales como la hidratación oral desde el día 1 hasta el día 5/7 posterior a cada administración de vinflunina [ver sección 4.4]. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a otros alcaloides de la vinca. Infección grave actual o reciente [menos de 7 semanas]. Recuentos basales RAN < 1.500/mm<sup>3</sup> o de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>. Lactancia [ver sección 4.6]. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Toxicidad hematológica.** La neutropenia es una reacción adversa frecuente a vinflunina. Debe realizarse una adecuada evaluación del recuento sanguíneo completo para comprobar el valor del RAN antes de la administración de vinflunina en perfusión. La dosis recomendada debe reducirse en pacientes con toxicidad hematológica de Grado >3 [ver sección 4.2]. No debe administrarse vinflunina cuando el RAN < 1.000/mm<sup>3</sup> o las plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup>. **Trastornos gastrointestinales.** En el 15,3% de los pacientes tratados se produjo estreñimiento grave. El estreñimiento es reversible y no acumulativo. Deben adoptarse medidas dietéticas especiales como la hidratación oral y administrar laxantes desde el día 1 al día 5/7 del ciclo de tratamiento. Los pacientes con alto riesgo de sufrir estreñimiento (tratamiento concomitante con opiáceos, carcinomas peritoneales, masas abdominales, cirugía mayor abdominal previa) deberán ser tratados una vez al día [por la mañana antes del desayuno] con polietilenglicol desde el día 1 hasta el día 7. En caso de estreñimiento de Grado 2 de más de 5 días de duración y de Grado 3 de cualquier duración, debe ajustarse la dosis de vinflunina [ver sección 4.2]. En caso de cualquier toxicidad gastrointestinal de Grado 3 [excepto vómitos y náuseas] y de mucositis [Grado 2 de más de 5 días de duración y Grado 3 de cualquier duración], es necesario un ajuste de dosis [ver sección 4.2]. **Trastornos cardíacos.** Se han observado pocos casos de prolongación del intervalo QT tras la administración de vinflunina. Este efecto puede llevar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares aunque no se observaron casos de arritmias ventriculares en pacientes en tratamiento con vinflunina. A pesar de ello, Javalor debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo aumentado de sufrir proarritmias [a. ej. insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de prolongación del intervalo QT, hipotensión] [ver sección 4.8]. No se recomienda el uso concomitante de dos o más medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc [ver sección 4.5]. Se recomienda especial atención al administrar vinflunina a pacientes con antecedentes de infarto de miocardio/isquemia o angina de pecho [ver sección 4.8]. Pueden producirse acontecimientos cardíacos secundarios, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Por lo tanto, los pacientes tratados con Javalor deben ser controlados cuidadosamente por los médicos para poder detectar la aparición de acontecimientos cardíacos. Deben tomarse medidas de precaución en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y evaluar detenida y regularmente la relación beneficio/riesgo. Deberá considerarse la interrupción de Javalor en pacientes que desarrollen isquemia cardíaca, insuficiencia hepática. En pacientes con insuficiencia hepática debe reducirse la dosis recomendada [ver sección 4.2]. **Insuficiencia renal.** En pacientes con insuficiencia renal moderada o grave debe reducirse la dosis recomendada [ver sección 4.2]. **Pacientes de edad avanzada [≥ 75 años].** La dosis recomendada debe reducirse en pacientes de 75 años de edad o mayores [ver sección 4.2]. **Otros.** Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4 y vinflunina [ver sección 4.4]. Cuando se perfunde a través de una vena periférica, vinflunina puede producir irritación venosa de Grado 1 [27% de los pacientes, 14,1% de los ciclos], de Grado 2 [11,6% de los pacientes, 5,8% de los ciclos] o de Grado 3 [0,8% de los pacientes, 0,2% de los ciclos]. Todos los casos remitieron rápidamente sin interrupción del tratamiento. Deben seguirse las instrucciones de administración tal como se describe en la sección 5.5. Las mujeres y los hombres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y hasta los 3 meses después de la última administración de vinflunina [ver sección 4.6]. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Estudios in vitro han demostrado que vinflunina no induce la actividad del CYP2A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4. Estudios in vivo han demostrado que vinflunina es un sustrato del P-gp como otros alcaloides de la vinca, pero con una menor afinidad. Por ello, es improbable que se produzcan interacciones clínicamente significativas. No se observaron interacciones farmacocinéticas en pacientes tratados con vinflunina en combinación con cisplatino, carboplatino, capecitabina, docetaxel o metotrexato. En un ensayo de fase I en el que se evaluó el efecto del tratamiento con ketorolaco [un potente inhibidor del citocromo CYP2A2] sobre la farmacocinética de vinflunina, la coadministración de ketorolaco [400 mg por vía oral una vez al día durante 8 días] llevó a aumentos del 20% y del 50% en la exposición sanguínea a vinflunina y su metabolito, 4-O-deacetilvinflunina [DVT], respectivamente. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con inhibidores potentes del CYP2A2 [como etoricoxib, ketorolaco, tramadol y zumo de pomelo] o con inductores de CYP2A2 [como rifampicina o Hypericum perforatum] [ver sección 4.4]. Se observó una interacción farmacocinética entre vinflunina y doxorubicina pegilada liposomal, que produjo un aumento aparente del 15 - 30% en la exposición a vinflunina y una disminución aparente de 2 - 3 veces en el AUC de doxorubicina, mientras que para doxorubicina, las concentraciones del metabolito no se vieron afectadas. De acuerdo con un estudio in vitro, estos cambios podrían estar relacionados con la adsorción de vinflunina en los liposomas y a una distribución sanguínea modificada de ambos compuestos. Por lo tanto, debe tenerse especial precaución cuando se emplee esta combinación. A raíz de un estudio in vitro, se ha sugerido una posible interacción con paclitaxel y docetaxel [sustratos del citocromo CYP2] [ver inhibición del metabolismo de vinflunina]. No se han realizado hasta la fecha ensayos clínicos específicos con vinflunina en combinación con estos compuestos. El uso concomitante de opiáceos podría aumentar el riesgo de estreñimiento. **4.6 Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos disponibles relativos al uso de vinflunina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción y teratogenicidad. Teniendo en cuenta los resultados de los estudios en animales y la acción farmacológica del medicamento, existe un potencial riesgo de que se produzcan anomalías embrionarias y fetales. Por lo tanto, no debe utilizarse vinflunina durante el embarazo o no ser que sea estrictamente necesario. Si se produce un embarazo durante el tratamiento, la paciente debe ser informada sobre el riesgo para el bebé y ser deberá hacer un cuidadoso seguimiento. Debe considerarse la posibilidad de asesoramiento genético. El asesoramiento genético se recomienda también en pacientes que deseen tener hijos después del tratamiento. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A pesar de ello, debe advertirse a los pacientes que no deben conducir o utilizar máquinas si sufren algún efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para llevar a cabo estas actividades [a. ej. son comunes los mareos y el síncope]. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento recogidas en los dos ensayos de fase I y en un ensayo de fase II en pacientes con carcinoma de células transitoriales del urinario [450 pacientes tratados con vinflunina] fueron trastornos hematológicos, principalmente neutropenia y anemia, trastornos gastrointestinales, especialmente estreñimiento, anemia, náuseas, estomatitis/mucositis, vómitos, dolor (gravedad [NO CTC, versión 2.0]). La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente

Tabla 2. Reacciones adversas observadas en pacientes con carcinoma de células transitoriales del urinario, tratadas con vinflunina

Clasificación por órgano o sistema	Reacción adversa	Reacciones adversas		Prevalencia (%)
		Prevalencia absoluta (%)	Prevalencia relativa (%)	
Infecciones e inflamaciones	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos de la sangre y de la coagulación	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema respiratorio	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema circulatorio	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema digestivo	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema urinario	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema endocrino, metabólico y nutricional	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema reproductivo y de la lactancia	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
Trastornos del sistema integumentario	Frecuente	Neutropenia	10,0	10,0
	Muy frecuente	Neutropenia	20,0	20,0
	Frecuente	Neutropenia	20,0	20,0

Tabla 3. Reacciones adversas observadas en pacientes con carcinoma de células transitoriales del urinario, tratadas con vinflunina

Sistema orgánico / Reacción adversa	Grado 1-2		Grado 3-4	
	Prevalencia absoluta (%)	Prevalencia relativa (%)	Prevalencia absoluta (%)	Prevalencia relativa (%)
Neutropenia (leucos < 3.000/mm <sup>3</sup> o < 1.500/mm <sup>3</sup> o < 1.000/mm <sup>3</sup> )	200 mg/ml	100 mg/ml	200 mg/ml	100 mg/ml
Neutropenia (leucos < 3.000/mm <sup>3</sup> o < 1.500/mm <sup>3</sup> o < 1.000/mm <sup>3</sup> )	200 mg/ml	100 mg/ml	200 mg/ml	100 mg/ml
Neutropenia (leucos < 3.000/mm <sup>3</sup> o < 1.500/mm <sup>3</sup> o < 1.000/mm <sup>3</sup> )	200 mg/ml	100 mg/ml	200 mg/ml	100 mg/ml
Neutropenia (leucos < 3.000/mm <sup>3</sup> o < 1.500/mm <sup>3</sup> o < 1.000/mm <sup>3</sup> )	200 mg/ml	100 mg/ml	200 mg/ml	100 mg/ml

**5.1. Lista de excipientes:** Agua para inyección, ácido cítrico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fosfórico, ácido fosfórico monobásico, ácido fosfórico dibásico, ácido fosfórico tribásico, ácido fosfórico cuaternario, ácido fosfórico pentaácido, ácido fosfórico hexaácido, ácido fosfórico heptaácido, ácido fosfórico octaácido, ácido fosfórico nonaácido, ácido fosfórico decaácido, ácido fosfórico undecaácido, ácido fosfórico dodecaácido, ácido fosfórico tridecaácido, ácido fosfórico tetradecaácido, ácido fosfórico pentadecaácido, ácido fosfórico hexadecaácido, ácido fosfórico heptadecaácido, ácido fosfórico octadecaácido, ácido fosfórico nonadecaácido, ácido fosfórico eicosaácido, ácido fosfórico heneicaácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoácido, ácido fosfórico nonacontanoácido, ácido fosfórico eicosacontanoácido, ácido fosfórico triacontanoácido, ácido fosfórico tetracontanoácido, ácido fosfórico pentacontanoácido, ácido fosfórico hexacontanoácido, ácido fosfórico heptacontanoácido, ácido fosfórico octacontanoác



**Nuevo**

 **Javlor**<sup>®</sup>  
vinflunina

**La 1ª y única quimioterapia registrada tras el fracaso de un régimen conteniendo platino, en cáncer avanzado o metastásico de células transicionales del urotelio**



Pierre Fabre Ibérica  
División Oncología  
[www.onconet.org](http://www.onconet.org)

# Noticias



## Acceso gratuito e inmediato a texto completo a los artículos de las principales revistas científicas en Oncología

<p>Dando respuesta a las demandas de los socios, la SEOM ofrece desde enero de 2011 el acceso on-line de forma gratuita a las principales revistas científicas internacionales en Oncología. Este servicio se presta gracias a la colaboración de Novartis Oncology.</p> <p>Este servicio al socio se ha renovado para el año 2012 con algunas modificaciones. Se ha incluido el acceso a The Lancet y se han dado de baja las revistas Cancer y British Journal of Cancer por no llegar a un acuerdo con sus editoriales.</p> <p>Se pueden descargar todos los artículos completos publicados en las siguientes revistas internacionales:</p>	<i>Annals of Oncology</i>	
	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	
	<i>Journal of the National Cancer Institute</i>	
	<i>The Lancet</i>	
	<i>Nature Reviews Cancer</i>	
	<i>Nature Reviews Clinical Oncology</i>	

Este acceso se puede realizar desde cualquier ordenador o dirección IP. Sólo es necesario entrar en la web de la SEOM e introducir su usuario y clave de socio.



# Dossier SEOM

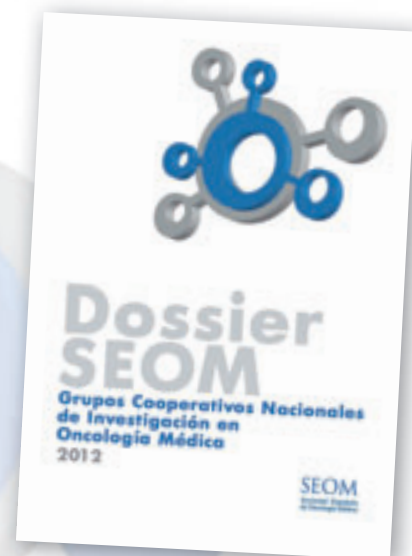
## Grupos Cooperativos Nacionales de Investigación en Oncología Médica

Fruto de la estrecha colaboración entre SEOM y los Grupos Cooperativos para dar a conocer la investigación clínica en Oncología que se realiza en España, la SEOM ha editado un nuevo dossier actualizado en 2012 donde se recopila información general de cada uno de los Grupos, el número de ensayos clínicos en los que participa, los estudios epidemiológicos, observacionales o registros que llevan a cabo. El documento se puede descargar desde la web de SEOM con el nombre de usuario y la contraseña de socio. Si desea un ejemplar impreso del Dossier, puede solicitarlo en la Secretaría de la SEOM (91 577 52 81 ext.1 o [seom@seom.org](mailto:seom@seom.org))

Los Grupos Cooperativos son una red estable que lidera la investigación clínica en cáncer en España desde hace más de dos décadas. Son organizaciones sin ánimo de lucro con carácter multidisciplinar, constituidas por oncólogos médicos y otros especialistas, que tienen como objetivo principal la investigación independiente de las enfermedades neoplásicas.

La suma de SEOM y los Grupos Cooperativos une fuerzas para seguir reivindicando el apoyo a la investigación clínica y trazar puentes con la investigación básica.

La edición de un dossier anual se incluye dentro de las actividades que la SEOM y los Grupos Cooperativos han acordado realizar en el marco de la **Alianza por la Investigación Independiente SEOM - Grupos Cooperativos**.



## La SEOM participa en numerosas reuniones científicas

El pasado 10 de mayo de 2012 en Bilbao el Dr. Juan Jesús Cruz, presidente de la SEOM, participó en la mesa redonda **“Avances en el Manejo de la Infección en el Paciente Oncológico”** que se celebró en el marco del XVI Congreso Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). El Dr. Cruz abordó la **“Estimación del riesgo de enfermedad infecciosa en el paciente con tumor sólido”**.

Por otra parte, el 17 de mayo en Madrid se celebró el III Master Class **“Manejo de Otros Tumores Prevalentes y de sus Síndromes Dolorosos”** bajo la coordinación científica de la Dra. Yolanda Escobar, coordinadora de la Sección SEOM de Cuidados Continuos y oncólogo médico del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid. La conferencia magistral que abordó **“la formación en dolor en el pregrado y postgrado de la carrera de Medicina, déficits y perspectivas de mejora”** corrió a cargo del Dr. Cruz.

Asimismo, el 18 de mayo en Bilbao, el Dr. Cruz participó en la reunión científica **“Oncology Masterclass: Hacia una mejor Gestión en la Atención”** para abordar la situación del gasto sanitario en España y el papel que tienen las Sociedades Científicas como la SEOM en la planificación de los recursos.

El sábado 9 de junio, se celebró la sesión **“Respirando con... la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)”**, en la que se abordaron **“las innovaciones científicas sobre el diagnóstico precoz y el tratamiento personalizado del cáncer de pulmón”**. Esta mesa la moderaron los doctores Juan Ruiz Manzano, presidente de SEPAR, y Juan Jesús Cruz Hernández, presidente de SEOM. Además la Dra. Pilar Garrido, vicepresidente de la SEOM, fue la encargada de abordar la **“Aportación del oncólogo médico al manejo multimodal del cáncer de pulmón”**, centrandolo en indicaciones de adyuvancia, tto QT/RT en estadios localmente avanzado, porqué necesitamos ahora mucho tejido (valor predictivo de eficacia de tto de EGFR y EML4-ALK).

# SEOM retransmitió en español los Highlights de ASCO 2012

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) puso a disposición de sus socios las novedades presentadas en la Reunión Anual de ASCO (American Society of Clinical Oncology) que se celebró del 1 al 5 de junio en Chicago. Este proyecto se ha realizado gracias a la colaboración de Astrazeneca.

OncoNexión, que es como se ha denominado este servicio de SEOM, ofreció 18 videos-resumen en español con los highlights (principales comunicaciones presentadas) de los diferentes tumores. Estos videos fueron realizados por oncólogos médicos españoles, portavoces de SEOM y especialistas de las diferentes patologías oncológicas. Los videos, con una duración máxima de 5 minutos, estuvieron disponibles inmediatamente, entre el 3 y el 6 de junio, ofreciendo lo más destacado de cáncer de mama, pulmón, colorrectal, próstata, esófago, gástrico, páncreas, hígado, melanoma, tumores ginecológicos, genitourinarios, del sistema nervioso central,

cabeza y cuello, neuroendocrinos, sarcomas y linfomas. Estos videos estarán disponibles durante tres meses y se accede a ellos desde la web de SEOM y desde el app de la Sociedad con el nombre de usuario y la contraseña de socio.






OncoNexión permitió a los oncólogos médicos españoles estar al tanto de los principales resultados presentados en el congreso de Oncología más relevante a nivel mundial. La SEOM se ocupa de la formación continuada de sus asociados y de darles las herramientas necesarias para mantenerse actualizados con los últimos avances médicos en los tratamientos oncológicos. Nuestro agradecimiento a los socios de SEOM que participaron como portavoces de la Sociedad en este servicio.

A continuación se enumeran los ponentes y temas que abordaron.



**SEOM le acerca a la actualidad de ASCO 2012**  
Los portavoces de SEOM le cuentan las novedades presentadas en los distintos tumores.

## 3 de junio de 2012




Portavoz SEOM	Tema
 <i>Dr. Ignacio José Durán</i>	Cáncer genitourinario (no próstata)
 <i>Dr. Javier Sastre</i>	Cáncer de esófago y gástrico
 <i>Dr. Jaime Feliú</i>	Cáncer de páncreas, hígado y vía biliar
 <i>Dr. Enrique Grande</i>	Tumores huérfanos
 <i>Dr. Carlos Fernández Martos</i>	Cáncer colorrectal adyuvante






## 4 de junio de 2012

Portavoz SEOM	Tema
 <i>Dr. Andrés Poveda</i>	Cáncer ginecológico
 <i>Dra. Pilar Zamora</i>	Cáncer de mama avanzado
 <i>Dra. Carmen Balaña</i>	Tumores de cabeza y cuello
 <i>Dr. Luis de la Cruz</i>	Linfomas
 <i>Dr. Javier Martínez Trufero</i>	Tumores de cabeza y cuello
 <i>Dr. Jorge Barriuso</i>	Tumores neuroendocrinos y fases I
 <i>Dr. Santiago Ponce</i>	Cáncer de pulmón avanzado

## 5 de junio de 2012

Portavoz SEOM	Tema
 <i>Dr. Javier Martín Broto</i>	Sarcomas
 <i>Dr. Salvador Martín Algarra</i>	Melanoma
 <i>Dr. José María Vieitez del Prado</i>	Cáncer colorrectal metastásico

## 6 de junio de 2012

Portavoz SEOM	Tema
 <i>Dr. Miguel Martín</i>	Cáncer de mama adyuvante
 <i>Dr. Javier Casinello</i>	Cáncer de próstata
 <i>Dra. Margarita Majem</i>	Cáncer de pulmón estadio inicial

# IV Seminario de Periodistas

## “Curar y Cuidar en Oncología: La Eficiencia en Cáncer”

**Oncólogos, pacientes y expertos en cribados y en economía de la salud debatieron diferentes estrategias para lograr una mayor eficiencia en cáncer**

“En el entorno de crisis actual se pone de manifiesto la necesidad de crear estructuras que garanticen la equidad del sistema tanto en el acceso a nuevos fármacos y técnicas de tratamiento, como en las medidas de soporte. Además, se debe evitar poner en riesgo las estructuras generadas en los últimos años de cribado poblacional y diagnóstico precoz”, aseguró el Dr. Antonio Llombart, vocal de la junta directiva de SEOM.

Esta fue una de las principales conclusiones del IV Seminario de Periodistas **“Curar y Cuidar en Oncología: La Eficiencia en Cáncer”**, organizado por SEOM, en colaboración con MSD, que se celebró el 20 de abril de 2012 en Salamanca y que reunió a periodistas, oncólogos médicos, pacientes, y expertos en cribados y en economía de la salud. Todos ellos debatieron sobre las diferentes estrategias que contribuyen a lograr una mayor eficiencia en Oncología.

**■ España presenta unos resultados en Oncología al nivel de países europeos que destinan mayores porcentajes del PIB en sanidad como Francia o Alemania, y en cifras muy cercanas a Estados Unidos**


El Dr. Llombart señaló que *“en las dos últimas décadas, junto a la mejora de la atención especializada del paciente oncológico por parte tanto de la red asistencial pública como de las estructuras privadas, las distintas administraciones han mejorado su apuesta por los programas de diagnóstico precoz y cribado poblacional. Todo ello ha contribuido a que España presente unos resultados en Oncología al nivel de países europeos que destinan mayores porcentajes del PIB en sanidad como Francia o Alemania, y en cifras muy cercanas a Estados Unidos”*.

En este sentido, tal y como explicó el Dr. Juan Jesús Cruz, presidente de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), *“el objetivo de la prevención primaria es tratar de disminuir la incidencia de los tumores e intentar que no aparezcan”*.

**■ Los objetivos economicistas que imperan en tiempos de crisis no deben representar una pérdida de oportunidad para el paciente oncológico**

Por ello, continuó el presidente de SEOM, *“si se hubiesen seguido las pautas establecidas en el año 1988 en el Código Europeo Contra el Cáncer, podríamos haber conseguido que desaparecieran algunos tumores que hoy en día son muy agresivos o incluso reducir la mortalidad en más de un 60%”*.

Estas pautas hacen referencia a controlar las exposiciones solares, a fomentar estilos de vida saludables sobre alimentación, actividad física y reducir el tabaco, entre otras. Como parte del debate mantenido entre los expertos en este encuentro, el Dr. Llombart aclaró que *“existen amplias áreas de mejora y optimización tanto de recursos como de fármacos en Oncología, pero los objetivos economicistas que imperan en tiempos de crisis no deben representar una pérdida de oportunidad para el paciente oncológico”*.

Por último, este experto expuso cuáles son algunas de las líneas de trabajo que pueden contribuir a optimizar la atención sanitaria al paciente oncológico. Destacaron *“potenciar las unidades de cuidados continuos / paliativos y atención domiciliaria; creación de guías terapéuticas* 





III► *consensuadas de carácter vinculante; potenciar la investigación clínica y los grupos cooperativos; crear unidades de referencia y alta especialización para patologías de baja prevalencia y alto impacto”.*

*más jóvenes posible. En el caso de existir una mutación en dicho individuo, se puede buscar la alteración genética en otros miembros de la familia, aunque estén sanos”.*

## Todos los tumores tienen un 5% de predisposición genética

Una de las estrategias que se trataron en este encuentro, fue el tema del Consejo Genético y si su realización supone un ahorro de costes para el Sistema Nacional de Salud. Tal y como explicó el Dr. Pedro Pérez Segura, responsable de la Unidad de Consejo Genético del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, *“el 25% de los casos de cáncer tienen un componente hereditario y en general se considera que todos los tumores tienen un 5% de predisposición hereditaria”.*

A través de su ponencia, el Dr. Pérez Segura explicó que *“el Consejo Genético es una herramienta que utilizamos para asesorar a las familias en las que existe predisposición a padecer algún tipo de cáncer. Consiste en extraer material genético de una persona para analizar, en función de cada síndrome, los genes que pudieran estar afectados”.* En este sentido, apuntó que *“este test se hace únicamente a aquellas personas que cumplen con los criterios de herencia, es decir, que hayan tenido el tumor, que sean familiar directo de los otros miembros afectados, y que sean lo*

**■ Someter a un individuo o a una familia a un test genético puede ser costoso al principio, pero si efectivamente se detecta la mutación, optimizamos los recursos**

Por esta razón, gracias a la prueba del Consejo Genético y a la detección de la mutación, *“podemos conocer el riesgo que tiene esa persona de desarrollar el tumor con una fiabilidad mayor y recomendar una serie de medidas que no serían necesarias en el caso de no contar con la mutación. De esta forma, algunas de las intervenciones permiten reducir el riesgo de cáncer por encima del 90%”,* aseguró este especialista.

Por último, opinó que *“someter a un individuo o a una familia a un test genético puede ser costoso al principio, pero si efectivamente se detecta la mutación, optimizamos los recursos. Al tratarse de un método de diagnóstico precoz, diagnosticamos antes los tumores, con lo que se ahorran costes al Sistema Nacional de Salud al no tener que utilizarse más adelante tratamientos más complejos”.*

## El programa de cribado debe reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de las personas con cáncer

Una vez analizada la importancia del Consejo Genético en determinados casos, el Dr. Guillermo Doménech, responsable de los cribados en Castilla y León desde el año 2002 hasta el 2010, intervino en el IV Seminario de Periodistas con la ponencia titulada *“¿El cribado poblacional es coste eficaz?”*, y analizó en qué consiste este sistema de diagnóstico precoz y qué pautas deben seguirse para ser coste-eficaces. En su opinión, *“los programas de cribado son verdaderas herramientas para la reducción de la mortalidad y mejora de la calidad de vida de las personas que padecen cáncer, aunque lo que más contribuye a la reducción de la mortalidad es la deshabituación tabáquica, la actividad física y la alimentación saludable”*.

Los programas de cribado consisten en disponer de pruebas que permitan detectar de manera precoz un tumor, es decir, antes de que se manifiesten los síntomas. Según este experto, *“el cribado de cáncer únicamente tiene justificación para tres tumores: mama, cuello uterino y colorrectal. Se evaluaron otros posibles cribados poblacionales, pero no resultaron coste-eficaces”*. Igualmente, apunta, *“existe controversia en el cáncer de próstata porque el cribado debe cumplir con la premisa de reducir la mortalidad, y en este caso no hay diferencia entre realizar el cribado o el diagnóstico”*.

**■ Los programas de cribado son verdaderas herramientas para la reducción de la mortalidad y mejora de la calidad de vida de las personas que padecen cáncer, aunque lo que más contribuye a la reducción de la mortalidad es la deshabituación tabáquica, la actividad física y la alimentación saludable**

Por último, el Dr. Doménech señaló cuáles son los requisitos que deben seguirse para que los cribados sean coste-efectivos. *“En primer lugar, se tiene que definir la población diana (para el cáncer de mama, mujeres entre 50 y 69 años de edad; para el cáncer de cuello de útero, iniciar entre los 20 y los 30; y para el cáncer colorrectal toda la población mayor de 50 años hasta 69). A continuación, debe haber suficiente disponibilidad de recursos para realizar las pruebas; se tiene que garantizar la*

*calidad en todo el proceso; ha de haber un sistema de información y registro que permita realizar el seguimiento y la evaluación del paciente; y siempre se tiene que garantizar una cobertura alta, generalmente superior al 70%, para lograr cifras de reducción de la mortalidad entre un 15 y un 20%”*.

## ¿Es eficiente el paciente formado para el Sistema Nacional de Salud?

Por su parte, Dña. Begoña Barragán, presidenta del Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), aportó el punto de vista de los pacientes y cómo perciben ellos la situación actual en el acceso a los fármacos y el trato que reciben por parte de los profesionales.

**■ Los conocimientos sobre nuestra enfermedad son herramientas que nos capacitan para tomar decisiones consensuadas con nuestro médico y gestionar así nuestra propia salud**

Aseguró que *“el paciente es el eje en torno al que se construye el Sistema Nacional de Salud. Un paciente que comprende la importancia de los tratamientos, que sabe cuándo debe dirigirse al centro hospitalario o que tiene una comunicación fluida con su médico, contribuye a una gestión más efectiva del sistema sanitario”*.

*“Hoy en día”* -apuntó- *“los pacientes demandamos cada vez más información comprensible, contrastada y de calidad sobre nuestra enfermedad. Queremos saber qué opciones de tratamiento existen, qué pruebas diagnósticas nos van a realizar y por qué, si se está avanzando en la investigación de nuestra patología, entre otros. Los conocimientos sobre nuestra enfermedad son herramientas que nos capacitan para tomar decisiones consensuadas con nuestro médico y gestionar así nuestra propia salud”*.

En relación a las barreras con las que se encuentra un paciente informado, Dña. Begoña Barragán explicó que *“no sólo chocamos con la dificultad de acceder a una información comprensible y que podamos entender, sino que afrontamos toda una serie de barreras sociales, culturales, burocráticas, psicológicas... pero tenemos herramientas, capacidades y conocimientos para sortearlas: gozamos de un mayor control sobre nuestra salud, sabemos buscar apoyo en asociaciones de pacientes, nos implicamos en nuestra patología y tratamos de mejorar nuestra calidad de vida”*.



## Cambio del paradigma en el desarrollo de nuevos fármacos

Por último, en el IV Seminario de Periodistas **“Curar y Cuidar en Oncología: La Eficiencia en Cáncer”**, también se puso de manifiesto el papel que juegan los laboratorios farmacéuticos, responsables del desarrollo de terapias innovadoras. En esta ocasión, D. Gonzalo Nocea, Gerente de Outcomes Research de MSD España explicó que *“junto a los requerimientos regulatorios exigibles y al desarrollo de la medicina basada en la evidencia para el desarrollo y autorización de medicamentos, surge un nuevo agente: los financiadores, agentes dedicados a evaluar si la ganancia terapéutica evidenciada en el desarrollo del fármaco justifica el precio que el laboratorio espera recibir por él”*.

■ **El coste de esta innovación para el Sistema Sanitario se reduce notablemente tras la finalización del periodo de patente, lo que supone un beneficio adicional derivado de su desarrollo que habitualmente no se valora en el momento de su comercialización**

Asimismo, este experto aseguró que *“las autoridades sanitarias evalúan los medicamentos, y con ello determinan el acceso a los mismos y su precio a partir del beneficio terapéutico que aportan. Sin embargo, en esa evaluación no se tiene en cuenta que ese mismo medicamento, al final de la*

*patente, verá drásticamente reducido su coste y por tanto mejorará su relación calidad – precio”*.

En este sentido, D. Gonzalo Nocea apuntó que *“la innovación, como motor de la mejora en los resultados de los tratamientos farmacológicos, se ve incentivada por la perspectiva de los beneficios económicos derivados de la comercialización. Adicionalmente, el coste de esta innovación para el Sistema Sanitario se reduce notablemente tras la finalización del periodo de patente, lo que supone un beneficio adicional derivado de su desarrollo que habitualmente no se valora en el momento de su comercialización”*.

Por otro lado, también las empresas adaptan su actividad al nuevo entorno, ya que según indicó *“están incorporando una serie de evaluaciones a sus medicamentos en desarrollo para valorar si el previsible*

*nivel de acceso a ese nuevo fármaco permitirá que se rentabilice o no. Con ello, algunos medicamentos pueden no ser desarrollados, aunque quizás desde una perspectiva a más largo plazo podrían resultar favorables para el Sistema Sanitario”*.

Más de 200.000 tests realizados en todo el mundo

¿QUIMIO? ¿NO QUIMIO?

### El test **OncoType DX®** para el cáncer de mama le ayuda a encontrar una respuesta

OncoType DX le ayuda a aclarar una de las preguntas más difíciles sobre el tratamiento a administrar, proporcionando un resultado individualizado del **Recurrence Score®** (Índice de Recurrencia) que evalúa el beneficio de la quimioterapia y la probabilidad de recurrencia del cáncer de mama.<sup>1,2</sup>

Para mayor información, contacte con el Centro de Atención al Cliente en la siguiente dirección: [atencion.cliente@palex.es](mailto:atencion.cliente@palex.es) o llamando al 902 180 132

oncoType DX®  
Breast Cancer Assay

Palex

1. Paik S, et al. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(23):3726-3734. 2. Paik S, et al. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2817-2826.

# La SEOM colabora en “La Carrera de la Mujer 2012” con Buckler 0,0

La cerveza sin alcohol “**Buckler 0,0**” lleva cuatro años participando en “**La Carrera de la Mujer**” por diferentes ciudades españolas. La Carrera de la Mujer es una iniciativa solidaria contra el cáncer de mama. Este año Buckler 0,0 ha querido contar con la colaboración de la SEOM.

Valencia, Málaga, Vitoria, Gijón, Madrid, Sevilla, Barcelona y Zaragoza serán las 8 ciudades involucradas en el proyecto de este año. En cada una de estas ciudades una palabra reflejará el apoyo a tantas mujeres solidarias durante las carreras y durante la superación de la enfermedad. Esas ocho palabras inspirarán al artista Manuel Carrasco para llegar a la meta: componer una canción solidaria cuyos beneficios, derivados de los ingresos generados por la venta y la cesión de los derechos por parte del artista, serán destinados a la SEOM que lo revertirá en la creación de una beca de investigación. El eslogan creado para esta ocasión ha sido “**8 palabras, 1 meta**”.

Con motivo de la “**La Carrera de la Mujer 2012**” en Gijón, el 31 de mayo se organizó una rueda de prensa en la ciudad asturiana para presentar el proyecto. Una iniciativa cuyo objetivo era concienciar a la población de la importancia de una atención integral de los pacientes con cáncer, desde el diagnóstico hasta el tratamiento y el apoyo psicológico. El cáncer de mama es una enfermedad de la que cada año son diagnosticadas aproximadamente 22.000 mujeres en nuestro país.



Tras “Valor”, “Confía” y “Siente”, en Valencia, Málaga y Madrid respectivamente, la asturiana Susana Alonso, una mujer de 35 años que ha superado un cáncer de mama, contó cómo la búsqueda de una ilusión y una motivación fueron claves para la superación de la enfermedad y cómo las palabras pueden ayudar a enfrentarse a un diagnóstico de cáncer. Junto a ella, el Dr. Roberto Fernández, jefe de la Sección de Oncología Médica del Hospital de Cabueñes y portavoz de SEOM, abordó la situación del cáncer de mama en España y la importancia de la investigación clínica para seguir avanzando en el tratamiento de esta patología. El domingo 3 de junio Susana corrió en la carrera y además elevó al cielo asturiano la cuarta de las palabras que representa a la ciudad de Gijón “**Amor**” y que trata de lanzar un mensaje de apoyo a todas las personas que se encuentran luchando contra esta enfermedad.

Del mismo modo, el 8 de junio en Vitoria se celebró otra rueda de prensa y otra carrera en donde participaron Beatriz Gaisán, paciente de cáncer de mama, y la Dra. Severina Domínguez, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Txagorritxu de Vitoria en representación de SEOM. La palabra elegida en esta ciudad fue “**Contigo**”.

Nuestro agradecimiento al Dr. Fernández y a la Dra. Domínguez por su colaboración en este proyecto.





# Nuevo documento de consenso de vacunación frente al VPH



Nueve Sociedades Científicas, (Asociación Española de Coloproctología (AACP), Asociación de Microbiología y Salud (AMYS), Asociación Española de Pediatría (AEP) Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Urología (AEU), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvicofacial), y el Servicio de Epidemiología del Institut Català d'Oncología han suscrito el "Documento de Consenso de Sociedades Científicas Españolas: Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano", presentado en rueda de prensa el 28 de mayo de 2012 en Madrid, y en el que los expertos animaron a las autoridades sanitarias a aumentar los apoyos necesarios para conseguir una mayor cobertura en la vacunación frente al VPH.

El primer documento de Consenso fue publicado y difundido en la comunidad científica y médica española en 2009, y su objetivo era el de aportar evidencias y recomendaciones de referencia para los profesionales de la Medicina a la hora de desempeñar su actividad preventiva y asistencial en los procesos de toma de decisiones.

Actualmente, y después de estos tres años, el siguiente objetivo que se ha perseguido desde las Sociedades implicadas en el grupo de Consenso, se ha centrado en ampliar

el conocimiento respecto a la vacunación contra el virus del papiloma, avanzar en las investigaciones y seguir unificando criterios científicos y recomendaciones en torno a la vacuna.

Para ello, los expertos han realizado continuos trabajos de seguimiento de los programas de vacunación y de los comportamientos sociales y profesionales respecto a dichos programas, así como de recopilación y puesta en común de resultados, que les llevaron finalmente al enunciado de las conclusiones y recomendaciones que recogen en el documento ahora publicado.

## Recomendaciones del Documento

En relación con la vacunación de la población femenina, el coordinador del Consenso en representación de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), doctor Javier Cortés, insistió en que la implementación de altas coberturas en vacunación en mujeres hasta 26 años y cribado (prevención secundaria) es fundamental para alcanzar los deseables altos niveles de eficacia y eficiencia en la prevención del cáncer de cuello de útero.

El doctor David Moreno-Pérez, miembro de la AEP, puntualizó que la edad idónea para recibir la vacuna es entre los 11 y los 14 años. "Los pediatras, que atendemos habitualmente a niños y niñas hasta los 14 años, somos profesionales sanitarios con gran experiencia en vacunación, y por tanto, tenemos gran capacidad de influir en mejorar la vacunación si esta se administra antes de los 14 años".

Los expertos no son ajenos a que se ha adelantado la edad en la que se empiezan a tener relaciones sexuales actualmente en nuestro medio. "Hoy en día se sabe que las mujeres pueden contagiarse del virus más precozmente, porque las relaciones sexuales se inician antes que hace unos años, por lo que cuanto antes vacunemos más seguros estamos de que la niña no ha estado en contacto antes con el virus y la vacuna sea lo más efectiva posible".

Por último, el doctor Javier Cortés recordó, también, que está evidenciada la eficacia en mujeres hasta 45 años, si bien en este caso la recomendación de la vacunación ha de ser estudiada de forma individual para cada mujer.

En este nuevo Documento de Consenso, además de seguir apostando por las recomendaciones de vacunación femenina, los estudios y seguimientos llevados a cabo por los especialistas han permitido abrir una puerta a la vacunación a los varones.

El doctor Cortés explicó que se ha comprobado la eficacia de esta vacuna frente a lesiones genitales benignas en el hombre, y *“las investigaciones ofrecen ya resultados optimistas respecto a las posibilidades de que la vacuna pueda prevenir también el cáncer de pene en hombres, así como de ano y amígdala en hombres y mujeres”*.

Según datos del Documento de Consenso, el Virus del Papiloma Humano, especialmente en sus genotipos 16 y 18, está presente en un 85% de los casos de tumor de ano. Igualmente el VPH está implicado en entre un 10% y un 35% de los casos de cáncer de amígdala. Por último, el 90% de las verrugas genitales y el 100% de la papilomatosis respiratoria recurrente tienen su causa en el VPH.

Ante estos datos, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos hasta el momento por las investigaciones, el doctor Antonio González, colaborador en el grupo de consenso y portavoz de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), afirmó que *“se atisba un futuro realmente alentador y esperanzador en la lucha contra el cáncer”*, en este caso concreto, el provocado por el virus del papiloma humano.

Asimismo, el doctor González manifestó la importancia que desde SEOM se otorga al Documento de Consenso, *“como punto de partida y de referencia para todos los profesionales médicos implicados en la prevención, diagnóstico y tratamiento de infecciones por VPH y sus enfermedades asociadas”*.

## Prevalencia de VPH en España

La prevalencia del VPH en la población femenina se sitúa en un 10-15% a partir de los 30-35 años a nivel mundial, aunque con diferencias territoriales. En España, la incidencia media anual del cáncer de cuello de útero es de 7-8 casos por cada cien mil mujeres. En el ámbito nacional, se diagnostican 2.100 casos al año, lo que a su vez significa que dos mujeres mueren al día en España a causa del cáncer de cuello de útero.

El VPH se transmite casi exclusivamente por vía sexual. El uso del preservativo ofrece protección, pero no absoluta. Existen más de 120 tipos descritos del virus, de los que 12 están considerados de alto riesgo para el desarrollo de un cáncer de cuello de útero. En las mujeres, precisamente estos últimos son los más persistentes, siendo el tipo 16 y el 18 los responsables de un 70-75% de los casos de cáncer de cuello de útero.

El desarrollo reciente de una vacuna frente al virus del papiloma humano tiene como *“objetivo final a largo plazo”* la prevención del cáncer invasor de cuello de útero y como *“objetivo a corto/medio plazo”* la prevención de las lesiones precursoras de este cáncer.

## Eficacia de las vacunas frente al VPH

Los últimos resultados de los estudios que se reflejan en el Documento de Consenso, los niveles de eficacia de la vacuna oscilan entre el 96% y el 100% en las mujeres de entre 16 y 26 años, que han sido vacunadas frente a los genotipos 6, 11, 16 y 18 del virus del papiloma humano, ligeramente inferiores en mujeres hasta 45 años, 85-90%. Un nuevo dato de gran relevancia clínica es que vacunar a mujeres que han sido o van a ser tratadas por lesiones preneoplásicas de tracto genital inferior reduce el riesgo de recidiva de estas lesiones en un rango situado alrededor del 75%.

## Seguridad de la vacunación

Después de que las vacunas frente al VPH superaran en las fases I, II y III de sus ensayos clínicos los exigentes controles de seguridad planteados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), los mecanismo de farmacovigilancia tutelados por las principales Agencias Reguladoras Internacionales y por las Autoridades Sanitarias de cada país siguen siendo muy rigurosos en la fase actual de aplicación clínica, con más de 120 millones de dosis distribuidas en todo el mundo.

El seguimiento a largo plazo de las cohortes vacunadas ha confirmado la ausencia de acontecimientos adversos graves relacionados causalmente con la vacunación. La OMS no ha modificado su criterio ya expresado de apoyar estas conclusiones. Una actualización de todo lo relativo a seguridad de las vacunas en general, incluyendo vacunas VPH, ha sido publicada muy recientemente por integrantes del Observatorio Español para el Estudio de las Vacunas.

## Eficiencia

La OMS ha establecido que la vacunación VPH combinada con un cribado rediseñado es la estrategia más eficiente, en cualquier escenario, para la prevención del cáncer de cuello de útero. La discusión actual se centra en cómo la nueva carga de enfermedad asociada a VPH va a modificar la metodología de los modelos de eficiencia y sus conclusiones, especialmente cuando en algunos países se estudia la posibilidad de incorporar los varones a los programas de vacunación VPH.

# SEOM con los Pacientes



## GEPAC presenta el Informe sobre las necesidades de los supervivientes de cáncer

### 3 de junio, Día Nacional del Superviviente de Cáncer

El 3 de junio de 2012 se celebró por primera vez en España el Día Nacional del Superviviente de Cáncer, una iniciativa de GEPAC que contó con el apoyo institucional de la Sociedad Española de Oncología (SEOM), la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y el Foro Español de Pacientes (FEP), y con la colaboración de Sanofi. Para celebrarlo y dar a conocer los resultados del Informe sobre las Necesidades de los Supervivientes de Cáncer, GEPAC organizó una rueda de prensa y una suelta de globos en la que participó activamente la SEOM.

El Informe sobre las Necesidades de los Supervivientes de Cáncer recoge los resultados de una encuesta realizada entre 2.067 supervivientes de cáncer y puso de manifiesto las principales necesidades no cubiertas de este colectivo, así como la importancia de elaborar un plan de seguimiento que incorpore los principales requisitos sobre la atención posterior de estos pacientes. Según datos de la SEOM, en España actualmente hay 1.500.000 personas que han sobrevivido a un cáncer y las cifras de supervivientes van en aumento. El 5% de la población española será 'largo superviviente' de cáncer en 2015.

### Informe sobre las necesidades de los supervivientes de cáncer

El estudio presentado por GEPAC, realizado con la colaboración de Sanofi, ha estado avalado científicamente por el Foro Español de Pacientes (FEP), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Española de Enfermería Oncológica (SEEO), la Sociedad Española de Psicooncología (SEPO) y el Instituto Global de Salud Pública y Política Sanitaria de la Universitat Internacional de Catalunya. El estudio aporta datos acerca del impacto físico, emocional, social, laboral y económico de la enfermedad. Además,

analiza las necesidades de formación e información por parte de los supervivientes de cáncer y pone de manifiesto la importancia de poner en marcha un plan de seguimiento que de respuesta a estas necesidades y problemáticas que, hoy por hoy, no están cubiertas.

#### **Principales conclusiones del estudio**

La pérdida de energía y el cansancio prolongado son los principales problemas físicos para el 64% de los

supervivientes, mientras que el 40% indica haber tenido problemas en el ámbito sexual. Además, alrededor del 30% presenta problemas para orinar, pérdida de concentración y de memoria y dificultades para caminar.

A nivel laboral y económico, tres de cada diez supervivientes se han sentido discriminados o perjudicados en el trabajo a causa de la enfermedad y el 20% ha perdido su empleo o ha tenido problemas en su reincorporación laboral.



### La importancia de un plan de seguimiento para supervivientes

Aunque alrededor del 60% de los encuestados recibió seguimiento por parte de su oncólogo, sólo el 20% de los encuestados contó con la ayuda de una organización de pacientes o fue atendido por un psicooncólogo.

Además, cinco de cada diez (56%) opinaron que es necesario recibir atención por parte de un equipo multidisciplinar, que contemple también la posibilidad de consultar a un psicólogo o a un trabajador social. Participar en las decisiones posteriores al tratamiento, recibir una copia escrita del plan de seguimiento y disponer de un teléfono para realizar consultas son otras de las demandas.

En cuanto a las necesidades de formación e información de este colectivo, más de la mitad manifestaron que ven necesario recibir técnicas de relajación y de control de las emociones e instrucción acerca de cómo incorporar una alimentación saludable y el ejercicio a su rutina diaria.

En este sentido, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) anunció que está ultimando un Plan Integral para la Atención a los pacientes con cáncer. Para el presidente de SEOM, el Dr. Juan Jesús Cruz, “es ne-

cesario identificar los problemas de salud específicos de estos pacientes y afrontarlos de forma estructurada. Si bien matizó que no todos los largos supervivientes van a tener problemas físicos de salud, “afortunadamente la mayoría no los tendrán” –puntualizó el Dr. Cruz-. Los aspectos físicos y emocionales de estos largos supervivientes tienen que estar caracterizados, investigados y tratados por equipos multidisciplinarios”.

Como indicó el Dr. Juan Jesús Cruz, “cada año curamos más tipos de cáncer y contamos con más supervivientes que requieren un seguimiento especial y coordinado con otras especialidades. En SEOM –continuó el Dr. Cruz- estimamos que cada año habrá 100.000 nuevos largos supervivientes. Los problemas de salud relacionados con las

secuelas de la enfermedad y con el tratamiento empezarán a ser un importante problema de salud en 2015. Esto requerirá el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y de planes de asistencia para estos pacientes. Para adelantarnos a esta situación, en SEOM comenzamos el año pasado a elaborar un Plan Integral para la Asistencia al Largo Superviviente de Cáncer que se presentará próximamente”.

Para la elaboración del Plan se constituyeron 6 grupos de trabajo compuestos por un nutrido número de expertos y pacientes, en los que participaron profesionales fundamentales para la atención de estos pacientes: especialistas de Atención Primaria, enfermería, trabajadores sociales, epidemiólogos, oncólogos radioterápicos, psicólogos, y cirujanos, entre otros expertos, que junto con la opinión de los pacientes hará que el Plan tenga un marcado carácter práctico y multidisciplinar.

### 3 de Junio, Día Nacional del Superviviente de Cáncer

Los avances médicos han hecho posible que en España ya existan más de 1.500.000 de supervivientes de cáncer. Por primera vez en España, el 3 de junio se celebró el ‘Día Nacional del Superviviente de Cáncer’, una iniciativa que sigue la línea de la National Cancer Survivors Day Foundation, que lleva veinticinco años conmemorando este día en EEUU.

Para ello GEPAC organizó una suelta de 1.500 globos morados, el color que representa a los supervivientes de cáncer, que se realizó a las 11:30 horas frente al Hard Rock Café de Madrid. Una concentración en la que los supervivientes escribieron los mensajes que quieren trasladar a la sociedad y los ataron a los globos que posteriormente se soltaron. Si bien, todo aquel que lo desee puede sumarse a esta iniciativa. Dña. Begoña Barragán, presidenta de GEPAC, leyó un manifiesto para solicitar la atención a las necesidades de este colectivo.

■ A nivel laboral y económico, tres de cada diez supervivientes se ha sentido discriminado o perjudicado en el trabajo a causa de la enfermedad y el 20% ha perdido su empleo o ha tenido problemas en su reincorporación laboral





## 8 de junio, Día Internacional de los Tumores Cerebrales

El pasado 8 de junio se celebró, por primera vez en España, el Día Internacional de los Tumores Cerebrales. Para conmemorarlo, ASATE (Asociación de Afectados por Tumores Cerebrales en España) celebró una rueda de prensa y un campeonato de pádel. El Dr. Pedro Pérez Segura, miembro del Comité Médico Asesor de ASATE, participó en la rueda de prensa.

Cada año se diagnostican 3.500 nuevos casos de tumores cerebrales y cerca de 14.000 casos de metástasis cerebrales. La situación en la que quedan muchos de los pacientes con tumores cerebrales son complicadas: problemas de movilidad, en el habla, desorientación, la edad de muchos pacientes y el seguimiento de la enfermedad. Estos son algunos de los motivos por los que no existía una asociación de pacientes de tumores cerebrales.

ASATE es la primera asociación que reúne a afectados por tumores cerebrales en España y forma parte activa del Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC), lo que permite trabajar conjuntamente con afectados de otro tipo de tumores.

Los tumores cerebrales tienen baja incidencia y los pacientes no tienen mucha información de ellos. No obstante, y a pesar de que son menos frecuentes que otros tumores, la edad en la que aparece normalmente -personas jóvenes en

edad laboral- hace necesario el fomento de información seria y rigurosa a disposición de los afectados y la puesta en marcha de proyectos que promuevan la mejora de la calidad de vida en las personas diagnosticadas por un tumor cerebral.

Para recaudar fondos, ASATE organizó un campeonato benéfico de pádel en el Club Deportivo Jarama. La celebración del torneo duró toda una mañana. Los beneficios recogidos por las inscripciones serán destinados íntegramente a la realización de los proyectos de ASATE centrados en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.



# Avales Científicos SEOM

## Eventos científicos

**Tercera Reunión Científica del Foro Andaluz para el Estudio de Tumores Torácicos.**

Córdoba, 13 de junio de 2012. Coordinador: Dr. Isidoro Barneto.

**IV Curso Avanzado de Sarcomas.**

Madrid, 15 y 16 de junio de 2012. Coordinador: Dr. Javier Martín Broto.

**La Formación en la Oncología del Siglo XXI. Jornadas Científicas.**

Madrid, 21 de junio de 2012. Organizador: Fundación para la Excelencia y la Calidad de la Oncología (ECO).

**XI Reunión Post-ASCO de tumores ginecológicos 2012.**

Madrid, 30 de junio de 2012. Coordinador: Dr. César Mendiola.

**Abordaje integral del cáncer. El modelo de cáncer de pulmón.**

Santander, 13 y 14 de agosto de 2012. Coordinador: Dr. José Javier Gómez Román.

**VIII Simposio GETNE.**

Sevilla, 19 de octubre de 2012. Coordinadora: Dra. Rocio García-Carbonero.

**9<sup>th</sup> International Symposium on Advanced Ovarian Cancer: Optimal Therapy. Update.**

Valencia, 1 de marzo de 2013. Coordinador: Dr. Andrés Poveda.

## Documentos

**Proyecto AP-InfoCAP.**

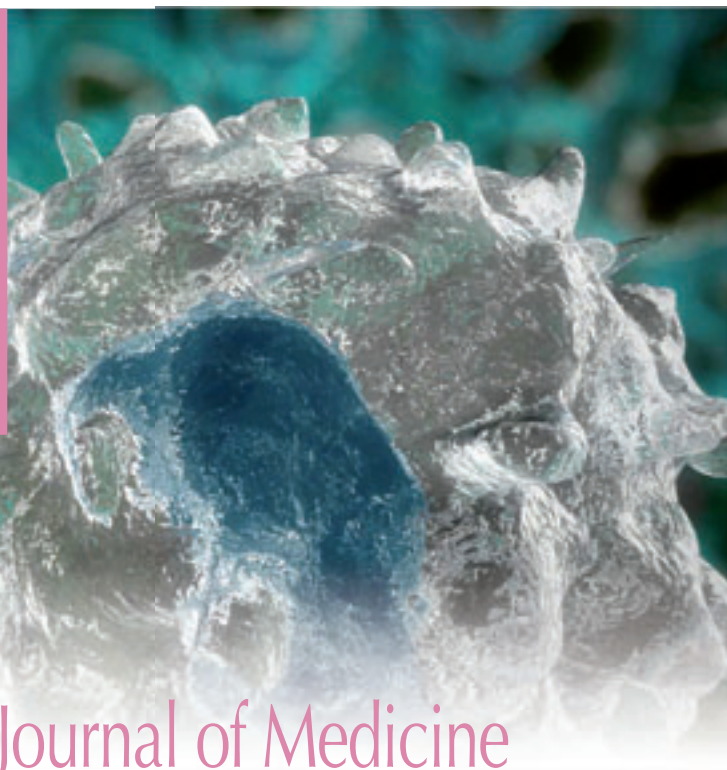
Coordinador: Dr. José Manuel Cozar (AEU).

**Informe sobre las Necesidades de los Supervivientes de Cáncer.**

Coordinadora: D<sup>a</sup>. Begoña Barragán (GEPAC).



# Artículo Destacado



## The New England Journal of Medicine Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing

Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al.

*Comentario realizado por el Dr. Javier Espinosa*

### Comentario

En este interesantísimo artículo, los autores demuestran la heterogeneidad intratumoral en el seno de las metástasis, lo cual podría ser la base para una medicina más personalizada en el futuro.

Para determinar la heterogeneidad intratumoral, secuenciaron el genoma, realizaron análisis de aberraciones cromosómicas y la ploidía en múltiples muestras de 4 pacientes con cáncer renal en el tumor primitivo, antes y después de un tratamiento previo con everolimus y en las metástasis. Aproximadamente las dos terceras partes de las mutaciones que encontraron en una biopsia simple, no se detectaron de forma uniforme cuando se analizaron varias muestras del mismo paciente. Encontraron heterogeneidad intratumoral para múltiples genes supresores como SETD2, PTEN y KDM5C, en los que las mutaciones eran diferentes, separadas en el espacio, lo cual apuntaba a la posibilidad de una evolución fenotípica, a cambio en la función de algunas moléculas y vías según el tumor se de-

sarrolla. En una misma región tumoral encontraron perfiles genéticos de buen y mal pronóstico.

Los pacientes fueron 4 enfermos de cáncer de riñón consecutivos dentro del estudio E-PREDICT, en el cual los pacientes recibían antes y después de la nefrectomía, everolimus. Everolimus se mantuvo durante 6 semanas previas a la nefrectomía citorreductora, antes de la cual dejaban una semana de "lavado".

La heterogeneidad estaba presente dentro del tumor primitivo y en las metástasis. Afectaban a los genes supresores antedichos y a mTOR, sugiriendo una heterogeneidad asociada a la propia heterogeneidad de la actividad kinasa. Esto no es nuevo, pues ya en glioblastoma<sup>(1)</sup> se había determinado esta heterogeneidad en la amplificación de la actividad tirosin-kinasa de EGFR y PDGFRA, lo cual podría ser la responsable del diferente comportamiento ante los tratamientos. En otros tipos tumorales como en cáncer

de mama también se ha encontrado heterogeneidad en los genes c-myc y ciclinaD<sup>(2)</sup>, otros lo han encontrado en la amplificación de Her2/neu<sup>(3)</sup>.

Los autores defienden que la toma de varias muestras biópsicas, dado que una sola revelaría tan solo una minoría de las mutaciones, desbalances alélicos y ploidía, que existirían en el tumor entero. Otros también han glorificado la toma de diferentes muestras que permitan apreciar la evolución clonal en distintos compartimentos dentro de un tumor<sup>(2)</sup>.

La diversidad fenotípica es el resultado de la integración de las influencias genéticas y no genéticas. Los tratamientos dirigidos, sobre todo en patologías donde ya están disponibles y son la principal arma terapéutica como el cáncer de riñón

y otros, se ven limitados en eficacia debido a la heterogeneidad genética y epigenética. Existen muchas causas para esta heterogeneidad, donde se seleccionan unas clonas y otras no, siguiendo un modelo "darwiniano". Esta heterogeneidad es la responsable de las resistencias a los tratamientos<sup>(4)</sup>. Su estudio, tal y como nos comentan los autores, abre una puerta en el futuro para poder localizar las distintas dianas terapéuticas contra las que actuar en cada caso concreto, tras estudiar y localizar distintas dianas. Es la forma más pura de tratamiento personalizado, si bien posiblemente todavía será un modelo simplista <sup>(5, Longo DA)</sup>.

Por último, los autores apoyan la nefrectomía como medida terapéutica eficaz para eliminar un reservorio de clonos celulares con diversos fenotipos y por tanto distintos comportamientos clínicos y con mecanismos de resistencia.



## Referencias

- 1 Szerlip NJ, Pedraza A, Chaksavarty D, et al. Intratumoral heterogeneity of receptor tyrosine kinase EGFR and PDGFRA amplification in glioblastoma defines subpopulations with distinct growth factor response. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.11141033109](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.11141033109).
- 2 Glockner S, Buurnan H, Kleeberger W, Lehmann U, Kreipe H. Marked intratumoral heterogeneity of c-myc and cyclinD1 but not of c-erbB2 amplification in breast cancer. *Lab Invest* 2002;82:1419-1426.
- 3 Brunelli M, Manfrin E, Martignoni G, et al. Genotypic intratumoral heterogeneity in breast carcinoma with Her2/neu amplification. *Am J Clin Pathol* 2009;131:678-682.
- 4 Marusy KA, Almendro V, Polyak C. Intratumoral heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nature Rev Cancer* 2012;12:323-334.
- 5 Longo DA. Tumor heterogeneity and personalized medicine. *N Engl J Med* 2012;366:956-957.

# Comentario CTO

Clinical & Translational Oncology



Factor de  
impacto  
1.327

## Advances in cutaneous melanoma

Enrique Espinosa · Alfonso Berrocal · José Antonio López Martín · María González Cao · Pablo Cerezuela  
José Ignacio Mayordomo · Salvador Martín Algarra por el Grupo Español de Melanoma (GEM)

Clin Transl Oncol (2012) 14:325-332

DOI 10.1007/s12094-012-0804-4

Comentario realizado por el Dr. Javier Espinosa

### Comentario

El melanoma maligno cutáneo es una enfermedad oncológica con incidencia en aumento favorecida por factores de riesgo ambientales, hábitos y factores individuales como el tipo de piel<sup>(1)(2)</sup>.

Durante años, se han estudiado los factores pronósticos<sup>(3)</sup> como la profundidad, la ulceración, la edad, los tipos histológicos, la localización, el nivel de invasión, el patrón de crecimiento, el número de mitosis, el volumen tumoral y en estadios avanzados, el número de ganglios afectados, las micrometástasis frente a las macrometástasis ganglionares, las metástasis intralinfáticas, la localización de las metástasis, el número de éstas y la LDH. Pero los que en la práctica hoy día tienen importancia, en los pacientes con melanoma localizado, son el índice mitótico y la ulceración, junto con el espesor. En los pacientes con afectación ganglionar, son relevantes el número de ganglios afectados, la carga tumoral y la ulceración. En la enfermedad metastásica, influyen la afectación de tejidos blandos a distancia y la enfermedad a nivel pulmonar frente a otros órganos. También la elevación de la LDH lo es. Los autores hacen referencia a la nueva clasificación TNM de 2009, que define los pacientes con enfermedad localizada que pueden beneficiarse de tratamiento adyuvante: pacientes con melanomas con un índice de Breslow de 2 a 4 mm y ulcerados, los mayores de 4 mm de espesor y los que tienen afectación ganglionar (estadios IIB, IIC o III).

En el estadio IV, la supervivencia mediana ronda los 6-7 meses, y menos del 10% sobreviven al año.

La investigación en biología molecular de la célula tumoral del melanoma ha permitido conocer nuevos factores pronósticos más allá de los anatómo-clínicos y patológicos y ha abierto las puertas a nuevos tratamientos. Las mutaciones que hoy día tienen significado terapéutico son las mutaciones en BRAF (50% de los melanomas) y c-kit (5%-25% de los melanomas).

En cuanto al seguimiento, no existe un consenso sobre la frecuencia de las visitas y el tema permanece controvertido desde hace muchos años. Merece la pena comentar que los pacientes estadio IIIC suelen recaer en los 2 primeros años, y dicha recaída es detectada con mayor frecuencia por el propio paciente. No parecen existir grandes diferencias entre esquemas con mayor o menor frecuencia en el seguimiento, que debería compartirse con el dermatólogo. Una buena educación sanitaria forma parte del seguimiento.

En referencia al tratamiento adyuvante, solamente el interferón ha logrado mejorar los resultados, si bien, el esquema más activo es el interferón a dosis altas, esquema de Kirkwood. Los meta-análisis concluyen una mejoría en la supervivencia libre de recaída del 7% y del 3% en la supervivencia global<sup>(4)</sup>. El interferón pegilado durante un tiempo no determinado todavía, ha mejorado la supervivencia libre de recaída, sobre todo en los melanomas ulcerados y N1. En nuestro país parece que los oncólogos lo prescribimos sobre todo en pacientes "fit", preferiblemente en el estadio III y durante un año. Se están investigando en adyuvancia ipilimumab y vacunas contra MAGE-A3.



En la enfermedad avanzada es donde se han producido los mayores avances. La quimioterapia no ha dado mucho más de sí que lo que habíamos logrado hace años. Los fármacos activos son: DTIC, temozolamida, fotemustina y nab-paclitaxel. Las combinaciones de citostáticos con o sin agentes biológicos no han mejorado los resultados, a costa de una elevada toxicidad, a excepción de la combinación de paclitaxel y carboplatino, que produce respuestas en el 25% de pacientes, con una supervivencia mediana de 11 meses en primera línea.

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal que se une a CTLA-4, lo cual permite que el sistema inmune reconozca más eficazmente como extrañas a las células tumorales. A dosis de 3 mg/Kg cada 3 semanas, permite sobrevivir al año al 47% de los pacientes. El 20% sobreviven más de 2 años y podrían ser largos supervivientes. El fármaco está aprobado por la EMA en segunda línea. Los principales efectos adversos tienen que ver con la inmunidad: diarrea, hipotiroidismo, hepatotoxicidad y afectación cutánea. El 10%-15% son severos. La respuesta no obedece a los patrones clásicos y se han establecido criterios propios. Tremelimumab es otro anticuerpo monoclonal contra CTLA. La combinación con interferón permite una supervivencia global mediana de 23 meses. Hay nuevas moléculas que se dirigen a la interacción entre la célula presentadora de antígeno y los linfocitos T, como los anticuerpos anti-PD-1, o los anticuerpos OX44 y anti-CD137.

Los inhibidores de BRAF como vemurafenib han abierto otra vía de actuación contra el melanoma metastático. La dosis es 960 mg/12 horas. Produce 52% de respuestas y supervivencia mediana libre de progresión de 6 meses. Los efectos adversos son manejables y consisten en artralgias, rash, fotosensibilidad, fatiga y elevación de las transaminasas. Comparado en un estudio fase III, con DTIC produce 48% de respuestas frente a 5% con una supervivencia mediana libre de progresión de 5 meses frente a 1.6 meses la DTIC. La FDA ha aprobado su uso en melanoma BRAF-mutado. En España se encuentra en uso expandido en algunos centros de referencia. Se está investigando su asociación con ipilimumab. Otro agente en investigación es GSK118436, en ensayos fase III. En el futuro, el tratamiento estará dirigido contra las resistencias a vemurafenib mediante la combinación de agentes dirigidos. El agente GSK1120212, inhibidor de MEK, está dando resultados prometedores en pacientes que desarrollan resistencias a vemurafenib.

Los pacientes con mutación c-kit se pueden beneficiar de Imatinib 800 mg/d, que induce respuesta en el 23% de pacientes y estabilización en el 30%. Se investiga otro inhibidor de c-kit, nilotinib.

Finalmente los autores plantean una discusión sobre la coste-eficiencia de los nuevos tratamientos. El tratamiento con ipilimumab (4 dosis de inducción), cuesta unos 120.000 dólares, 6 meses de vemurafenib, unos 56.000 dólares. En Reino Unido, el NICE no ha permitido aprobar ipilimumab en base a los estudios coste-eficiencia, pues no tiene un marcador predictivo de respuesta, que sí tiene los inhibidores de BRAF. Por ello, animan a que los pacientes en estadio IV sean incorporados a ensayos clínicos, sobre todo en países donde la utilización de los nuevos agentes pueda estar dificultada. La combinación de inhibidores de MEK y BRAF podría salvar las resistencias a estos últimos. Recomiendan la re-biopsia en caso de metástasis resistentes.

Concluyen que los ensayos clínicos y la investigación trasnacional dirigidos por grupos cooperativos permitirá evaluar nuevos fármacos contra dianas moleculares y sus combinaciones en la enfermedad avanzada y en adyuvancia.



## Referencias

- Espinosa J, Sánchez JJ, Bravo P, et al. Cutaneous malignant melanoma and sun exposure in Spain. *Melanoma Res* 1999;9:1-7.
- MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009;120(suppl 6): v1-7.
- J. Espinosa, N. Rodríguez, J I Jalón. Factores pronósticos en el melanoma maligno cutáneo. En: M. González Barón, ed. Factores pronósticos en Oncología, 2ª edición. Editorial McGraw-Hill-Interamericana. Madrid, 2005. P: 247-252.
- Mocellin S, Pasqualli S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:493-501.

# 2<sup>o</sup> SIMPOSIO NACIONAL S E O M

MADRID 2012  
HOTEL NH - EUROBUILDING  
24, 25 y 26 OCTUBRE

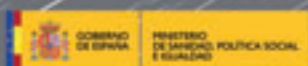
**INSCRÍBASE**  
[www.seom2012.org](http://www.seom2012.org)

## COMITÉ CIENTÍFICO

<b>Presidente</b> Dr. Juan Jesús Cruz	<b>Sección SEOM de Investigación Traslacional</b> Dr. José Manuel Trigo
<b>Coordinador</b> Dr. César A. Rodríguez	<b>Sección SEOM de Cuidados Continuos</b> Dra. Yolanda Escobar Dr. Javier Espinosa Dr. J. Antonio Virzuola
<b>Secretaría Científica</b> Dra. Cristina Grávalos	<b>Sección SEOM de Cáncer Hereditario</b> Dra. Carmen Guillén Dr. Santiago González Dr. Luis Robles
<b>Representante Junta Directiva 2011-2013 y Grupo Trombosis</b> Dr. Pablo Borrega	
<b>Representante Socios</b> Dr. José Gómez Codina	
<b>Grupo de Trabajo +MIR</b> Dr. Agustí Barnadas	

Fundación  
SEOM

Declarado de interés sanitario por:



Acreditado por:



**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

## PROGRAMA PRELIMINAR

MARTES 23 DE OCTUBRE DE 2012

HORARIO	SALA MAGERIT	SALA MADRID 1+2	SALA LISBOA	SALA VIENA	SALA ROMA	SALA MADRID3
13:30-15:30h	<b>RUEDA DE PRENSA</b>					
16:30-17:30h		<b>ACTO INAUGURAL</b>				
17:30-19:00h		<b>MESA REDONDA TEMAS DE ACTUALIDAD</b> Análisis de los Modelos Organizativos de la Oncología Médica	<b>EDUCACIONAL</b> Curso de Patología Infecciosa y Nuevas Moléculas en el Paciente Oncológico (Proyecto OMOSIS)	<b>SIMPOSIO GRUPO DE TRABAJO</b> Grupo SEOM de Coordinadores de Investigación Clínica en Oncología (CICOM)	<b>SIMPOSIO GRUPO COOPERATIVO/ INDEPENDIENTE</b> Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI)	
19:00-20:30h		<b>TEMAS DE ACTUALIDAD</b> Presentación Plan de Largos Supervivientes SEOM		<b>COMUNICACIONES ORALES CICOM</b>		<b>SIMPOSIO SATÉLITE ASTRAZÉNECA MAMÁ</b>

HORARIO	SALA MADRID 1+2	SALA LISBOA	SALA ROMA	SALA VIENA	SALA MADRID 3	SALA EDIMBURGO
8:30-9:00h	<b>ENTREGA DE DOCUMENTACIÓN</b>					
9:00-10:00h	<b>EDUCACIONAL TEMAS DE ACTUALIDAD</b> Identificando las Terapias más Prometedoras en Cáncer de Mama	<b>EDUCACIONAL CUIDADOS CONTINUOS</b> Abordaje de la Enfermedad Ósea Metastásica	<b>SESIÓN +MIR CÁNCER HEREDITARIO</b>	<b>SESIÓN AECC</b>		
10:00-11:00h	<b>CONTROVERSIA TEMAS DE ACTUALIDAD</b> ¿Es Ya el Momento del Uso de los Perfiles Genéticos en Oncología?	<b>MESA REDONDA/ DEBATE CUIDADOS CONTINUOS</b> Sedación Paliativa		<b>MULTIDISCIPLINAR SEOM / SEAP</b>		
11:00-11:30h	<b>PAUSA CAFÉ / VISITA A LOS POSTERS EXPUESTOS*</b>					
11:30-12:30h	<b>MESA REDONDA/ DEBATE TEMAS ACTUALIDAD</b> Seguimiento en Largos Supervivientes	<b>POSTERS DISCUTIDOS CUIDADOS CONTINUOS Y TROMBOSIS</b>	<b>POSTERS DISCUTIDOS CÁNCER HEREDITARIO</b>	<b>POSTERS DISCUTIDOS TEMAS DE ACTUALIDAD E INV. TRASLACIONAL</b>		
12:30-14:15h	<b>SESIÓN PLENARIA</b>					
14:30-15:50h					<b>ALMUERZO SIMPOSIO SATÉLITE BAYER</b>	<b>ALMUERZO SIMPOSIO SATÉLITE JANSSEN PRÓSTATA</b>
16:00-17:00h	<b>EDUCACIONAL TEMAS DE ACTUALIDAD</b> Igualdad de Acceso a Fármacos en Oncología en España	<b>EDUCACIONAL CUIDADOS CONTINUOS</b> Manejo de la Toxicidad Hematológica	<b>TALLER 1 CÁNCER HEREDITARIO</b> Estrategias de Diagnóstico del Síndrome de LYNCH	<b>TALLER 2 CÁNCER HEREDITARIO</b> Diagnóstico de las Poliposis Colónicas		
17:00-18:00h		<b>CONTROVERSIA CUIDADOS CONTINUOS</b> Impacto de los Cuidados Continuos en QOL y Supervivencia	<b>TALLER 2 CÁNCER HEREDITARIO</b> Diagnóstico de las Poliposis Colónicas	<b>TALLER 1 CÁNCER HEREDITARIO</b> Estrategias de Diagnóstico del Síndrome de LYNCH		
18:00-18:30h	<b>PAUSA CAFÉ / VISITA A LOS POSTERS EXPUESTOS*</b>			<b>PRESENTACIÓN DE BOEHRINGER INGELHEIM DE CÁNCER DE PULMÓN</b>		
18:30h-20:00h	<b>EDUCACIONAL TEMAS DE ACTUALIDAD</b> Tratamiento de Mantenimiento ¿Para Quién y Hasta Cuando?	<b>ORALES CUIDADOS CONTINUOS</b>	<b>ORALES CÁNCER HEREDITARIO (1)</b>	<b>ORALES TEMAS DE ACTUALIDAD</b>		
20:00-21:15h	<b>SIMPOSIO SATÉLITE EISAI FARMACÉUTICA MAMA</b>					
21:15-22:00h	<b>COCTEL**</b>					

\* Exposición de Posters. Sala Londres

\*\* A continuación se servirá un cóctel en el salón Florencia - Terraza del Hotel. Con la colaboración de EISAI Farmacéutica.

■ Sesiones de Temas de Actualidad

■ Sesiones de Cuidados Continuos

■ Sesiones de Consejo Genético y Cáncer Hereditario



HORARIO	SALA MADRID 1+2	SALA LISBOA	SALA ROMA	SALA VIENA	SALA MADRID 3	SALA EDIMBURGO
8:00-9:00h	HIGHLIGHTS					
9:00-10:00h	<b>EDUCACIONAL TEMAS DE ACTUALIDAD</b> Avances en el Tratamiento Sistémico del Melanoma Maligno	<b>SESIÓN +MIR CUIDADOS CONTÍNUOS</b> Dolor Oncológico (1ª parte) Actualización Teórica	<b>TALLER 3 CÁNCER HEREDITARIO</b> Manejo de las Variantes de Significado Incierto	<b>TALLER 4 CÁNCER HEREDITARIO</b> Detección Precoz y Prevención del Cáncer de Mama y Ovario Hereditario		
10:00-11:00h	<b>EDUCACIONAL TEMAS DE ACTUALIDAD</b> Identificando las Terapias más Prometedoras en: Cáncer de Pulmón		<b>TALLER 4 CÁNCER HEREDITARIO</b> Detección Precoz y Prevención del Cáncer de Mama y Ovario Hereditario	<b>TALLER 3 CÁNCER HEREDITARIO</b> Manejo de las Variantes de Significado Incierto		
11:00-11:30h	<b>PAUSA CAFÉ / VISITA A LOS POSTERS EXPUESTOS*</b>			<b>PRESENTACIÓN DEL PROGRAMA +MIR: GROWING UP</b>	<b>PAUSA CAFÉ / VISITA A LOS POSTERS EXPUESTOS*</b>	
11:30-12:30h	<b>ASAMBLEA GENERAL</b>					
12:30-14:30 h	<b>SESIÓN PRESIDENCIAL</b>					
14:40-16:00h					<b>ALMUERZO SIMPOSIO SATÉLITE ROCHE</b>	<b>ALMUERZO SIMPOSIO SATÉLITE ASTRAZÉNECA PULMÓN</b>
16:10-17:45h	<b>MESA REDONDA/ DEBATE TEMAS DE ACTUALIDAD</b> Presente y Futuro de la Docencia en Oncología Médica (Del Pregrado a la Formación MIR)	<b>SESIÓN +MIR CUIDADOS CONTÍNUOS</b> Dolor Oncológico (2ª parte) Talleres Prácticos	<b>TALLER 5 CÁNCER HEREDITARIO</b> Casos Clínicos de Cáncer de Páncreas, Renal, Gástrico Familiar	<b>TALLER 6 CÁNCER HEREDITARIO</b> Principios del Asesoramiento Genético y Comunicación		
17:45-19:15h	<b>EDUCACIONAL INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL (1)</b>	<b>EDUCACIONAL CUIDADOS CONTÍNUOS</b> Mucho más que Terapias Alternativas y Complementarias	<b>TALLER 6 CÁNCER HEREDITARIO</b> Principios del Asesoramiento Genético y Comunicación	<b>TALLER 5 CÁNCER HEREDITARIO</b> Casos Clínicos de Cáncer de Páncreas, Renal, Gástrico Familiar		
19:15-21:15	<b>JUNTAS DIRECTIVAS / ASAMBLEAS GENERALES / REUNIONES</b> Grupos Cooperativos					
21:30h	<b>CENA OFICIAL ENTREGA DE PREMIOS Y BECAS SEOM 2012</b>					

HORARIO	SALA MADRID 1+2	SALA LISBOA	SALA ROMA	SALA VIENA	SALA EDIMBURGO
8:00-9:00h	HIGHLIGHTS				
8:30-9:30h	EDUCACIONAL +MIR TROMBOSIS	ORALES TEMAS DE ACTUALIDAD E INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL	CONFERENCIA CÁNCER HEREDITARIO Avances en el Tratamiento Sistémico de los Tumores BRCA-Deficientes	CONFERENCIA CÁNCER HEREDITARIO Quimioprofilaxis en Cáncer Hereditario	
9:30-10:30h		EDUCACIONAL CUIDADOS CONTINUOS Soporte Nutricional	CONFERENCIA CÁNCER HEREDITARIO Seguimiento en Familias Alto Riesgo Cáncer de Mama BRCA 1-2 Negativo	CONFERENCIA CÁNCER HEREDITARIO Seguimiento Endoscópico de Recto vs Cirugía en la PAF	SESIÓN SEOM - GEPAC: Diálogos de Cáncer con los Pacientes
10:30-11:30h	EDUCACIONAL TEMAS DE ACTUALIDAD Identificando las Terapias más Prometedoras en: Cáncer de Colon	EDUCACIONAL CUIDADOS CONTINUOS Antieméticos	EDUCACIONAL CÁNCER HEREDITARIO Ultrasecuenciación en Cáncer Hereditario		
11:30-12:00h	PAUSA CAFÉ / VISITA A LOS POSTERS EXPUESTOS*			PRESENTACIÓN DEL LIBRO: COMER PARA VENCER AL CÁNCER	
12:00-13:30h	EDUCACIONAL Nuevas Estrategias en el Tratamiento del Cáncer de Próstata Avanzado	EDUCACIONAL CUIDADOS CONTINUOS Nuevos Fármacos Nuevas Toxicidades	MESA REDONDA / DEBATE CÁNCER HEREDITARIO Estudios Genéticos en la Infancia/Adulta	EDUCACIONAL INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL (2)	SESIÓN SEOM - GEPAC: Diálogos de Cáncer con los Pacientes
13:30-14:30h	ORALES TEMAS DE ACTUALIDAD (2)	ORALES CUIDADOS CONTÍNUOS Y TROMBOSIS	ORALES CÁNCER HEREDITARIO (2)		

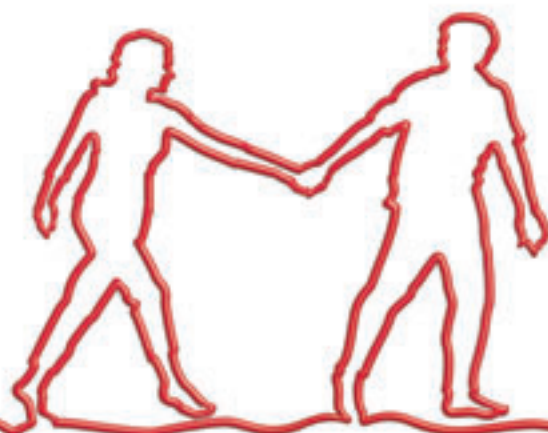
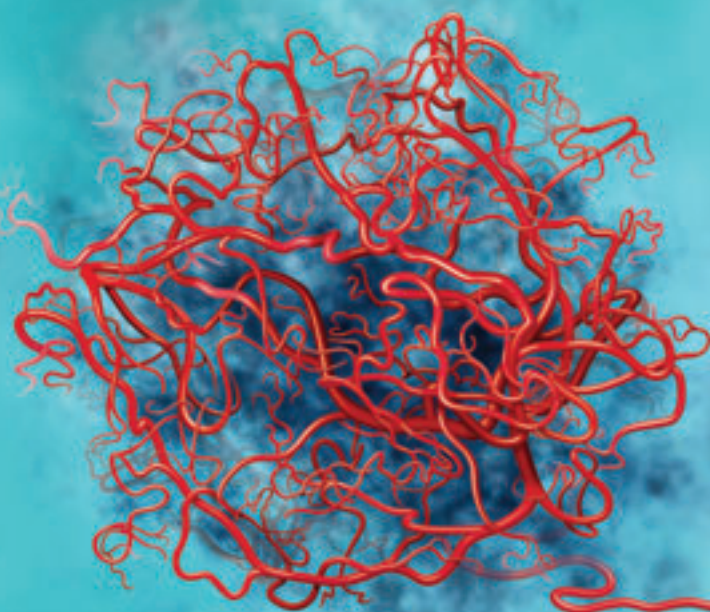
\* Exposición de Posters. Sala Londres

- Sesiones de Temas de Actualidad
- Sesiones de Cuidados Continuos
- Sesiones de Consejo Genético y Cáncer Hereditario

**MÁS INFORMACIÓN**  
[www.seom2012.org](http://www.seom2012.org)

# El paradigma del tratamiento del CPNM está cambiando...

## Controla la angiogénesis



## Prolonga la supervivencia

Avastin hasta progresión proporcionó mayor supervivencia, >18 meses en los pacientes que lograron control de la enfermedad<sup>1-3</sup>

03.12-AVA-443

### Inducción y Mantenimiento en CPNM



[www.antiangiogenesis.es](http://www.antiangiogenesis.es)



Roche Farma, S.A.  
C/ Eucalipto, 33  
28016 Madrid  
Tel.: 91 324 81 00  
Fax: 91 324 83 30  
[www.roche.es](http://www.roche.es)

1. Sandler A.B., Byrtek M., Fages S., Schiller J., Dowlati A., Brahmer J., Johnson D.H. Clinical patterns and outcomes for the bevacizumab maintenance population in the ECOG E4599 study of patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): results of an exploratory analysis. *J Thorac Oncol* 2011 Jun; 6 (6) (Suppl. 2): S1310-11 (abstr.P3.216).
2. J. Laskin, V. Hirsh, A.C. Cheng, J. Mezger, E. Damsin. Final safety data from patients (pts) who received maintenance (mvt) bevacizumab (bv) in the M019390 (SAIL) trial: first-line bv plus chemotherapy (ct) in advanced or recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2010 Oct; 21(Suppl. 8): viii143-44.
3. M.P. Kosty, J.R. Brahmer, M. Jahanzeb, P. Kumar, R. Robles, A.J. Wozniak, L. Leon, E.D. Flick, D. Dalal, T.J. Lynch. Use of Bevacizumab (BV) After Induction Therapy is Associated With Survival Benefit in Patients (pts) With Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in the ARIES Observational Cohort Study (OCS). *Eur J Cancer* 2011; 47 (Suppl. 1):598 (abstr. 9020).



**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** Avelin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene 25 mg de bevacizumab. Cada ml contiene ben 100 mg de bevacizumab en 4 ml o ben 400 mg en 16 ml, correspondiente a 1.41 y 143 mg/ml cuando se diluye según se recomienda. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ovícolas de hamster chino. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión. Líquido de inyección a menor pH y de transparente a ligeramente opalescente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Avelin (bevacizumab) está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico de color o recto. Avelin está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico. Para más información sobre el estatus del HCP, ver sección 1.1. Avelin está indicado, en combinación con capecitabina, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antitubos. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contienen taxanos y antitubos en el entorno adyacente en los últimos 12 meses deben ser excluidos del tratamiento con Avelin en combinación con capecitabina. Para más información sobre el estatus de HER2, ver sección 5.1. Avelin está indicado, asociado a quimioterapia basada en plátino, para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas. Avelin está indicado en combinación con irinotecán y 5-fluorouracilo para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células reovasas. Avelin está indicado en combinación con cabazitaxel y paclitaxel para el tratamiento en primera línea del cáncer avanzado metastásico FGCC, NSCLC y M de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneo primario. **4.2 Posología y forma de administración.** Avelin debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos. No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanentemente o temporalmente como se indica en la sección 4.4. **Carcinoma metastásico de color o recto (CMR).** La dosis recomendada de Avelin es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas de 0 a 17.5 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad insoportable. **Cáncer de mama metastásico (CM).** La dosis recomendada de Avelin es de 10 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas o de 15 mg/kg de peso corporal una vez cada 3 semanas administrado como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad insoportable. **Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).** Avelin se administra en combinación con quimioterapia basada en plátino durante 9 ciclos de tratamiento, seguido de Avelin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avelin es de 17.5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas. En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 17.5 mg/kg como de 10 mg/kg. Para más información, ver sección 5.1. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad insoportable. **Cáncer de células reovasas avanzado y metastásico (CR).** La dosis recomendada de Avelin es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad insoportable. **Cáncer de Ovario Epitelial, Trompa de Falopio, y Peritoneo Primario.** Avelin se administra en combinación con capecitabina y paclitaxel durante 9 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Avelin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 10 meses o toxicidad insoportable, lo que ocurriera. La dosis recomendada de Avelin es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 2 semanas como perfusión intravenosa. **Edad avanzada.** Pacientes de edad avanzada: No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Insuficiencia renal: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal. Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. **Edad avanzada.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes. Bevacizumab no debe utilizarse en la población pediátrica para las indicaciones aprobadas. Los datos actualmente disponibles se incluyen en la sección 5.2 y en la sección 5.3, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica. **Forma de administración.** La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. **Precauciones que deben tomarse antes de empezar a administrar este medicamento.** Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6. Las perfusiones de Avelin no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Ver sección 6.2. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hamster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. **Embarazo (ver sección 4.6).** **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.8). Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de perforación gastrointestinal y perforación de la vesícula biliar durante el tratamiento con Avelin. En pacientes con carcinoma metastásico de color o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal. **Fatiga (ver sección 4.8).** Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fatiga durante el tratamiento con Avelin. En pacientes con fatiga (aunque sea leve) o con cualquier fatiga de grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avelin. Se dispone de información limitada acerca del uso continuado de Avelin en pacientes con otro tipo de fatiga. En aquellos casos de fatiga intermedia que no se presenten en el tracto gastrointestinal, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Avelin. **Complicaciones en la coagulación (ver sección 4.8).** Avelin puede influir negativamente en el proceso de coagulación. No debe iniciarse la terapia al menos durante los 30 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la hemía quirúrgica haya coagulado completamente. Se interrumpirá la administración de Avelin en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la coagulación durante el tratamiento, hasta que la hemía haya coagulado completamente. Debe evaluarse la función cuando se requiera realizar intervenciones quirúrgicas programadas. **Hipertensión (ver sección 4.8).** Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Avelin. Las tasas de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión persistente antes de comenzar el tratamiento con Avelin. No existe información del efecto de Avelin en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante la terapia. En los casos de los casos, la hipertensión se controló satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basada en capecitabina se aconseja la utilización de diuréticos para controlar la hipertensión. El tratamiento con Avelin debe interrumpirse de forma permanente si la hipertensión clínicamente significativa no se puede controlar adecuadamente con el tratamiento antihipertensivo, o si el paciente desarrolla crisis hipertensivas o encefalopatía hipertensiva. **Síndrome de leucocitosis plaquetaria reactiva (SLPR) (ver sección 4.8).** Se han notificado casos raros de pacientes tratados con Avelin que han desarrollado agrgas y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Leucocitosis Plaquetaria Reactiva (SLPR), un trastorno neurológico raro que puede presentarse con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico de SLPR requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral. En los pacientes que desarrollan SLPR, está recomendado el tratamiento de los síntomas específicos incluyendo el control de la hipertensión, junto con la interrupción del tratamiento con Avelin. No se conoce la seguridad de la reinitación de la terapia con Avelin en pacientes que hayan experimentado previamente el SLPR. **Potencia (ver sección 4.8).** Los pacientes con enfermedades de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de potencia durante el tratamiento con Avelin. Existen datos que sugieren que la potencia de todos los grados (US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NC-CTC) versión 3.0) puede estar relacionada con la dosis. Se recomienda monitorizar la potencia mediante análisis de urina empíndico tras reacciones antes y durante la terapia. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen potencia de grado 4 (ejemplo: nefrosis). **Tromboembolismo arterial (ver sección 4.8).** En ensayos clínicos, la incidencia de casos de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (MI), fue mayor en los pacientes que recibieron Avelin en combinación con quimioterapia en comparación con aquellos que sólo recibieron quimioterapia. Los pacientes tratados con Avelin junto con quimioterapia que tengan antecedentes de tromboembolismo arterial o sean mayores de 65 años tienen un riesgo aumentado de sufrir acontecimientos tromboembólicos arteriales durante el tratamiento. Se debe tener precaución cuando se tratan estos pacientes con Avelin. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento en los pacientes que sufran acontecimientos tromboembólicos arteriales. **Tromboembolismo venoso (ver sección 4.8).** Los pacientes tratados con Avelin pueden tener un riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos venosos, incluyendo edema pulmonar. El tratamiento con Avelin se debe interrumpir en pacientes con acontecimientos tromboembólicos que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el edema pulmonar. Los pacientes con acontecimientos tromboembólicos de grado 3 requieren una monitorización rigurosa. **Hemorragia.** Los pacientes tratados con Avelin tienen un mayor riesgo de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avelin en pacientes que desarrollen hemorragia de grado 3 o 4 durante la terapia con Avelin (ver sección 4.8). En base a las técnicas de imagen o a los signos y síntomas, los pacientes con metastásico no tratado localmente en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos con Avelin. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC en tales pacientes no se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos descritos en la sección 4.8. Se deben monitorizar los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Avelin en caso de hemorragia intracraneal. No existe información sobre el perfil de seguridad de Avelin en pacientes con diabetes hemorrágica crónica, coagulopatía adquirida o aquellos que están recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento de tromboembolismo arterial al inicio de la terapia con Avelin, ya que estos pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, se debe tener precaución antes de iniciar la terapia en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes que desarrollan tromboembolismo venoso durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completa de warfarina concomitantemente con Avelin. **Hemorragia pulmonar/hemoptias.** Los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico tratados con Avelin pueden tener un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptias grave, en algunos casos fatales. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptias graves (>2,5 ml de sangre roja) no deben ser tratados con Avelin. **Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (ver sección 4.8).** En los ensayos clínicos se notificaron acontecimientos relacionados con ICC. Los acontecimientos ocurrieron desde la disminución sintomática en la función de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento o hospitalización. Se debe tener precaución cuando se trate con Avelin a pacientes con enfermedad cardiovascular clínicamente significativa como por ejemplo enfermedad arterial coronaria preexistente, o insuficiencia cardíaca congestiva preexistente. La mayoría de los pacientes que desarrollan ICC tienen cáncer de mama metastásico y habrán recibido previamente tratamiento con antitubos, radioterapia sobre la pared torácica izquierda o tanto los factores de riesgo para el desarrollo de ICC. En los pacientes del ensayo clínico AP0904 que recibieron tratamiento con antitubos y que no habían recibido antitubos anteriormente, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antitubos + bevacizumab en comparación con el grupo tratado sólo con antitubos. Las muertes de ICC de grado 3 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto es consistente con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antitubos (ver sección 4.8). **Nutrición e infecciones (ver sección 4.8).** En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia metabólica junto con Avelin se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril e infección asociada a neutropenia grave (incluyendo casos mortales), en comparación con pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto se ha observado principalmente en tratamientos basados en la combinación con plátino o taxano en el tratamiento del CPNM o CMR. **Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión (ver sección 4.8).** Existe el riesgo de que los pacientes presenten una reacción a la perfusión o reacción de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacizumab, al igual que con cualquier otro perfusión de un anticuerpo monoclonal humanizado. Si aparecen una reacción, debe interrumpirse la perfusión y se deben administrar los tratamientos médicos adecuados. No se considera necesario administrar premedicación de forma sistemática. **Distonias oculares del mielín (ver sección 4.8).** Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con Avelin, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con beclometasona por vía intravenosa y en estos casos la ONM se resolvió espontáneamente. Se debe proceder con precaución cuando se administre amifilina o securociclovir a Avelin y beclometasona. Los procesos visuales visuales también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Avelin se debe considerar llevar a cabo un examen de vista y una prueba de sensibilidad preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo beclometasona, se debe evaluar los procesos dentales visuales siempre que sea posible. **Trastornos oculares.** Se han notificado reacciones adversas leves a los ojos (irritación leve de irritación). Estas reacciones incluyen eritema infeccioso, inflamación intracular con endofitosis, edema, uveítis, dependencia de la vista, dolor del ángulo pigmentado de la vista, presión intraocular aumentada, hemorragia intracular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia coroidear. Algunas reacciones fueron consideradas reacciones adversas graves. **Insuficiencia ocular (ver sección 4.8).** Avelin puede afectar a la función de la mujer (ver secciones 4.7 y 4.8). Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con Avelin se debe consultar con las mujeres en edad fértil las estrategias para mantener la fertilidad. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab: No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes en la farmacocinética de Avelin con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional. En los pacientes tratados con Avelin en monoterapia no hubo diferencias

estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de Avelin en comparación con los pacientes tratados con Avelin en combinación con irinotecán o 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, capecitabina, capecitabina, doxorubicina o capecitabina/gemcitabina. Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos: Los resultados de un ensayo de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán y de 5-fluorouracilo. Los resultados de un ensayo de interacción farmacológica demostraron que bevacizumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de capecitabina y de 5-fluorouracilo, ni en la farmacocinética de capecitabina. En los ensayos clínicos de carcinoma de células reovasas metastásico, se notó una menor hemorragia microscópica (MAH) en 7 de 16 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab 10 mg/kg cada dos semanas y metaxato de sulfónil (20 mg/día). MAH es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), ceguera inducida y síntomas neurológicos. Taba otro acontecimiento raro asociado fue la infección de bevacizumab y metaxato de sulfónil (ver secciones Potencia y Síndrome de Leucocitosis Plaquetaria Reactiva Posterior en la sección 4.4). **Combinación con tratamientos basados en plátino o taxano (ver secciones 4.4 y 4.8).** Se han observado un aumento en la fase de neutropenia grave, neutropenia febril, e infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes tratados con taxano basados en plátino o taxano en el tratamiento del CPNM o CMR. **Radioterapia.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Avelin. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Mujeres en edad fértil. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento (y hasta 6 meses después del mismo). **Embarazo.** No existen datos sobre el tratamiento con Avelin en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones (ver sección 5.3). Dado que se sabe que la vida embrionaria comienza, se espera que Avelin interfiera en el desarrollo del feto y, por lo tanto, se sospecha que provoca defectos congénitos graves si se administra durante el embarazo. Avelin está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). **Lactancia.** No se sabe si bevacizumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacizumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante al menos los 6 meses posteriores a la administración de la última dosis de Avelin. **Fertilidad.** Estudios de toxicidad de dosis repetidas en animales han demostrado que bevacizumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (ver sección 5.3). Un subgrupo con mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase III para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de color, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacizumab comparado con el grupo control. En la mayoría de las pacientes, fue reversible el tratamiento con bevacizumab se recuperó la función ovárica. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, no hay evidencia de que el tratamiento con Avelin produzca un aumento de las reacciones adversas que podrían provocar un deterioro de la capacidad intelectual o para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** El perfil de seguridad global de Avelin está basado en los datos de más de 1530 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con Avelin en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos. Las reacciones adversas más graves fueron: **Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4)**, **Hemorragia**, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptias, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (ver sección 4.4), **Tromboembolismo arterial (ver sección 4.4)**. En los ensayos clínicos las reacciones adversas observadas (juntamente con mayor frecuencia en pacientes tratados con Avelin frente a hipertensión, fatiga o anemia, dolor y dolor abdominal). Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y potencia durante la terapia con Avelin probablemente sea dosis dependiente. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas asociadas con el uso de Avelin en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones. Estas reacciones se han producido en el grupo de Avelin con una frecuencia superior a la del grupo control, o en un caso de una diferencia de 3% (reacciones NC-CTC de grado 3 o 4) de los 10% (reacciones NC-CTC de grado 1-5, en el menor uno de los ensayos clínicos pivotes). Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se clasifican en las siguientes categorías: muy frecuentes (> 10% y frecuentes) (> 1% y < 10%), según la incidencia más alta observada en cualquiera de los ensayos clínicos pivotes. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia (por ejemplo, el síndrome de entredeseñes palmo-plantar y la neutropenia sensorial periférica con paclitaxel o capecitabina); no obstante, no se puede descartar una exacerbación por el tratamiento con Avelin.

Tabla 1. Reacciones adversas muy frecuentes y frecuentes.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones NC-CTC de grado 3-4 (diferencia > 2% entre los brazos de tratamiento en el menos uno de los ensayos clínicos)		Reacciones de todos los grados (diferencia > 10% entre los brazos de tratamiento en el menos uno de los ensayos clínicos)
	Muy frecuente	Frecuente	
<b>Infecciones e irritaciones</b>		Sepsis, Abscesos, Infección	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia febril, Leucopenia, Trombocitopenia, Neutropenia	Anemia	
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Dehidratación	Anorexia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular, Síncopa, Somnolencia, Cefalea	Diguna, Cefalea, Dolor de cabeza, Aumento del latido
<b>Trastornos oculares</b>			
<b>Trastornos cardíacos</b>		Insuficiencia cardíaca congestiva, Taquicardia supraventricular	
<b>Trastornos vasculares</b>	Hipertensión	Tromboembolismo arterial*, Trombos venosa profunda, Hemorragia	Hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Embolia pulmonar, Dolor, Hipoxia, Epistaxis	Dolor, Epistaxis, Fiebre
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Diarrea, Náuseas, Vómitos	Perforación intestinal/recto, Obstrucción intestinal, Dolor abdominal, Trastorno gastrointestinal, Estomatitis	Estomatitis, Estomatitis, Hemorragia rectal, Dolor
<b>Trastornos endocrinos</b>			Insuficiencia ovárica**
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Síndrome de entredeseñes palmo-plantar	Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Descamación de la piel
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Debilidad muscular, Mialgia, Artralgia	Artralgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		Proteinuria, Infección del Tracto Urinario	Proteinuria
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Atrofia Falopio	Dolor, Letargo, Inflamación de la mucosa	Peso, Astenia, Dolor, Inflamación de la mucosa

\*Agrupación de acontecimientos tromboembólicos arteriales incluyendo accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otros acontecimientos tromboembólicos arteriales. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento. \*\* Basado en un subgrupo del NSAP C-09 con 260 pacientes.

**Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas.** Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4). Se ha asociado el uso de Avelin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1% en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de pulmón no microcítico, y de hasta un 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico o en pacientes con cáncer de hígado que reciben tratamiento en primera línea. Se ha notificado desarrollo mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, lo que representa entre el 0,2% y el 1% de todos los pacientes tratados con Avelin. Hubo diferencia en el tipo y gravedad de estas reacciones, comprendiendo desde la presencia de un feto detectado en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con abscesos abdominal y desarrollo mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de otros países, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia. **Fatiga (ver sección 4.4).** El uso de Avelin se ha asociado con casos graves de fatiga inducida por acontecimientos con desarrollo mortal. Se han notificado fatigas gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, aunque también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer. En varios estudios se observaron casos poco frecuentes (< 1% y < 1%) de otros tipos de fatiga que implican a otros partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (i.e. fatiga broncopulmonar, urteriales y biliares). También se han notificado fatigas durante la experiencia post-comercialización. Los casos se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con Avelin, produciéndose la mayoría de los casos dentro de los 6 primeros meses de tratamiento. **Coagulación de heridas (ver sección 4.4).** Debido a que Avelin puede tener un impacto negativo en la coagulación de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos los pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días. En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de color o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia con Avelin no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la coagulación de heridas. Se observó que si los pacientes estaban siendo tratados con Avelin en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la coagulación de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia oculta entre el 10% (4/40) y el 20% (2/10). En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la coagulación de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,7% de los pacientes tratados con Avelin comparado con hasta un 0,3% de los pacientes en los brazos control. En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la coagulación de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,2% de los pacientes del brazo de bevacizumab frente al 0,1% del brazo control. **Hipertensión (ver sección 4.4).** En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión tanto de grado 3 como de grado 4 en los pacientes tratados con Avelin comparado con hasta un 14% en los pacientes tratados con el comparador. La hipertensión de grado 3 y 4 requirió medicamento antihipertensivo oral se produjo en un 4,1% de los pacientes tratados con Avelin. La hipertensión de grado 4 (presión hipertensiva) se produjo en hasta un 1,3% de los pacientes tratados con Avelin y quimioterapia comparado con hasta el 0,2% de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola. En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y bloqueadores de los canales de calcio. Pero se ha observado la interrupción del tratamiento con Avelin o la hospitalización. Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales. No existe una correlación entre el riesgo de hipertensión asociado al tratamiento con Avelin y las características basales de los pacientes, la enfermedad subyacente o la terapia concomitante. **Potencia (ver sección 4.4).** En los ensayos clínicos, se han notificado casos de potencia en un intervalo desde el 0,2% hasta el 20% de los pacientes tratados con Avelin. La gravedad de la potencia varió



desde cincuenta aerotransmitida, transitoria, índice de proteína hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteína de grado 1. Se registró proteína de grado 1 en el 2% de los pacientes tratados, en embargo, en pacientes en tratamiento para el carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado se registró en hasta un 1% en pacientes con mínima o ninguna proteína a inicio del estudio. La proteína de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 14% de los pacientes tratados. La proteína de grado 5 se observó en los ensayos clínicos y se asoció a insuficiencia renal y casi siempre requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de laboratorio antes de comenzar el tratamiento con Avelin. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteína en la orina fueron  $> 2 \text{ g/dl}$ , el tratamiento con Avelin fue suspendido hasta la recuperación de niveles  $< 2 \text{ g/dl}$ . Hemorragia (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de episodios hemorrágicos de grado 3-5 según la escala NCI-CTC, osciló desde 1,4% hasta 5% en los pacientes tratados con Avelin, comparado con hasta un 2,3% de los pacientes en el grupo de quimioterapia control. Los episodios hemorrágicos observados en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más arriba) y hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis). Hemorragias asociadas al tumor (ver sección 4.4). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o mortal se observó principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no neuroendocrino (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen la historia de células escamosas, tratamiento con fármacos antiangiogénicos/inflamatorios, tabaquismo con antecedentes, radioterapia previa, tratamiento con Avelin, historial médico previo de alteraciones, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Avelin y la historia de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diferenciado de células escamosas o con historia de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase II. Sin embargo, mientras que los pacientes con histología tumoral desdoblada sí se incluyeron. En pacientes con CPNM excluyendo los que tenían una historia con predominio de células escamosas, se observaron razones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 8% en los pacientes tratados con Avelin + quimioterapia comparado con el 3% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las razones de grado 3-5 se han observado en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avelin + quimioterapia comparado con el 1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o mortal pudo presentarse de forma repentina y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal. En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor. También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC (ver sección 4.4). No se realizó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 11 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes (0,3%) con metástasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 16 pacientes (7%) cuando no fueron tratados con bevacizumab. En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebral tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab. Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 37% de los pacientes tratados con Avelin. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTC que duraron menos de 5 minutos, no requirieron ni necesidad de hospitalización médica ni requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Avelin. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p.ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis. Asimismo, con menor frecuencia se produjeron casos de hemorragias mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal. Trombocitopenia (ver sección 4.4). Trombocitopenia arterial. En los pacientes tratados con Avelin en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos trombocíticos arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otros acontecimientos trombocíticos arteriales. En los ensayos clínicos, la incidencia global de los acontecimientos trombocíticos arteriales fue de hasta un 0,8% en los brazos que incluyeron Avelin comparado con hasta el 0,7% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó muerte mortal en el 0,8% de los pacientes tratados con Avelin comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 2,3% de los pacientes tratados con Avelin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en el 1,4% de los pacientes tratados con Avelin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. En un ensayo clínico para evaluar Avelin en combinación con 5-Fluorouracilo (5-FU) y ácido fólico (AFL), se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecan. En este ensayo se observaron acontecimientos trombocíticos arteriales en el 17% (11/63) de los pacientes comparado con el 5,5% (9/164) en el grupo de quimioterapia control. Trombocitopenia venosa: La incidencia de acontecimientos trombocíticos venosos en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con Avelin en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron solo la quimioterapia control. Los acontecimientos trombocíticos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombocitopenia. En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos trombocíticos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,2% de los pacientes tratados con Avelin en comparación con el 1,2% hasta 15,6% en los brazos control. Se han notificado acontecimientos trombocíticos venosos de grado 3-5 en hasta un 7,8% de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación con hasta un 4,9% en pacientes tratados con quimioterapia sola. Los pacientes que han sufrido un acontecimiento trombocítico venoso pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Avelin en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola. Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En los ensayos clínicos con Avelin, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque fue más frecuente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos fase II en pacientes con cáncer de mama metastásico (AF210y, S210, S01700 y AF294) se notificó hasta en un 2,3% de los pacientes tratados con Avelin en combinación con quimioterapia (CC de grado 3) superior en comparación con hasta un 0,9% en los brazos control. En los pacientes del ensayo AF294 que recibieron antineoplásicos de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de CC de grado 3 o superior en los brazos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,8% en el brazo de antineoplásicos + bevacizumab y 2% en el brazo de antineoplásicos + placebo. Además, en el ensayo AF294 las incidencias de CC de cualquier grado fueron similares entre el brazo de antineoplásicos + Avelin (8,2%) y el de antineoplásicos + placebo (8,2%). Tras la terapia clínica asociada, se observó una mejora de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron CC durante los ensayos en QM. En la mayoría de los ensayos clínicos con Avelin, se excluyeron los pacientes con CC preexistente de grado 3-4 de la NYHA New York Heart Association, por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de agravamiento de la CC en esta población. La exposición previa a antineoplásicos y/o la radiación previa sobre la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de CC. En un ensayo clínico de pacientes con infarto de miocardio de 30 días, se observó un incremento de la incidencia de CC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m<sup>2</sup>. Este ensayo clínico fue el comparo fluorouracilo/ciclofosfárido/doxorubicina/irinotecan/prednisona (F-CHOP) más bevacizumab con F-CHOP en bevacizumab. Mientras que la incidencia de CC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente por la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de F-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m<sup>2</sup> cuando se combine con bevacizumab. Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión (ver sección 4.4 y Experiencia postcomercialización). En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones analgésicas y de tipo anafiláctico con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Avelin en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Avelin se observó hasta en un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab. Pautas de edad avanzada. En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad  $> 65$  años está asociada con un aumento del riesgo de acontecimientos trombocíticos arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras razones durante el tratamiento con Avelin que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron ictericia y trombocitopenia de grado 3-4, y neutropenia, anemia, náuseas, vómitos y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad  $< 65$  años (Trombocitopenia, ver secciones 4.4 y 4.8). No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, hipertensión, proteinuria, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada ( $> 65$  años) tratados con Avelin en comparación con los pacientes  $< 65$  años tratados con Avelin. Pautas pediátricas. No se ha establecido la seguridad de Avelin en niños y adolescentes. Insuficiencia cardíaca/ventricular (ver secciones 4.4 y 4.8). En el ensayo NSARP-CM, fase II de Avelin en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 205 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia cardíaca, definida como un aumento de 2 o más meses, nivel de FSH  $> 20 \text{ mIU/ml}$ , y un valor negativo de  $\beta$ -HCG por tres días de entorax. Nuevos casos de insuficiencia cardíaca se notificaron en un 2,8% de los pacientes de grupo FOLFOX-4 en comparación con un 3,9% del grupo FOLFOX-4-bevacizumab. Un 80% de estas mujeres evaluadas se recuperó la función cardíaca tras la retirada del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad. Anomalías de laboratorio. La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina puede estar asociada con el tratamiento con Avelin. En los ensayos clínicos, globalmente, las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 aparecieron en pacientes tratados con Avelin con un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hipercalcemia, disminución de la hemoglobina, hipotensión, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la ratio normalizada internacional (INR).

Experiencia postcomercialización. Tabla 2. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia postcomercialización.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones (frecuencia)
--------------------------------------	-------------------------

**Trastornos del sistema nervioso**  
Ecefalopatía hipertensiva (may. rar) (ver sección 4.4 e hipertensión en la sección 4.8) Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (rar) (ver sección 4.8)

**Trastornos vasculares**  
Microangiopatía trombótica renal, clínicamente manifestada como proteinuria (frecuencia no conocida). Para más información de proteinuria ver la sección 4.4 y Proteinuria en la sección 4.8.

**Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**  
Perforación del septum nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Dolor (frecuencia no conocida)

**Trastornos gastrointestinales**  
Úlceras gastrointestinales (no conocida)

**Trastornos hepato biliares**  
Perforación de la vesícula biliar (no conocida)

**Trastornos del sistema inmunológico**  
Reacciones de hipersensibilidad / reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes o manifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, ruborización/eritema/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver también sección 4.4) y Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo**  
Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (OM) en pacientes tratados con Avelin, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de OM, en concreto la exposición a bifosfonatos (i.e. y/o anticácidos de enfermedad dental que requirió de procesos dentales invasivos (ver también sección 4.4)

\* Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos.

**4.8 Señales de alerta.** La dosis más alta ensayada en humanos (70 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con náusea grave en varios pacientes. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: antiangiogénico monoclonal, código ATC: L01XC01. Mecanismo de acción: Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de este a sus receptores R1 (VEGFR 1) y R2 (VEGFR 2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vasculatura de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neoangiogénesis tumoral, reduciendo así el crecimiento del tumor. (Efectos farmacodinámicos). La administración de bevacizumab o del anticuerpo murino correspondiente en ratones inmunodeficientes (habe sido reportado) (modelos de ratón) resultó en una amplia actividad antitumoral sobre varios tipos de cáncer humano, incluyendo cáncer, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular. Eficacia clínica. **Carcinoma metastásico de colon o recto (CM2).** La seguridad y la eficacia de la dosis recomendada (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en carcinoma metastásico de colon o recto fueron evaluadas en

ensayos clínicos aleatorizados controlados con comparador activo, en combinación con una quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas. Avelin se combinó con dos regímenes quimioterápicos: **AF210y.** Un esquema semanal de irinotecán/5-fluorouracilo en bolo/ácido fólico (FU) durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (Híperno de Selo). **AF210z.** En combinación con 5-fluorouracilo en bolo/ácido fólico (5-FU) durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 6 semanas (Híperno de Rosell Park). **AF210a.** En combinación con 5-FU en bolo/FU durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 6 semanas (Híperno de Rosell Park) en pacientes que no eran candidatos óptimos para un tratamiento de primera línea con irinotecan. Se llevaron a cabo dos ensayos adicionales en primera línea (N0198) y segunda línea (E202) de tratamiento del carcinoma metastásico de colon o recto, con Avelin administrado en combinación con FOLFOX-4 (FU/5-FU/Oxaliplato) y XELOX (Capecitabina/Oxaliplato) en los siguientes regímenes posológicos: **N0198.** Avelin a una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con capecitabina oral y oxaliplato intravenoso (XELOX) a 1 mg/kg de Avelin cada 2 semanas en combinación con leucovorin + 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplato intravenoso (FOLFOX-4). **E202.** Avelin a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas en combinación con leucovorin y 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplato intravenoso (FOLFOX-4). **AF210y.** En este ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo se estudió Avelin en combinación con 5-FU, como tratamiento en primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto. Se aleatorizaron 112 pacientes para ser tratados con FL + placebo (Brazo 1) o Avelin (5 mg/kg) cada 2 semanas, Brazo 2 (ver Tabla 2). Un total de 110 pacientes recibieron FL en bolo/FU + Avelin (Brazo 1) y como estaba planificado, se interrumpió la inclusión de pacientes en el Brazo 2 una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de Avelin con el régimen de FL. Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La media de edad fue de 58 años. En la escala ECOG Eastern Cooperative Oncology Group de calidad de vida, el 35,6% de los pacientes tenía una puntuación de 1, y el 42% tenía una ECOG 1 y el 6,4% una ECOG 2. Previamente, el 15,1% habían recibido radioterapia y el 28,4% quimioterapia. La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global. La adición de Avelin a FL, do lugar a un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta global (ver Tabla 3). El beneficio clínico, medido como supervivencia global, se observó en todos los subgrupos pre-especificados de pacientes, incluyendo aquellos definidos según la edad, género, rendimiento general, localización del tumor primario, número de lugares de cáncer y duración de la enfermedad metastásica. Los resultados de eficacia de Avelin en combinación con quimioterapia FL se muestran en la Tabla 3.

Tabla 1. Resultados de eficacia del ensayo AF210y.

	AF210y	
	Brazo 1 FL + placebo	Brazo 2 FL + Avelin
Numero de pacientes	411	402
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana del tiempo (meses)	15,6	20,3
Intervalo de confianza del 95%	14,29 - 16,29	18,46 - 24,18
Razón de riesgo <sup>1</sup>	0,680	Valor de p = 0,0004
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana del tiempo (meses)	6,2	10,6
Razón de riesgo	0,54	Valor de p = 0,0001
<b>Tasa de respuesta global</b>		
Tasa (%)	34,3	44,8
		Valor de p = 0,0028

<sup>1</sup> 5 mg/kg cada 2 semanas. <sup>2</sup> Relativo al brazo control.

Entre los 110 pacientes aleatorizados al Brazo 2 (5-FU + Avelin), antes de la interrupción de inclusión de pacientes en este brazo, la mediana de la supervivencia global fue de 18,3 meses y la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,8 meses. **AF210z.** Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego controlado con comparador activo, en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Avelin en combinación con 5-FU como tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento en primera línea con irinotecan. Se aleatorizaron 102 pacientes en el brazo de 5-FU + placebo y 104 pacientes en el brazo de 5-FU + Avelin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La adición de Avelin (5 mg/kg) cada dos semanas a 5-FU aumentó la tasa de respuesta objetiva, prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión y mostró una tendencia a una supervivencia más larga si se comparó con el tratamiento con 5-FU solo. **AF210a.** Ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se investigó Avelin en combinación con 5-FU para el tratamiento en primera línea de cáncer colorrectal metastásico. La mediana de edad fue de 64 años. El 19% de los pacientes habían recibido quimioterapia y el 41% radioterapia previa. Se aleatorizaron 71 pacientes para ser tratados con 5-FU + Avelin (5 mg/kg cada 2 semanas), un tercer grupo de 33 pacientes fue tratado con 5-FU en bolo + Avelin (10 mg/kg cada 2 semanas). Los pacientes fueron tratados hasta la progresión de la enfermedad. Las variables principales del ensayo fueron la tasa de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de Avelin cada dos semanas a 5-FU do lugar a un aumento en la tasa de respuesta objetiva, a la prolongación de la supervivencia libre de progresión y una tendencia a supervivencia más larga en comparación con 5-FU solo (ver Tabla 4). Estos datos de eficacia son concordantes con los resultados obtenidos en el ensayo AF210y. Los datos de eficacia de los ensayos AF210y y AF210a en los que se investigó Avelin en combinación con 5-FU se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia de los ensayos AF210y y AF210a.

	AF210y		AF210a	
	5-FU/A	5-FU/A+Avelin	5-FU/A+Avelin	5-FU/A+Placebo
Numero de pacientes	36	35	30	100
<b>Supervivencia global</b>				
Mediana del tiempo (meses)	13,6	17,7	15,2	12,9
Intervalo de confianza del 95%				10,35 - 19,06
Razón de riesgo <sup>1</sup>	-	0,52	1,01	0,79
Valor de p	-	0,013	0,878	0,16
<b>Supervivencia libre de progresión</b>				
Mediana del tiempo (meses)	5,2	9,0	7,2	5,5
Razón de riesgo	0,44	0,69	0,5	0,5
Valor de p	-	0,0048	0,217	0,0002
<b>Tasa de respuesta global</b>				
Tasa (%)	16,7	40,3	24,3	15,2
Intervalo de confianza del 95%	7,0 - 33,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9
Valor de p	-	0,029	0,43	0,285
<b>Duración de la respuesta</b>				
Mediana del tiempo (meses)	NR	9,3	5,0	6,8
Percentil 25-75 (meses)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,99 - 9,17

<sup>1</sup> 5 mg/kg cada 2 semanas. <sup>2</sup> 10 mg/kg cada 2 semanas. <sup>3</sup> Relativo al brazo control. NR = no alcanzado.

**N0198.** Ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego (para bevacizumab), en el que se investigó Avelin a una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplato IV (XELOX), administrado en un esquema de 3 semanas; o Avelin a una dosis de 5 mg/kg en combinación con leucovorin + 5-fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-fluorouracilo con oxaliplato IV (FOLFOX-4), administrado en un esquema de 2 semanas. El ensayo tuvo dos fases: una fase inicial abierta de dos brazos (Parte I) en la que los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos diferentes de tratamiento (XELOX y FOLFOX-4) y una fase posterior con un diseño factorial 2 x 2 de 4 brazos (Parte II) en la que los pacientes fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avelin, FOLFOX-4 + Avelin). En la Parte II la asignación del tratamiento fue doble ciego con respecto a Avelin. Se aleatorizaron aproximadamente 200 pacientes en cada uno de los 4 brazos de la Parte II del ensayo clínico.

Tabla 5. Regímenes de tratamiento en el ensayo N0198 (CCRC).

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
FOLFOX-4	Oxaliplato	85 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplato el día 1
	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Leucovorin los días 1 y 2
FOLFOX-4 + Avelin	5-Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup> IV en bolo, 800 mg/m <sup>2</sup> IV 22 h	5-Fluorouracilo IV en bolo/perfusión, cada uno los días 1 y 2
	Placebo o Avelin	5 mg/kg IV 30-60 min	Día 1, antes de FOLFOX-4, cada 2 semanas
XELOX	Oxaliplato	130 mg/m <sup>2</sup> IV 2 h	Oxaliplato el día 1
	Capecitabina	1000 mg/m <sup>2</sup> oral 2 veces al día	Capecitabina oral 2 veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
XELOX + Avelin	Placebo o Avelin	7,5 mg/kg IV 30-60 min	Día 1, antes de XELOX, cada 3 semanas

5-Fluorouracilo: IV en bolo inmediatamente después de leucovorin

La variable principal de eficacia del ensayo fue la duración de la supervivencia libre de progresión. En este ensayo hubo dos objetivos principales: mostrar que XELOX era no inferior a FOLFOX-4 y mostrar que Avelin en combinación con FOLFOX-4 o XELOX era superior frente a la quimioterapia sola. Se cumplieron los dos objetivos principales. En la comparación global se demostró la no inferioridad de los brazos que contenían XELOX frente a los que contenían FOLFOX-4 en la población de pacientes incluidos por protocolo en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global. En la comparación global se demostró la superioridad de los brazos que contenían Avelin frente a los brazos que contenían quimioterapia sola en la población por intención de tratar en términos de supervivencia libre de progresión (Tabla 6). Los análisis secundarios de supervivencia libre de progresión, en base a la evaluación de la respuesta durante el tratamiento, confirmaron el beneficio clínico significativamente superior para los pacientes tratados con Avelin (los análisis se muestran en la Tabla 6), siendo consistente con el beneficio estadísticamente significativo observado en el análisis agrupado.



Tabla 6. Resultados principales de eficacia del análisis de superioridad (Población por intención de tratar (ITT), ensayo N01996)

Variable (meses)	FOUFOX-4 o XELOX + placebo (n= 70)	FOUFOX-4 o XELOX + bevacizumab (n= 69)	Valor de p
<b>Variable principal</b>			
Mediana de SLP (meses) <sup>a</sup>	8,0	9,4	0,0023
Razón de riesgos IC del 95%	0,83 (0,72-0,95)		
<b>Variables secundarias</b>			
Mediana de SLP durante el tratamiento (meses) <sup>a</sup>	7,9	10,4	<0,0001
Razón de riesgos IC del 95%	0,65 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta global (Evaluación de investigadores) <sup>b</sup>	49,2%	46,5%	
Mediana de supervivencia global <sup>b</sup>	18,9	21,2	0,2168
Razón de riesgos IC del 95%	0,89 (0,76-1,03)		

<sup>a</sup> Análisis de supervivencia global en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2007. <sup>b</sup> Análisis principal en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2008. <sup>c</sup> Referente al brazo control.

En el subgrupo de tratamiento con FOUFOX, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,0 meses en los pacientes tratados con placebo y de 9,4 meses en los tratados con bevacizumab, razón de riesgos (razón de riesgo) (IC del 95%) = 0,73; 1,08; valor de p = 0,1871, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 7,4 frente a 8,0 meses, HR = 0,71; IC del 95% = 0,60-0,84; valor de p = 0,0026. En el subgrupo de tratamiento con FOUFOX, la mediana de la supervivencia global fue de 20,3 meses en los pacientes tratados con placebo y de 21,2 meses en los tratados con bevacizumab, HR = 0,84; IC del 95% = 0,75-1,16; valor de p = 0,4607, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 18,2 frente a 21,4 meses, HR = 0,84; IC del 95% = 0,68-1,04; valor de p = 0,0089. ECOG E3200. En este ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo se investigó en pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente (segunda línea) la administración de Avastin a una dosis de 15 mg/kg en combinación con fluorouracilo con o sin irinotecán y después 5-fluorouracilo en perfusión con oxaliplatino IV FOUFOX-4, administrado en un esquema de 2 semanas. En los brazos con quimioterapia se utilizó un régimen de FOUFOX-4 con el mismo esquema y dosis que se muestra en la Tabla 6 para el ensayo N01996. La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global, que se definió como el tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Se aleatorizaron 829 pacientes (de los cuales 282 recibieron FOUFOX-4, 280 Avastin + FOUFOX-4 y 267 Avastin en monoterapia). La adición de Avastin a FOUFOX-4 de como resultado una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa. También se observaron mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (ver Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de eficacia del ensayo E3200.

	E3200	
	FOUFOX-4	FOUFOX-4 + Avastin <sup>a</sup>
Número de pacientes	292	292
<b>Supervivencia global</b>		
Mediana del tiempo (meses)	10,8	13,0
Intervalo de confianza del 95%	10,12 - 11,06	
Razón de riesgos <sup>b</sup>	0,751 (valor de p = 0,0012)	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana del tiempo (meses)	4,5	7,5
Razón de riesgos	0,518 (valor de p < 0,0001)	
<b>Tasa de respuesta objetiva</b>		
Tasa	8,6%	22,2%
	(valor de p < 0,0001)	

<sup>a</sup> 10 mg/kg cada 2 semanas. <sup>b</sup> Referente al brazo control.

No se observaron diferencias significativas en la duración de la supervivencia global entre los pacientes que recibieron Avastin en monoterapia y los pacientes tratados con FOUFOX-4. La supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva fueron inferiores en el brazo de Avastin en monoterapia comparado con el brazo de FOUFOX-4. En ensayos clínicos aleatorizados no se ha estudiado el tratar nuevamente con Avastin beneficioso a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con Avastin. Grupo de meta-análisis (CMA). Se diseñaron dos grandes ensayos fase III con el fin de investigar el efecto del tratamiento de Avastin en combinación con dos regímenes quimioterápicos de forma individual, en los que se midió como variable principal la SLP. En ambos ensayos se obtuvo una mejora clínicamente y estadísticamente significativa en SLP. A continuación se resumen los resultados de SLP para los regímenes quimioterápicos de forma individual incluidos en la indicación: **Ensayo E2100 (capecitabina)** Mediana de SLP aumentó 5,5 meses, razón de riesgos 0,421 (valor de p < 0,0001). IC del 95% 0,342-0,516. **Ensayo AFIN204 (capecitabina)** Mediana de SLP aumentó 2,9 meses, razón de riesgos 0,89 (valor de p = 0,0002). IC del 95% 0,54-1,34. A continuación se proporcionan los detalles de cada ensayo y sus resultados. **ECOQ E2100:** El ensayo E2100, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se evaluó Avastin en combinación con capecitabina para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o localmente recidivante en pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica y localmente recidivante. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir capecitabina solo (50 mg/m<sup>2</sup> IV durante 1 hora una vez a la semana, tres semanas de cada cuatro) o en combinación con Avastin (10 mg/kg en perfusión IV cada dos semanas). Se permitió que los pacientes hubieran recibido tratamiento hormonal previo para la enfermedad metastásica. La terapia adyuvante con tamoxifeno se permitió sólo en aquellos casos en los que hubiera sido completada al menos 12 meses antes de la incorporación al ensayo. De los 732 pacientes del ensayo, la mayoría eran pacientes con tumores HER2 negativos (96%), salvo un pequeño número con estatus HER2 desconocido (9%) y HER2 positivo (2%), que habían sido tratados previamente con trastuzumab o no se consideraron candidatas para trastuzumab. Además, el 65% de los pacientes habían recibido quimioterapia en adyuvancia, incluyendo un 19% con tratamiento previo de tamoxifeno y un 49% con tratamiento previo de antihormonas. Se excluyeron aquellos pacientes con metástasis en el sistema nervioso central, incluyendo los tratados previamente o con lesiones cerebrales resacasas. En el ensayo E2100, los pacientes se trataron hasta la progresión de la enfermedad. En aquellas situaciones en las que se requirió la interrupción temprana de la quimioterapia, el tratamiento continuó con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. Las características basales de los pacientes fueron similares entre los brazos del ensayo. La variable principal del ensayo fue la supervivencia libre de progresión (SLP), basada en la evaluación de los investigadores del ensayo de la progresión de la enfermedad. Además, también se realizó una revisión independiente de la variable principal. En la Tabla 8 se recogen los resultados de este ensayo.

Tabla 8. Resultados de eficacia del ensayo E2100.

Supervivencia libre de progresión	Evaluación de los investigadores <sup>a</sup>		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Capecitabina (n= 354)	Capecitabina/Avastin (n= 368)	Capecitabina (n= 354)	Capecitabina/Avastin (n= 368)
Mediana de SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Razón de riesgos IC del 95%	0,421 (0,342-0,516)		0,483 (0,385-0,607)	
Valor de p	< 0,0001			
<b>Tasa de respuesta (pacientes con enfermedad medible)</b>				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Capecitabina (n= 213)	Capecitabina/Avastin (n= 252)	Capecitabina (n= 243)	Capecitabina/Avastin (n= 228)
% pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	27,2	48,8
Valor de p	< 0,0001			

<sup>a</sup> análisis principal

Supervivencia global	Evaluación de los investigadores <sup>a</sup>	
	Capecitabina (n= 354)	Capecitabina/Avastin (n= 368)
Mediana de supervivencia global (meses)	24,8	26,5
Razón de riesgos IC del 95%	0,869 (0,722-1,048)	
Valor de p	0,1374	

El beneficio clínico de Avastin, medido mediante la SLP, se observó en todos los subgrupos pre-especificados en el ensayo (incluyendo el intervalo libre de enfermedad, el número de metástasis, la quimioterapia adyuvante previa y el estatus de los receptores de estrógenos (RE)). **AFIN204:** El ensayo AFIN204 fue II, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, fase III diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de Avastin en combinación con quimioterapia comparado con quimioterapia más placebo como tratamiento de primera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente recurrente HER2 negativo. La quimioterapia fue elegida a juicio del investigador antes de la aleatorización en una proporción 2:1 para recibir Avastin y quimioterapia o quimioterapia y placebo. Las quimioterapias elegidas que se administraron cada 3 semanas incluyen capecitabina, taxano (capecitabina unido a prelines, docetaxel), agentes basados en antihormonas (tamoxifeno/omeprazol, epirubicina/oxifolometil, 5-fluorouracilo/docetaxel/oxifolometil, 5-fluorouracilo/epirubicina/oxifolometil). Avastin o placebo fueron administrados a una dosis de 15 mg/kg cada 2 semanas. Este ensayo incluyó una fase de tratamiento ciego, una fase opcional tras progresión abierta, y una fase de seguimiento de supervivencia. Durante la fase de tratamiento ciego, los pacientes recibieron quimioterapia y el medicamento de ensayo (Avastin o placebo) cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad, toxicidad limitante del tratamiento, o fallecimiento. En caso de progresión de la enfermedad confirmada, los pacientes que entraron en la fase opcional abierta pudieron recibir Avastin junto a una amplia gama de tratamientos de segunda línea abiertamente. Se realizaron análisis estadísticos de forma independiente para 11 pacientes que recibieron capecitabina en combinación con Avastin o placebo; 2 pacientes que recibieron quimioterapia basada en taxano o en antihormonas en combinación con Avastin o placebo. La variable principal del ensayo fue la SLP evaluado por el investigador. Adicionalmente, la variable principal fue también evaluado por un Comité de revisión independiente (CRI). En la Tabla 9 se presentan los resultados de los análisis definidos en el protocolo final para la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta para la cohorte de capecitabina analizados independientemente en el ensayo AFIN204. También se presentan los resultados de un análisis de supervivencia global exploratorio que incluye un seguimiento adicional de 7 meses (aproximadamente el 48% de los pacientes habían fallecido). El porcentaje de pacientes que recibieron Avastin en la fase abierta fue del 62,1% en el brazo de capecitabina + placebo y del 49,9% en el brazo de capecitabina + Avastin.

Tabla 9. Resultados de eficacia para el ensayo AFIN204 - Capecitabina y Avastin/Placebo (Cap+ Avastin/P)

Supervivencia libre de progresión <sup>a</sup>	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Cap + P (n= 258)	Cap + Avastin (n= 438)	Cap + P (n= 258)	Cap + Avastin (n= 438)
Mediana de SLP (meses)	5,7	6,8	6,1	6,8
Razón de riesgos frente al brazo placebo IC del 95%	0,69 (0,56-0,84)		0,68 (0,54-0,86)	
Valor de p	0,0002			
<b>Tasa de respuesta (en pacientes con enfermedad diagnosticable)<sup>b</sup></b>				
	Cap + P (n= 161)		Cap + Avastin (n= 325)	
% pacientes con respuesta objetiva	22,8		28,4	
Valor de p	0,0087			
<b>Supervivencia global<sup>b</sup></b>				
Razón de riesgos IC del 95%	0,88 (0,69-1,13)			
Valor de p (exploratorio)	0,33			

<sup>a</sup> 1000 mg/m<sup>2</sup> administrado vía oral dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas. <sup>b</sup> El análisis estadístico incluyó todos los acontecimientos de progresión y fallecimiento excepto aquellos donde la terapia fuera de protocolo (NP) se inició antes de que se confirmara la progresión de la enfermedad. Los datos de estos pacientes se censuraron en la última evaluación del tumor antes de comenzar el tratamiento fuera del protocolo.

Se realizó un análisis no estratificado de SLP (evaluado por el investigador) que no censuró por tratamiento fuera de protocolo antes de la progresión de la enfermedad. Los resultados de estos análisis fueron muy similares a los resultados del objetivo principal de SLP. **Grupo de meta-análisis (CMA)**. En los ensayos E4398 y E01774 se investigaron la seguridad y eficacia de Avastin asociado a quimioterapia basada en platino, en el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de páncreas metastásico (CPM) con un tipo histológico en promedio de células escamosas. En el ensayo E4398 se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global con una dosis de bevacizumab de 15 mg/kg cada 3 semanas. El ensayo E01774 ha demostrado que tanto la dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas como la de 7,5 mg/kg cada tres semanas de bevacizumab aumentan la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta. **E4398:** En el ensayo E4398 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo se evaluó Avastin como tratamiento en primera línea de pacientes con CPM tratado previamente con un tipo histológico en promedio de células escamosas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (FC: paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> y carboplatino AUC = 6,2, ambas mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 8 ciclos o FC en combinación con Avastin a una dosis de 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. Tras la finalización de los seis ciclos de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel o tras la interrupción temprana de la quimioterapia, los pacientes en el brazo de Avastin + carboplatino-paclitaxel continuaron recibiendo Avastin en monoterapia cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Se aleatorizaron 678 pacientes para los dos brazos. Durante el ensayo, de los pacientes que recibieron el tratamiento de estudio, el 32,2% (216/672) de los pacientes recibió entre 7-12 administraciones de Avastin y el 21,1% (143/672) de los pacientes recibió 13 o más administraciones de Avastin. El objetivo principal fue la duración de supervivencia. En la Tabla 10 se presentan los resultados.

Tabla 10. Resultados de eficacia del ensayo E4398.

	Brazo 1 Carboplatino/Paclitaxel		Brazo 2 Carboplatino/Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas	
	n	Mediana (meses)	n	Mediana (meses)
Número de pacientes	444		434	
<b>Supervivencia global</b>				
Mediana del tiempo (meses)	10,3		12,3	
Razón de riesgos	0,80 (p < 0,002)		IC del 95% (0,69-0,93)	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>				
Mediana del tiempo (meses)	4,8		6,4	
Razón de riesgos	0,65 (p < 0,0001)		IC del 95% (0,54-0,78)	
<b>Tasa de respuesta global</b>				
Tasa (%)	12,8		26,0 (p < 0,0001)	

En un análisis exploratorio, el beneficio de Avastin en la supervivencia global fue menos pronunciado en el subgrupo de pacientes que no tenían histología de adenocarcinoma. **E01774:** En el ensayo E01774 fase II aleatorizado, doble ciego de Avastin asociado a cisplatino y gemcitabina controlado frente a cisplatino, oxaliplatino y gemcitabina se incluyeron pacientes con CPM tratado previamente con un tipo histológico en promedio de células escamosas, que no habían recibido quimioterapia previa. La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión, las variables secundarias del ensayo incluyeron la duración de la supervivencia global. Los pacientes fueron aleatorizados para la quimioterapia basada en platino, perfusión de 80 mg/m<sup>2</sup> IV de cisplatino en el día 1 y perfusión de 1200 mg/m<sup>2</sup> IV de gemcitabina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 8 ciclos (CG o CG en combinación con Avastin a una dosis de 7,5 o 15 mg/kg mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas. En los brazos que contenían Avastin, los pacientes podían recibir Avastin en monoterapia una vez cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la toxicidad no fuera tolerable. Los resultados del ensayo muestran que el 94% (277/292) de los pacientes incluidos según recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 52%) continuó recibiendo diferentes terapias anticancerígenas no especificadas en el protocolo, lo cual podría tener impacto en el análisis de la supervivencia global. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Resultados de eficacia del ensayo E01774.

	Cisplatino/Gemcitabina + Placebo		Cisplatino/Gemcitabina + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas		Cisplatino/Gemcitabina + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas	
	n	Mediana (meses)	n	Mediana (meses)	n	Mediana (meses)
Número de pacientes	347		343		351	
<b>Supervivencia libre de progresión</b>						
Mediana del tiempo (meses)	6,1		6,7 (p = 0,026)		6,5 (p = 0,0001)	
Razón de riesgos	0,75 (0,62-0,91)		0,82 (0,68-0,98)			
<b>Tasa de mejor respuesta global<sup>a</sup></b>	20,1%		34,1% (p < 0,0001)		30,4% (p = 0,0023)	

<sup>a</sup> Pacientes con enfermedad diagnosticable al inicio.

Supervivencia global	Evaluación de los investigadores <sup>a</sup>		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Placebo (n= 354)	Avastin (n= 368)	Placebo (n= 354)	Avastin (n= 368)
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p = 0,4203)	13,4	13,3 (p = 0,7813)
Razón de riesgos	0,90 (0,78-1,11)		1,03 (0,89-1,23)	

**Grupo de meta-análisis (CMA)** Avastin en combinación con Interferón alfa-2a en el Tratamiento en Primera Línea del Cáncer de Células Perforadas Avanzado y/o Metastásico (E01770). Se realizó un ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con Interferón (IFN) alfa-2a (Roferon<sup>®</sup>) frente a IFN alfa-2a en monoterapia como tratamiento en primera línea del CPM. Los 640 pacientes aleatorizados (341 tratados) tenían un estado funcional de Karnofsky (KPS) ≥ 70%, no tenían metástasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica. Los pacientes fueron randomizados por carcinoma primario de células escamosas. Se administró 10 mg/kg de Avastin cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. Se administró IFN alfa-2a durante 52 semanas o hasta progresión de la enfermedad a una dosis inicial recomendada de 9 MIU tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MIU tres veces por semana en 2 etapas. Los pacientes fueron distribuidos según las características demográficas y la puntuación Motzer y los brazos de tratamiento demostraron estar bien equilibrados según los factores pronósticos. El objetivo principal fue la supervivencia global, y dentro de los objetivos secundarios del ensayo se incluyó la supervivencia libre de progresión. La adición de Avastin al IFN alfa-2a aumentó significativamente la SLP y la tasa de respuesta tumoral objetiva. Estos resultados se confirmaron a través de una revisión radiológica independiente. Sin embargo, el aumento de 7 meses en la supervivencia global (objetivo principal) no fue significativo (HR: 0,91). Una alta proporción de pacientes (aproximadamente 62% FN) y 55% Avastin-IFN) recibieron tras el ensayo diferentes tratamientos anticancerígenos no especificados, incluyendo agentes antiangiogénicos, y que podrían haber impactado en el análisis de la supervivencia global. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12. Resultados de eficacia del ensayo E01770.

	E01770	
	Placebo + IFN	Av + IFN
Número de pacientes	322	327
<b>Supervivencia libre de progresión</b>		
Mediana del tiempo (meses)	5,4	10,2
Razón de riesgos IC del 95%	0,62 (0,52-0,75) (valor de p < 0,0001)	
<b>Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible</b>		
n	289	308
Tasa de respuesta	12,8%	21,4%
	(valor de p < 0,0001)	

<sup>a</sup> Interferón alfa-2a 9 MIU 3 veces por semana. <sup>b</sup> Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas.

Supervivencia global	Evaluación de los investigadores <sup>a</sup>	
	Placebo (n= 354)	Avastin (n= 368)
Mediana (meses)	21,2	23,3
Índice de riesgos IC del 95%	0,78; 1,10 (valor de p = 0,0003)	



Utilizando un modelo de regresión de Cox multivariante exploratorio retrospectivo se observó que los siguientes factores pronósticos basales estaban fuertemente asociados con la supervivencia independiente del tratamiento: género, recuento de células blancas, plaquetas, período de peso corporal en los 6 meses anteriores a entrar en el ensayo, número de localizaciones metastásicas, suma del diámetro mayor de las lesiones de cáncer, puntuación de Mizar. Cuando se realizó el análisis de estos factores basales el resultado fue un tratamiento con un índice de riesgo de 0,78 [IC del 95% 0,62, 0,98],  $p=0,0218$ , indicando una reducción del riesgo de muerte del 22% para los pacientes del brazo Avelin + FN alto-2a en comparación con los del brazo FN alto-2a. En 87 pacientes en el brazo de FN alto-2a y en 127 pacientes en el brazo de Avelin se realizó la dosis de FN alto-2a de 2 MJ hasta 6-12 MJ las veces por semana, según lo especificado en el protocolo. En base a los resultados de la base de supervivencia libre de progresión (SLP) libre de eventos a lo largo del tiempo, la reducción de dosis de FN alto-2a no afectó a la eficacia de la combinación de Avelin + FN alto-2a, tal y como se demostró por el análisis de subgrupos. Los 107 pacientes en el brazo de bevacizumab + FN alto-2a que recibieron y mantuvieron la dosis de FN alto-2a a 4 o 2 MJ durante el ensayo, presentaron resultados de la base de supervivencia libre de progresión (SLP) libre de eventos a los 4, 12 y 18 meses del 73, 57 y 21%, respectivamente, en comparación con el 61, 43 y 17% de la población total de los pacientes que recibieron bevacizumab + FN alto-2a. AIF200: Se realizó un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, en el que se investigó Avelin 10 mg/kg en un esquema de 2 semanas frente a la misma dosis de Avelin en combinación con 150 mg de etirastrol diario, en pacientes con Carcinoma Papilar de células claras con metástasis. En este ensayo, un total de 104 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento: 52 con Avelin 10 mg/kg cada 2 semanas + placebo y 52 con Avelin 10 mg/kg cada 2 semanas en combinación con etirastrol 150 mg diariamente. El análisis objetivo de la variable principal de eficacia no mostró diferencia entre el brazo de Avelin + Placebo y el brazo de Avelin + Etirastrol (mediana de SLP 13,7 frente a 8,3 meses). Seis pacientes en cada brazo mostraron una respuesta objetiva. La adición de etirastrol a bevacizumab no mostró una mejora en la supervivencia global (SG) (razón de riesgo = 1,74;  $p=0,1789$ , función de la respuesta objetiva 0,77 frente a 0,71 meses) o el tiempo hasta la progresión de las síntomas (razón de riesgo = 1,12;  $p=0,5016$ ). AIF086: Se realizó un ensayo clínico fase II aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a placebo. Se aleatorizaron un total de 110 pacientes para recibir bevacizumab 3 mg/kg cada 2 semanas ( $n=55$ ), 10 mg/kg cada 2 semanas ( $n=35$ ) o placebo ( $n=20$ ). Un análisis provisional demostró que había un incremento significativo del tiempo hasta la progresión de la enfermedad en el grupo de 10 mg/kg en comparación con el grupo placebo (razón de riesgo = 0,55;  $p<0,001$ ). Hubo una pequeña diferencia, al límite de la significación estadística, entre el tiempo a la progresión de la enfermedad en el grupo de 3 mg/kg y en el grupo placebo (razón de riesgo = 1,28;  $p=0,053$ ). Cinco pacientes mostraron una respuesta objetiva (parcial), y todos estos habían recibido la dosis de 10 mg/kg de bevacizumab; la base de respuesta global (IRG) para la dosis de 10 mg/kg fue del 10%. Cáncer de Ovario Epitelial, Trompa de Falopio, o Peritoneo Primario. Se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Avelin en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneo primario en dos ensayos fase II (GOG-0218 y BCI7707) diseñados para evaluar el efecto de Avelin en combinación con carboplatino y paclitaxel en comparación con un régimen de quimioterapia solo. GOG-0218: En el ensayo GOG-0218 se realizó un estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de tres brazos, que evaluó el efecto de la adición de Avelin a un régimen de quimioterapia aprobado (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con cáncer avanzado (estadio FIGO III, IV y V) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneo primario. Se excluyeron del ensayo aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (p.e., quimioterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, o tratamiento hormonal) o radioterapia previa en el abdomen o pelvis. Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1833 pacientes en los siguientes tres brazos: \*Brazo OPF: Cinco ciclos de placebo (comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento. \*Brazo OPB: Cinco ciclos de Avelin (15 mg/kg) cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2, en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento. \*Brazo OPB+: Cinco ciclos de Avelin (15 mg/kg) cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2 en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos seguido de un uso continuado de Avelin como monoterapia (15 mg/kg) cada tres semanas, hasta un total de 15 meses de tratamiento. La mayoría de los pacientes incluídos en el estudio fueron de raza blanca (87% en los tres brazos); la mediana de la edad fue de 63 años en los brazos OPF y OPB y de 58 años en el brazo OPB+; el 28% de los pacientes en los brazos OPF y OPB y el 26% de los pacientes en el brazo OPB+ tenían más de 65 años. En total, aproximadamente el 55% de los pacientes tenían al comienzo una puntuación de ECOG PS 1, el 43% tenían una puntuación de ECOG PS de 1, y el 7% una puntuación de ECOG PS de 2. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (82% en los brazos OPF y OPB, 85% en el brazo OPB+), seguido de cáncer peritoneo primario (16% en el brazo OPF, 16% en el brazo OPB, 13% en el brazo OPB+) y cáncer de trompa de Falopio (1% en el brazo OPF, 2% en el brazo OPB, 2% en el brazo OPB+). La mayoría de los pacientes tenían una histología de adenocarcinoma seroso (89% en los brazos OPF y OPB, 86% en el brazo OPB+). En general, aproximadamente el 24% de los pacientes tenían un estado FIGO III con enfermedad residual macroscópica tras una cirugía óptima (enfermedad residual macroscópica), el 40% un estado II con una cirugía sub-óptima, y el 28% pacientes en estado II. La variable principal fue la SLP evaluada por el investigador como progresión de la enfermedad y en base a las exploraciones radiológicas o a los niveles de CA-125, o a la detección sintomática por protocolo. Además, se realizó un análisis prospectivo de los datos censurados para los eventos de progresión por CA-125, así como una revisión independiente de la SLP determinada por las exploraciones radiológicas. El ensayo alcanzó su variable principal de mejoría en la SLP. Los pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 15 mg/kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (OPB+) tuvieron una mejoría clínicamente y estadísticamente significativa de la SLP en comparación con los pacientes tratados solo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en el tratamiento de primera línea. En los pacientes que solo recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia y que no continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (OPB), no se observó una mejoría clínicamente significativa. Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 13.

Tabla 13. Resultados de eficacia del ensayo GOG-0218

Supervivencia libre de progresión <sup>1</sup>			
	OPF (n = 625)	OPB (n = 625)	OPB+ (n = 625)
Mediana SLP (meses)	10,8	11,6	14,7
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	0,86 (0,78, 0,95)	0,70 (0,61, 0,81)	
Valor de p <sup>3</sup>	0,0457	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva <sup>4</sup>			
	OPF (n = 396)	OPB (n = 393)	OPB+ (n = 403)
% pts con respuesta objetiva	62,4	66,2	66,0
Valor de p	0,2541	0,2541	
Supervivencia global <sup>5</sup>			
	OPF (n = 625)	OPB (n = 625)	OPB+ (n = 625)
Mediana SG (meses)	36,4	37,9	43,4
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	1,14 (0,99, 1,31)	0,90 (0,74, 1,08)	
Valor de p <sup>3</sup>	0,0069	0,1250	

<sup>1</sup>Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para NPT antes de progresión de la enfermedad con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010. <sup>2</sup>Relativo al brazo control; razón de riesgos estratificado. <sup>3</sup>Valor de p de log-rank unilateral. <sup>4</sup>Según un límite de valor de p de 0,0116. <sup>5</sup>Pacientes con enfermedad medible al inicio. <sup>6</sup>Análisis de supervivencia global realizado cuando aproximadamente el 30% de los pacientes habían muerto.

Se llevaron a cabo análisis prospectivos de SLP, todos ellos con fecha de corte de datos clínicos del 28 de septiembre de 2008. Los resultados de estos análisis prospectivos fueron los siguientes: <sup>6</sup>El análisis de la SLP evaluado por el investigador según se especifica en el protocolo (sin censurar la progresión por CA-125 ni NPT) muestra una razón de riesgo estratificado de 0,71 [IC del 95% 0,61-0,83], valor de p de log-rank unilateral (<0,0001) cuando se comparó OPB+ con OPF, con una mediana de SLP de 14,4 meses en el brazo OPF y de 14,1 meses en el brazo OPB+. <sup>7</sup>El análisis principal de la SLP evaluado por el investigador (censurando la progresión por CA-125 ni NPT) muestra una razón de riesgo estratificado de 0,82 [IC del 95% 0,52-0,75], valor de p de log-rank unilateral (<0,0001) cuando se comparó OPB+ con OPF, con una mediana de SLP de 13,0 meses en el brazo OPF y de 16,2 meses en el brazo OPB+. <sup>8</sup>El análisis de la SLP determinado por el comité de revisión independiente (censurando para NPT) muestra una razón de riesgo estratificado de 0,62 [IC del 95% 0,50-0,77], valor de p de log-rank unilateral (<0,0001) cuando se comparó OPB+ con OPF, con una mediana de SLP de 12,1 meses en el brazo OPF y de 16,1 meses en el brazo OPB+. El análisis por subgrupos de la SLP según el estado de la enfermedad y el grado de la cirugía se presenta en la Tabla 14. Estos resultados demuestran la robustez de los análisis de la SLP que se muestran en la Tabla 10.

Tabla 14. Resultados de SLP del ensayo GOG-0218 por estado de la enfermedad y grado de la cirugía

Pacientes aleatorizados con estado III y cirugía óptima <sup>1</sup>			
	OPF (n = 218)	OPB (n = 204)	OPB+ (n = 218)
Mediana SLP (meses)	12,4	14,3	17,3
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	0,81 (0,62, 1,05)	0,66 (0,52, 0,86)	
Pacientes aleatorizados con estado III y cirugía sub-óptima <sup>1</sup>			
	OPF (n = 253)	OPB (n = 256)	OPB+ (n = 242)
Mediana SLP (meses)	10,1	10,9	13,9
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	0,83 (0,71, 1,14)	0,78 (0,60, 0,96)	
Pacientes aleatorizados con estado IV de la enfermedad			
	OPF (n = 153)	OPB (n = 165)	OPB+ (n = 165)
Mediana SLP (meses)	6,3	11,4	12,8
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	0,92 (0,72, 1,18)	0,64 (0,49, 0,82)	

<sup>1</sup>Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para NPT antes de progresión de la enfermedad con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010. <sup>2</sup>Con enfermedad residual macroscópica. <sup>3</sup>1,7% de todos los pacientes aleatorizados tenían estado III de la enfermedad. <sup>4</sup>Relativo al brazo control.

BCI7707 (CON): El ensayo BCI7707 fue un estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y de dos brazos que evaluó el efecto de la adición de Avelin a carboplatino más paclitaxel tras cirugía, en pacientes con estado FIGO I o II-Grado 3 o 4 de histología celular clara (n=142), estado FIGO III-IV (todos los grados) y todos los tipos de histología, n=1386) de cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneo primario. Se excluyeron del ensayo aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (p.e., quimioterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, o tratamiento hormonal) o radioterapia previa en el abdomen o pelvis. Se aleatorizaron en proporciones iguales un total de 1529 pacientes en los siguientes dos brazos: \*Brazo CP: Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración. \*Brazo CPB (+): Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración más Avelin (15 mg/kg) cada tres semanas hasta 12 meses (el tratamiento con Avelin comenzó en el ciclo 2 de la quimioterapia y el tratamiento se inició en el día 4 semanas de la cirugía, o en el ciclo 1 si el tratamiento se inició con más de cuatro semanas después de la cirugía). La mayoría de los pacientes incluídos en el estudio fueron de raza blanca (96%), la mediana de la edad fue de 57 años en ambos brazos de tratamiento, el 25 % de los pacientes tenía 65 años o más en cada brazo de tratamiento y aproximadamente el 55% de los pacientes tenían una puntuación de ECOG PS 1, el 7% de los pacientes en cada brazo de tratamiento

tenían una puntuación de ECOG PS 2. La mayoría de los pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (97,7%) seguido de cáncer peritoneo primario (5,9%) y cáncer de trompa de Falopio (2,7%) o una mezcla de los tres tipos de cáncer (1,7%). La mayoría de los pacientes tenían estado FIGO II (68% en ambos brazos) seguido de estado FIGO III (23% y 14%), estado FIGO I (10% y 11%) y estado FIGO IV (8% y 7%). Al inicio del estudio, la mayoría de los pacientes en cada brazo de tratamiento (74% y 71%) tenían tumores primarios poco diferenciados hasta diferencia (Grado 3) tumores primarios al inicio del estudio. La incidencia de los sub-tipos histológicos de cáncer de ovario epitelial fue similar entre los grupos de tratamiento, el 99% de los pacientes en cada brazo de tratamiento tenían histología de adenocarcinoma seroso. La variable principal fue la SLP evaluada por el investigador cuando criterios RECIST. El ensayo alcanzó su variable principal de mejoría en la SLP. Los pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 15 mg/kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia hasta 18 meses, tuvieron una mejoría estadísticamente significativa de la SLP, en comparación con los pacientes tratados solo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en primera línea. Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados de eficacia del ensayo BCI7707 (CON)

Supervivencia libre de progresión		
	CP (n = 794)	CPB (+) (n = 794)
Mediana SLP (meses) <sup>1</sup>	16,9	19,3
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	0,86 (0,73, 0,98)	valor de p = 0,0160
Tasa de respuesta objetiva <sup>3</sup>		
	CP (n = 277)	CPB (+) (n = 270)
Tasa de respuesta	34,9%	64,7%
		valor de p = 0,0188
Supervivencia Global <sup>4</sup>		
	CP (n = 794)	CPB (+) (n = 794)
Mediana (meses)	No alcanzado	No alcanzado
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	0,85 (0,72, 1,04)	valor de p = 0,1167

<sup>1</sup>En pacientes con enfermedad medible al inicio. <sup>2</sup>Análisis de la SLP evaluado por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010. <sup>3</sup>Análisis exploratorio de la supervivencia global cuando aproximadamente el 25% de los pacientes habían muerto.

El análisis principal de la SLP evaluado por el investigador en la fecha de corte de datos del 28 de febrero de 2010, muestra una razón de riesgo no estratificada de 0,79 [IC del 95% 0,58-1,01], valor de p de log-rank unilateral 0,0010, con una mediana de SLP de 16,3 meses en el brazo CP y de 19,3 meses en el brazo CPB (+). El análisis por subgrupos de la SLP según el estado de la enfermedad y el grado de la cirugía se presenta en la Tabla 16. Estos resultados demuestran la robustez del análisis principal de la SLP que se muestran en la Tabla 13.

Tabla 16. Resultados de SLP del ensayo BCI7707 (CON) por estado de la enfermedad y grado de la cirugía

Pacientes aleatorizados con estado III y cirugía óptima <sup>1</sup>		
	CP (n = 368)	CPB (+) (n = 363)
Mediana SLP (meses)	17,7	19,3
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	0,89 (0,74, 1,07)	
Pacientes aleatorizados con estado III y cirugía sub-óptima <sup>1</sup>		
	CP (n = 154)	CPB (+) (n = 143)
Mediana SLP (meses)	10,1	16,9
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	0,67 (0,52, 0,87)	
Pacientes aleatorizados con estado IV de la enfermedad		
	CP (n = 87)	CPB (+) (n = 104)
Mediana SLP (meses)	10,1	10,5
Razón de riesgo [IC del 95%] <sup>2</sup>	0,74 (0,55, 1,01)	

<sup>1</sup>Análisis de la SLP evaluado por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010. <sup>2</sup>Con o sin enfermedad residual macroscópica. <sup>3</sup>5,8% de todos los pacientes aleatorizados tenían estado III de la enfermedad. <sup>4</sup>Relativo al brazo control.

**Indicaciones:** La Agencia Europea de Medicamentos le avisa de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con bevacizumab en los diferentes grupos de población pediátrica, en carcinoma de mama, adenocarcinoma del colon y del recto, carcinoma de pulmón carcinoma de células pequeñas y de células no pequeñas carcinoma de hígado y de la pelvis real (incluyendo neblomatosis, neblomatosis, sarcoma de células claras, nefroma medular, carcinoma de la médula renal y tumor sólido del riñón, carcinoma sarco (incluyendo sarcomatosis) y tumores de células germinales, carcinoma de trompa de Falopio (incluyendo adenocarcinoma y tumores de células germinales) y carcinoma peritoneo (incluyendo blastoma y sarcoma). **1.2. Precauciones farmacológicas.** Los datos farmacológicos de bevacizumab provienen de 10 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en perfusión IV a un ritmo de perfusión establecido en base a la tolerabilidad, con una duración de 30 minutos para la administración inicial. La farmacología de bevacizumab fue evaluada en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg. Descripción. El valor medio del volumen corporal (Vc) fue de 2,70 l por mujeres y 2,8 l por hombres, los cuales están en el intervalo descrito para los IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antineoplásicos, el valor medio del volumen plasmático (Vp) fue de 1,80 l por mujeres y 2,25 l por hombres. Tras conseguir el efecto del peso corporal, los hombres tuvieron un mayor IC (30%) que las mujeres. Metabolismo. La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conejos, tras la administración de una dosis única IV de 125 bevacizumab indicó que su perfil metabólico es similar al esperado para una IgG nativa que no se uniera al Fcγ. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab son similares a los de la IgG endógena, es decir, el catabolismo se produce principalmente por vía proteolítica en todo el organismo, incluyendo las células endoteliales, y no depende principalmente de la eliminación hepática y renal. La vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>) del metabolismo clínico, resultado en una prolongada semivida de eliminación terminal. Eliminación. El valor del aclaramiento, por litro medio, igual a 1,19 y 0,80 (litros por mujeres y hombres respectivamente). Tras conseguir el efecto del peso corporal, los hombres tenían el aclaramiento de bevacizumab más alto (17%) que las mujeres. Según el modo biocompartimental, la semivida de eliminación es de 18 días para una paciente femenina media y 20 días para un paciente masculino medio. Valores bajo de albúmina y una alta carga tumoral son generalmente indicativos de la gravedad de la enfermedad. El aclaramiento de bevacizumab fue aproximadamente un 30 % más rápido en pacientes con unos niveles bajos de albúmina sérica y un 7% más rápido en pacientes con una alta carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral. **Características en poblaciones especiales.** Se analizó la farmacocinética adicional para determinar los efectos de las características demográficas. Los resultados mostraron que no existe una diferencia significativa en la farmacocinética de bevacizumab en relación con la edad. Insuficiencia renal. No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia renal porque los riñones no son un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab. Insuficiencia hepática. No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de bevacizumab en pacientes con insuficiencia hepática porque el hígado no es un órgano principal para el metabolismo o excreción de bevacizumab. **Población pediátrica.** La farmacocinética de bevacizumab se ha estudiado en un número limitado de pacientes pediátricos. Los datos farmacocinéticos resultantes sugieren que el volumen de distribución y el aclaramiento de bevacizumab son comparables a los observados en adultos con tumores sólidos. **3.3 Datos pediátricos sobre seguridad.** En estudios de hasta 28 semanas de duración realizados con pacientes jóvenes (cronológicos), se observó diátesis leve en animales jóvenes con cartilago de crecimiento abierto, a concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las esperadas con dosis recomendadas para los humanos. En conejos, se ha observado que bevacizumab inhibe la calcitonina a dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la calcitonina son completamente reversibles. No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de bevacizumab. No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina ya que en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales, se ha observado una inhibición de la maduración de los folículos antrales, una disminución de la carga luteal y una disminución asociada del peso de ovarios y útero así como una disminución en el número de células ovulares. Se ha observado que bevacizumab es embriotóxico y teratogénico en conejos. Entre los efectos observados se incluyen disminución del peso corporal materno y fetal, aumento del número de abortos fetales y aumento de la incidencia de malformaciones macroscópicas específicas y específicas del feto. Las consecuencias negativas sobre el feto se observaron con todas las dosis estudiadas. Con la dosis más baja estudiada, las concentraciones séricas medias fueron aproximadamente 3 veces mayores que en humanos tratados con 5 mg/kg cada 2 semanas. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Tetraóxido de sodio, ácido fosfórico, Polisorbato 20. Agua para preparaciones inyectables. **6.2 Incompatibilidades.** Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.3. Se ha observado que el pH de degradación de bevacizumab depende de la concentración cuando se diluye con soluciones de glucosa 5%. **6.3 Período de validez.** 2 años. Se ha demostrado la estabilidad química y física en agua entre 2°C y 30°C durante 48 horas una vez diluido con una solución inyectable de 5 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario y finalmente no deberá ser superior a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones estrictas controladas y validadas. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar el vial en el estuche original para proteger de la luz. Res las condiciones de conservación del medicamento tras su dilución, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** 4 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con tapón (goma butílica) que contiene 100 mg de bevacizumab. 16 ml de solución en un vial (vidrio tipo I) con tapón (goma butílica) que contiene 400 mg de bevacizumab. Envase de 1 vial. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Avelin debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la solución preparada. Se deberá evitar la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de 5 mg/ml de cloruro sódico (0,9%) hasta el volumen requerido para la administración. La concentración de la solución final de bevacizumab debe mantenerse dentro del intervalo de 1,4-16,5 mg/ml. Los medicamentos de uso parenteral deben conservarse cuidadosamente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración. Avelin es de un solo uso, debido a que el producto no contiene conservantes. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. No se han observado incompatibilidades entre Avelin y el suero de perfusión o las bolsas de cloruro de sodio o yoduro de 0,9%. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Roche Registration Limited, 4 Fallow Way, Ware, Herts. SG12 8TN, Reino Unido. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/04/309/001 - val de 100 mg/ml; EU/1/04/309/002 - val de 400 mg/ml; **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/REVISIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 12 de Enero de 2003. Fecha de la última renovación: 14 de Enero de 2010. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10 de Octubre de 2011. **11. PRECIOS AUTORIZADOS.** Avelin 10 mg/ml en vial de 4 ml: PVP 341,71 € PVP 303,02 € PVP IVA 408,22 € Avelin 400 mg/ml en vial de 16 ml: PVP 1.272,84 € PVP 1.238,82 € PVP IVA 1.387,36 €. Las indicaciones de Avelin en el vial de 4 ml y en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico en combinación con capecitabina están pendientes de revisión de precio y beneficio. **12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN.** Especialidad farmacéutica de uso hospitalario. **13. CÓDIGOS NACIONALES.** Avelin 10 mg/ml, 1 vial CN 63002.1; Avelin 400 mg/ml, 1 vial CN 63002.5. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos EMA (<http://www.ema.europa.eu>).

# Reportaje



## ASCO 2012

### Comunicaciones más destacadas y participación española

*Dr. Javier Espinosa*

Hace unos días se ha celebrado en Chicago el 48º Congreso de la American Society of Medical Oncology (ASCO). En este artículo se comentan las presentaciones seleccionadas para la Sesión Plenaria y se relacionan las sesiones educativas, las comunicaciones orales y los pósters en los que participan como autores oncólogos médicos españoles socios de SEOM.

## Sesiones Plenarias

**AbstLBA1: Primary results from EMILIA, a phase III study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine (X) and lapatinib (L) in HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer (MBC) previously treated with trastuzumab (T) and a taxane.**

*J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr LBA1)*

Author(s): Kimberly L. Blackwell, David Miles, Luca Gianni, Ian E. Krop, Manfred Welslau, José Baselga, Mark D. Pegram, Do-Youn Oh, Veronique Dieras, Steven R. Olsen, Liang Fang, Michael W. Lu, Ellie Guardino, Sunil Verma; Duke University Medical Center, Durham, NC; Mount Vernon Cancer Centre, Middlesex, United Kingdom; San Raffaele Hospital, Milan, Italy; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; Praxis Aschaffenburg, Aschaffenburg, Germany; Massachusetts General Hospital Cancer Center and Harvard Medical School, Boston, MA; University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami, FL; Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, South Korea; Department of Medical Oncology, Institut Curie, Paris, France; Genentech, South San Francisco, CA; Sunnybrook Odette Cancer Centre, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

Se han presentado en la primera sesión plenaria los datos relativos al estudio EMILIA sobre la eficacia de T-DM1 sobre lapatinib-capecitabina en mujeres con cáncer de mama metastático refractarias a Trastuzumab (T). T-DM1 es un inmunoconjugado que combina T + un potente citotóxico, emtansina, que inhibe la polimerización de los microtúbulos y que parece ser más activo que paclitaxel, induce la apoptosis y gracias a T tiene efectos inmunomoduladores mediados por linfocitos B, T y NK. En ensayos fase II había logrado respuestas entre el 25% y el 35%. En otro ensayo que comparó T-DM1 frente a T-docetaxel el inmunoconjugado alcanzó una mediana de SLP de 14.2 m frente a 9.2, HR = 0.59 y p=0.035. Por otro lado, Lapatinib (L) + capecitabina (C) era superior a capecitabina sola (mediana de SLP de 8.4 m frente a 4.4 m L+C).



Con estos preliminares, llevaron a cabo un estudio fase III en pacientes Her2 + localmente avanzado o metastático con 991 pacientes reclutadas (980 pacientes tratadas), que habían sido tratadas previamente con taxanos y T. El primer grupo (n=495) recibió T-DM1 a dosis de 3.6 mg/Kg/3 sem IV y el segundo grupo Lapatinib a dosis de 1.250 mg/d continuo y Capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup>/12 horas d 1-14 cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad. Los objetivos primarios fueron supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y seguridad. El 100% de las pacientes tratadas con T-DM1 completaron el esquema, frente a 77% de las que completaron C y 93% L.

**Resultados:** en cuanto a SLP, 9.6 meses (T-DM1) frente a 6.4 (L + C), HR = 0.65, p<0.0001. Todos los subgrupos analizados se beneficiaron de T-DM1 excepto las pacientes que tenían enfermedad visceral, donde no salió significativa la superioridad. SG: 23.3 meses para L + C y no alcanzada en T-DM1, HR = 0.621, p=0.0005. A los 2 años, 65.4% de pacientes vivas con T-DM1 frente a 47.5% para L + C. En cuanto a las respuestas objetivas, que era uno de los objetivos secundarios, fueron 43.6 % para T-DM1 frente a 30.8% con L + C, p = 0.0002. El tiempo hasta la progresión de los síntomas también fue superior para T-DM1: 7.1 meses (T-DM1) frente a 4.6 (L + C), HR = 0.80, p= 0.01.

**Efectos adversos:** grado 3 o superior, 40% para T-DM1 y 57% L+C. En general, favorece a T-DM1: menos diarrea, síndrome mano-pie, vómitos, hipocaliemia, fatiga, náuseas y mucositis; también menos neutropenia en el brazo de T-DM1. Sin embargo, aparece más elevación de transaminasas, anemia y trombocitopenia.

**Futuro:** se estudiará la manera de combinar T-DM1 con capecitabina, lapatinib, se probará en adyuvancia y se están estudiando nuevos conjugados (con antraciclinas liposomales y otras).

## Abst. 2. Long-term follow-up results of EORTC 26951: A randomized phase III study on adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors (AOD).


*J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 2)*

Author(s): Martin J. Van Den Bent, Khê Hoang-Xuan, Alba Ariela Brandes, Johan M Kros, Mathilde C.M. Kouwenhoven, Martin J. B. Taphoorn, Jean-Yves Delattre, Hans J.J.B. Bernsen, Marc Frenay, Cees Tijssen, Wolfgang Grisold, Laszlo Sipos, Roelien H. Enting, Winand N.M. Dinjens, Pim French, Charles J Vecht, Anouk Allgeier, Denis A. Lacombe, Thierry Gorlia; Erasmus University Medical Center, Daniel den Hoed Cancer Center, Rotterdam, Netherlands; Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Medical Oncology Department, Bellaria-Maggiore Hospital, Azienda USL of Bologna, Bologna, Italy; Erasmus Medical Center, Rotterdam, Netherlands; Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands; Medical Center Haaglanden/VU Medical Center, The Hague/Amsterdam, Netherlands; Pitie-Salpetriere Hospital-Pierre et Marie Curie Paris VI University, Paris, France; Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen, Netherlands; Anticancer Center, Centre Antoine-Lacassagne, Nice, France; Elisabeth Gasthuis, Tilburg, Netherlands; Kaiser Franz Josef Hospital, Vienna, Austria; Neurooncologist National Institute of Neurosciences, Budapest, Hungary; Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen, Netherlands; Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands; Medical Center The Hague, The Hague, Netherlands; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Headquarters, Brussels, Belgium

Se presentaron los datos de un estudio fase III en oligodendroglioma anaplásico con respecto a la eficacia de la quimioterapia basada en PVC tras radioterapia (RT) comparada con RT sola.

Los gliomas se dividen actualmente en grado II, grado III (anaplásicos, comprende a los asrocitomas, oligodendrogliomas y oligoastrocitomas anaplásicos) y grado IV (glioblastoma multiforme). La delección 1p/19q tiene valor pronóstico y predictivo, pues se correlaciona con respuesta a PVC. Otras alteraciones moleculares relevantes son la mutilación del promotor MGMT y las mutaciones IDH. El estudio se inició en 1995 y se cerró en 2002. Se realizó un primer informe en 2006, donde se apreció aumento en la SLP pero no en la SG.

El diseño del estudio era sencillo: comparaba dos grupos, unos tratados con RT y 6 ciclos de PVC (Procarbacin 60 mg/m<sup>2</sup> d 8-21, vincristina 1.4 mg/m<sup>2</sup>/d d 8 + 29 y CCNU 110 mg/m<sup>2</sup>/d, 6 ciclos, cada 6 semanas). Se aleatorizaron 368 pacientes.

**Resultados:** tras una mediana de seguimiento de 140 meses, el 24.6% de los pacientes permanecen vivos. Entre los que recibieron RT sola, 90 pacientes recibieron PVC en la progresión, 65 temozolamida. La SLP fue 24.3 meses para RT/PVC frente a 13.21 con RT sola, HR = 0.66, p=0.003. La SG fue 42.3 m (RT/PVC) frente a 30.6 (RT), HR = 0.75. Las diferencias fueron mayores cuando se tuvo en cuenta la co-delección 1p/19q (SLP, HR = 0.42, SG, HR = 0.56) y la super- 



III▶ vivencia se prolonga por más de 12 años, (SG de 113 meses para RT y no alcanzada para RT/PVC), pero no aumentó de forma significativa la SG en los que no presentaban la co-delección 1p/19q. La SG tendía a ser mejor también en los que presentaban mutilación del promotor MGMT y la mutación IDH.

Este tratamiento establece un nuevo estándar en el tratamiento de los oligodendrogliomas anaplásicos con co-delección 1p/19q.

**Futuro:** queda por determinar en futuros estudios el papel de la Temozolamida. También se estudiará la concomitancia de RT/PVC seguida o no de quimioterapia.

Se hizo referencia al otro estudio que comparó PVC previo a RT frente a RT sola en oligodendrogliomas anaplásicos (RTOG 94-02, Abst. 2008b) y que también fue positivo.

### Abst. 3. Bendamustine plus rituximab (B-R) versus CHOP plus rituximab (CHOP-R) as first-line treatment in patients with indolent and mantle cell lymphomas (MCL): Updated results from the StiL NHL1 study.

*J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 3)*

Author(s): Mathias J. Rummel, Norbert Niederle, Georg Maschmeyer, Andre G. Banat, Ulrich von Gruenhagen, Christoph Losem, Dorothea Kofahl-Krause, Gerhard Heil, Manfred Welslau, Christina Balsler, Ulrich Kaiser, Eckhart Weidmann, Heinz A. Duerk, Harald Ballo, Martina Stauch, Juergen Barth, Axel Hinke, Wolfram Brugger, Study Group Indolent Lymphomas (StiL); Universitaetsklinik, Giessen, Germany; Klinikum Leverkusen, Leverkusen, Germany; Potsdam Klinikum, Potsdam, Germany; Outpatient Clinic, Cottbus, Germany; Onkologische Praxis, Neuss, Germany; Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany; Kreiskrankenhaus Luedenscheid, Luedenscheid, Germany; Praxis Aschaffenburg, Aschaffenburg, Germany; Onkologische Praxis, Marburg, Germany; St. Bernward Krankenhaus, Hildesheim, Germany; Krankenhaus Nordwest, Frankfurt, Germany; St. Marien-Hospital Hamm, Hamm, Germany; Onkologische Praxis, Offenbach, Germany; Outpatient Department, Kronach, Germany; WisP Clinical Research Organisation, Langenfeld, Germany; Schwarzwald-Baar Clinic, Villingen-Schwenningen, Germany

En la tercera sesión plenaria se comparó un esquema de Bendamustina-Rituximab (BR) con CHOP-Rituximab (CR) en linfoma indolente y de células del manto no candidatos a trasplante. Bendamustina es un fármaco alquilante que podría tener efectos antimetabolitos gracias a su grupo benzimidazol, semejante a los nucleótidos. Se trata de un estudio de no inferioridad alemán que reclutó 274 pacientes en el brazo de BR (90 mg/m<sup>2</sup> d 1+2, Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> d 1) y 275 a recibir R-CHOP ambos por un máximo de 6 ciclos. El 54% de los pacientes estaban diagnosticas de linfoma folicular, el 18% de linfoma del manto, el resto tenían enfermedad de Waldestrom, LLC y linfoma de la zona marginal. Objetivo primario: supervivencia libre de progresión (SLP).

**Resultados:** la SLP fue de 69.5 meses para BR frente a 31.2 m para R-CHOP, HR = 0.58, p<0.0001, tras 45 meses de mediana de seguimiento. No hubo diferencias en SG (a los 7 años, 75.9% con BR frente a 59% para R-CHOP, no significativo). En el linfoma folicular, la SLP no fue alcanzada, frente a 40.9% en RC (HR =0.61, p=0.007), sobre todo en los pacientes con FLIPI 0-1. En los linfomas de células del manto también hubo beneficio (mediana de SLP de 35 m frente a 22 m, HR = 0.50, p = 0.0061) así como en enfermedad de Waldestrom (69.5 m frente a 28.1 m, HR = 0.33, p=0.00033). La tasa de respuestas en todos estos tipos fue superior para BR. El beneficio fue independiente de la edad. La LDH normal también se asoció con una superioridad para el brazo BR. Los pacientes con LDH elevada también se beneficiaban pero no alcanzó significación estadística. En el único grupo donde no se vio beneficio fue en el linfoma de la zona marginal. La supervivencia global no fue estadísticamente diferente en ambos grupos ni hubo diferencias en segundas neoplasias.

Se comentó en la discusión que quizá el seguimiento no sea lo suficientemente prolongado como para haber observado todavía diferencias en la SG.

**Toxicidad:** menos toxicidad hematológica (pero más linfopenia), infecciones y necesidad de factor G-CSF en el brazo BR.

**Conclusión:** Bendamustina-Rituximab marca un nuevo estándar en el tratamiento de primera línea del linfoma folicular y otros linfomas indolentes como el de las células del manto.

**Futuro:** se ha puesto en marcha el estudio MAINTAIN, que pretende demostrar si 4 años de Rituximab después de Bendamustina-rituximab es superior a 2 años.

**Abst. 4. Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): Results of S9346 (INT-0162), an international phase III trial.**

*J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4)*

Author(s): Maha Hussain, Catherine M. Tangen, Celestia S. Higano, E. David Crawford, Glenn Liu, George Wilding, Stephen Prescott, Atif Akdas, Eric Jay Small, Nancy Ann Dawson, Bryan J Donnelly, Peter Venner, Ulka N. Vaishampayan, Paul F. Schellhammer, David I. Quinn, Derek Raghavan, Nicholas J. Vogelzang, Ian Murchie Thompson; University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor, MI; SWOG Statistical Center, Seattle, WA; Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA; University of Colorado Health Science Center, Aurora, CO; University of Wisconsin Carbone Cancer Center, Madison, WI; St. James University Hospital, Leeds, United Kingdom; Marmara University, Istanbul, Turkey; University of California, San Francisco, San Francisco, CA; Georgetown Lombardi Comprehensive Cancer Center, Washington, DC; Prostate Cancer Institute, Calgary, AB, Canada; Cross Cancer Institute, Edmonton, AB, Canada; Karmanos Cancer Institute, Wayne State University, Detroit, MI; Urology of Virginia, Norfolk, VA; University of Southern California Norris Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, CA; Carolinas Medical Center, Charlotte, NC; US Oncology Research, LLC, McKesson Specialty Health, The Woodlands, TX, and Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas, NV; University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, TX.

El tratamiento estándar de primera línea en el paciente con cáncer de próstata metastático es la deprivación androgénica continua, lo cual está asociado a gran número de efectos adversos, muchos de los cuales afectan a la calidad de vida. Algunos autores han defendido que la deprivación intermitente puede ser beneficiosa en términos de mejora en calidad de vida sin comprometer su eficacia, y en algunos casos se ha observado que podría prolongar la hormonosensibilidad.

El estudio presentado es un estudio de no inferioridad en supervivencia global (SG) para comprobar si una pauta intermitente (IAD) de deprivación androgénica era similar en SG a la pauta continua (CAD). Se trataba de pacientes con PSA inicial de 5 o superior, y se permitieron tratamientos neoadyuvantes y adyuvantes con finasterida y deprivación androgénica. Se iniciaba el protocolo con una inducción con goserelina y bicalutamida x 7 meses, y si el PSA era  $\leq 4$ , eran aleatorizados a la deprivación continua (CAD) o a intermitente (IAD), haciéndose controles mensuales de PSA. Estos últimos reiniciaban el tratamiento hormonal si PSA subía por encima de 20.

Fueron reclutados 3040 pacientes, de los cuales 1535 fueron aleatorizados a CAD (759) o IAD (770). Los pacientes además fueron estratificados según hubieran recibido tratamientos previos o no y según se tratara de enfermedad mínima (columna, pelvis y/o ganglionar) o extensa (costilla, huesos largos, cráneo y/o visceral). La mediana de seguimiento superaba los 9 años.

**Resultados:** la toxicidad fue similar en ambos grupos. A 7 años, la supervivencia es 42% para CAD y 38% para IAD, a 10 años, la SG mediana es 5.8 años (29%) para CAD y 5.1 para IAD (23%), HR 1.09, pero en el grupo de enfermedad mínima, la supervivencia era 50% para CAD y 42% para IAD, HR = 1.23,  $p=0.034$ , favorable por tanto para CAD. IAD no fue inferior en enfermedad extensa.

La deprivación continua de andrógenos continúa siendo el esquema estándar. Quizá podría plantearse la deprivación intermitente en pacientes con elevación de PSA sin metástasis evidenciables.

**Se comentaron otros trabajos:** el ensayo SEU, que no mostró diferencias en tiempo hasta la progresión ni SG y sí menos efectos secundarios para IAD. El estudio NCIC-CTG: en pacientes con elevación de PSA tras la RT y sin metástasis evidenciables, aunque no hay diferencias significativas en la SG, se sugiere que con la IAD hay más muertes por cáncer de próstata.

# Participación de Oncólogos Españoles

La participación de oncólogos españoles ha sido muy destacada, en especial en lo que se refiere a investigación traslacional, a la altura de los países más activos. Se han publicado estudios prácticamente en todas las patologías, algunos de los cuales han sido muy destacados. Entre ellos quiero destacar el estudio presentado por el Dr. Paz-Ares en cáncer de pulmón metastásico, en el que demuestra que el tratamiento de mantenimiento con Pemetrexed tras 4 ciclos de cisplatino-Pemetrexed mejora la tasa de SLP y SG. Bien hubiera merecido una plenaria, pues marca un nuevo estándar en este tumor.

A continuación se recogen por tipo de presentación los trabajos en los que han participado Oncólogos Españoles.

Lamentamos si en esta relación de destacados se ha omitido algún trabajo presentado.

## 1. Clinical Science Symposium

**abstr 509. PI3K pathway (PI3Kp) dysregulation and response to pan-PI3K/AKT/mTOR/dual PI3K-mTOR inhibitors (PI3Kpi) in metastatic breast cancer (MBC) patients (pts).**

Author(s): Mafalda Oliveira, Alejandro Navarro, Leticia De Mattos-Arruda, Gessamí Sánchez-Ollé, Meritxell Bellet, Judith Balmaña, Patricia Gómez-Pardo, Jose Manuel Perez-Garcia, Eva Muñoz-Couselo, Maria Vidal, Vanessa Ortega, Rodrigo Dienstmann, Claudia Aura, Ludmilla Prudkin, Ana Vancos, Jordi Rodon Ahnert, José Baselga, Josep Tabernero, Javier Cortes, Cristina Saura.

## 2. Oral Abstract Sessions

### *Breast Cancer*

**abstr 1001. Randomized phase III study of adjuvant chemotherapy for high-risk, node-negative breast cancer (BC) comparing FAC with FAC followed by weekly paclitaxel: First efficacy analysis of the GEICAM/2003-02 trial.**

Author(s): Miguel Martin, Ana Lluch, Amparo Ruiz, Manuel Ruiz Borrego, Agust Barnadas, Sonia Gonzalez, Lourdes Calvo, Mireia Margeli Vila, Antonio Anton, Alvaro Rodriguez-Lescure, Miguel Angel Seguí-Palmer, Montserrat Munoz-Mateu, Joan Dorca Ribugent, Jose Manuel Lopez-Vega, Cesar Mendiola Fernandez, Raquel Andres, Arrate Plazaola, Cesar Rodriguez, Maria Isabel Casas, Eva Maria Carrasco.

### *Developmental Therapeutics*

**abstr 3005. First-in-human phase I study of LY2780301, an oral P70S6K/AKT inhibitor, in patients with refractory solid tumors.**

Author(s): Emiliano Calvo, Karim Adnane Benhadji, Analia Azaro, Ignacio Duran, Guillem Argiles, Valentina Boni, Ute Ohnmacht, Johan Wallin, William Mark Bumgardner, Jordi Rodon Ahnert.

### *Gastrointestinal cancer*

**abstr 3505. Effects of prior bevacizumab (B) use on outcomes from the VELOUR study: A phase III study of aflibercept (Afl) and FOLFIRI in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin regimen.**

Author(s): Carmen Joseph Allegra, Radek Lakomy, Josep Tabernero, Jana Prausová, Paul Ruff, Guy Van Hazel, Vladimir Mikhailovich Moiseyenko, David R Ferry, Joseph J McKendrick, Eric Van Cutsem.

### *Head and neck cancer*

**abstr 5502. A phase II, randomized trial (CONCERT-1) of chemoradiotherapy (CRT) with or without panitumumab (pmab) in patients (pts) with unresected, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LASCCHN).**

Author(s): Jordi Giralt, Andre Fortin, Ricard Mesia, Heikki Minn, Michael Henke, Alejandro Yunes Ancona, Anthony Cmelak, Avi B. Markowitz, Sebastian J. Hotte, Simron Singh, Anthony T. C. Chan, Marco Carlo Merlano, Alicia Zhang, Kelly S. Oliner, Ari M. Vanderwalde.

### *Lung Cancer*

**abstr LBA7507. PARAMOUNT: Final overall survival (OS) results of the phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo (plb) plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin (cis) for advanced nonsquamous (NS) non-small cell lung cancer (NSCLC).**

Author(s): Luis Paz-Ares, Filippo De Marinis, Mircea Dediú, Michael Thomas, Jean-Louis Pujol, Paolo Bidoli, Oliver Molinier, Tarini Prasad Sahoo, Eckart Lack, Martin Reck, Jesus Corral Jaime, Symantha Melemed, William J. John, Nadia Chouaki, Annamaria Zimmermann, Carla Visseren-Grul, Cesare Gridelli.



### 3. Trials in Progress Poster Session

**abstr TPS3637. The GAIN-C study (BP25438): Randomized phase II trial of RG7160 (GA201) plus FOLFIRI, compared to cetuximab plus FOLFIRI or FOLFIRI alone in second-line KRAS wild type (WT) or mutant metastatic colorectal cancer (mCRC).**

Author(s): Andres Cervantes-Ruiperez, Ben Markman, Salvatore Siena, Carles Pericay, Giuseppe Aprile, John A. Bridgewater, Antonio Cubillo, Ashita Marie Waterston, Rocío Garcia-Carbonero, Mark Kozloff, Joseph James McKendrick, Leslie M. Samuel, Jose Alejandro Perez-Fidalgo, Andrew H. Strickland, Katia Bencardino, Irene Moya, Stefania Eufemia Lutrino, Christoph Mancao, Luigi Manenti, Josep Tabernero.

**abstr TPS4672. Phase II trial of cabazitaxel in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract who have progressed within less than 12 months after cisplatin-based chemotherapy: A Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) study.**

Author(s): Jose Angel Arranz Arija, Miguel Angel Climent Duran, Albert Font Pous, Mirta Garcia Alonso, Enrique Gallardo Diaz, Xavier Garcia del Muro, Aranzazu Gonzalez del Alba, Nuria Lainez Milagro, Martin Lázaro Quintela, Marta F. López-Brea, M Pilar Lopez Criado, Raquel Luque Caro, Cristina Martin Lorente, Maria Jose Mendez Vidal, Alvaro Pinto Marin, M.I. Saez, Carmen Santander Lobera, Sergio Vazquez Estévez, Juan Virizuela Echaburu, Ignacio Duran.

**abstr TPS4674. Vinflunine maintenance therapy versus best supportive care (BSC) after platinum combination in advanced bladder cancer: A phase II, randomized, open-label study (MAJA study)—SOGUG 2011-02.**

Author(s): Sonia Maciá, Jesus Garcia-Donas, Albert Font Pous, Montserrat Domenech, Xavier Garcia del Muro, Begoña Mellado, Javier Puente, Jose Angel Arranz Arija, Miguel Angel Climent Duran, Nuria Lainez Milagro, Jose Luis Perez-Gracia, Aranzazu Gonzalez del Alba, José Carlos Villa Guzman, Begoña Pérez-Valderrama, Juan Virizuela Echaburu, Teresa Bonfill, Luis Leon Mateos, Rafael Morales-Barrera, Daniel E. Castellano, Joaquim Bellmunt.

**abstr TPS4685. Prospective assessment of circulating endothelial cells (CECs) as early markers of clear cell renal cell carcinoma (CCRCC) progression in first line setting: The Circles study (SOGUG 2011-01).**

Author(s): Daniel E. Castellano, Emilio Esteban, Luis Leon, Laura Basterretxea, Arancha Gonzalez, Maria Jose Mendez, Paula Jimenez, Pablo Maroto, Xavier Garcia del Muro, Jose Angel Arranz, Miguel Angel Climent, Jesus Garcia-Donas.

**abstr TPS4688. Phase II study of dovitinib in first-line metastatic or nonresectable primary adrenocortical carcinoma (ACC): SOGUG study 2011-03.**

Author(s): Paula Jimenez, Marta Guix, Nuria Lainez Milagro, Luis Leon Mateos, Maria Jose Mendez Vidal, Miguel Angel Climent Duran, Jesus Garcia-Donas.

**abstr TPS10632. The PARSC trial, a prospective study for the assessment of recurrence risk in stage II colon cancer patients using ColoPrint.**

Author(s): Ramon Salazar, John Marshall, Jaume Capdevila, Bengt Glimelius, Jan Willem de Waard, Jacobus Van Der Hoeven, Joost Klaase, Frédéric Bibeau, Thomas Bachleitner-Hofmann, Rachel A Midgley, Edward Allen Levine, Wai Lun Law, Michio Asano, George J. Chang, Stephen M Cohen, Robert W. Beart, Paul M. Goldfarb, Martin McCarter, Lisette Stork-Sloots, Robert Rosenberg.

### 4. Poster Discussion Session

#### **Breast cancer**

**abstr 1009. Phase I, open-label study of olaparib plus cisplatin in patients with advanced solid tumors.**

Author(s): Judith Balmaña, Nadine M. Tung, Steven J. Isakoff, Begoña Graña, Paula D. Ryan, Rezvan Rafi, Michael Tracy, Eric Winer, José Baselga, Judy Ellen Garber.

**abstr 1011. SOLTI NeOPARP: A phase II, randomized study of two schedules of iniparib plus paclitaxel and paclitaxel alone as neoadjuvant therapy in patients with triple-negative breast cancer (TNBC).**

Author(s): Antonio Llombart, Ana Lluch, Cristian Villanueva, Suzette Delaloge, Serafin Morales, Judith Balmaña, Kepa Amillano, Herve R. Bonnefoi, Ana Maria Casas, Luis Manso, Henri Hubert Roche, Santiago Gonzalez-Santiago, Joaquin Gavila, Pedro Sánchez-Rovira, Serena Di Cosimo, Eric Charpentier, Ignacio Garcia-Ribas, Frederique Madeleine Penault-Llorca, Claudia Aura, José Baselga.

#### **PI3-Akt-mTOR pathway**

**abstr 3021. A phase Ib study of the Akt inhibitor GDC-0068 with docetaxel (D) or mFOLFOX-6 (F) in patients (pts) with advanced solid tumors.**

Author(s): Cristina Saura, Suzanne Jones, Joaquin Mateo, Antoine Hollebecque, James M. Cleary, Desamparados Roda Perez, Jin Zhu, Luna C. Musib, Premal H. Patel, Andres Cervantes-Ruiperez, Steven J. Isakoff, Jean-Charles Soria, L Rhoda Molife, Josep Tabernero, Johanna C. Bendell.

**Cancer Prevention/Epidemiology****abstr 1531. Never-smoking women with lung cancer from the Spanish WORLD07 database.**

Author(s): Dolores Isla, Mariano Provencio, Margarita Majem, Enriqueta Felip, Nuria Vinolas, Rosario Garcia Campelo, Ramon de las Penas, Enric Carcereny, Vicente Alberola, Manuel Domine, Remei Blanco, Javier Dorta, Reyes Bernabé, Carmen Guillen, Catalina Vadell, Inmaculada Maestu, Delvys Rodriguez, Belen Rubio-Viqueira, Salvador Figueroa, Pilar Garrido López.

**Gastrointestinal cancer****abstr 3510. Validation of a genomic classifier (ColoPrint) for predicting outcome in the T3-MSS subgroup of stage II colon cancer patients.**

Author(s): Ramon Salazar, Josep Taberero, Victor Moreno, Ulrich Nitsche, Thomas Bachleitner-Hofmann, Giovanni Lanza, Lisette Stork, Paul Roepman, Iris Simon, Robert Rosenberg.

**Genitourinary cancer****abstr 5017. Safety of front-line bevacizumab (BEV) combined with weekly paclitaxel (wPAC) and q3w carboplatin (C) for ovarian cancer (OC): Results from OCTAVIA.**

Author(s): Antonio Gonzalez-Martin, Laurence Gladieff, Bengt Tholander, Daniel Stroyakovsky, Martin Eric Gore, J.G.M. Segalla, An K.L. Reyners, Nazhda Kovalenko, Ana Oaknin, Frédéric Selle, David T. Bollag, Sandro Pignata.

**Head and neck cancer****abstr 5520. Role of c-MET pathway in the outcome prediction of cetuximab-based therapy in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck.**

Author(s): Victoria Casado, Juan Luis Arranz, Sandra Zazo, Jose Ignacio Martin Valades, Juan Madoz, Manuel Domine, Nuria Perez-Gonzalez, Francisco Lobo, Raul Rincon, Gustavo Rubio, Carmen Canadas, Ana Leon, Yann Izarzugaza, Angel Campos, Gloria Serrano, Cristina Carames, Federico Rojo, Jesus Garcia-Foncillas.

**Lung cancer****abstr 7011. Pilot SCAT trial: Spanish customized adjuvant chemotherapy (CT) based on BRCA1 mRNA expression levels (I) in resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p).**

Author(s): Jose Miguel Sanchez, Manuel Cobo, Rafael Arrabal, Bartomeu Massuti, Jose Manuel Rodriguez Paniagua, Teresa Moran, Julio Astudillo, Ulpiano Jimenez, Yat Wa Pun, David Aguiar Bujanda, Jorge Freixenet, Jose-Luis Gonzalez-Larriba, Florentino Hernando-Trancho, Jose Gómez-Codina, Juan-Carlos Penalver, Natividad Martinez Banaclocha, Guillermo Lopez-Vivanco, Joaquin Pac, Miquel Taron, Rafael Rosell.

**abstr 7522. EGFR compound mutants and survival on erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) in the EURTAC study.**

Author(s): Rafael Rosell, Miguel Angel Molina-Vila, Miquel Taron, Jordi Bertran-Alamillo, Clara Mayo, Alain Vergnenegre, Filippo De Marinis, Bartomeu Massuti, Javier De Castro, Radj Gervais, Enric Carcereny, Cristina Buges, Teresa Moran, Mariacarmela Santarpi, Enriqueta Felip, Margarita Majem, Joaquim Bosch, Felipe Cardenal, Ana Drozdowskyj, Trever Grant Bivona.

**Tumor biology****abstr 10512. Dynamic contrast-enhanced MRI versus 18F-misonidazol-PET/CT to predict pathologic response in bevacizumab-based neoadjuvant therapy in breast cancer.**

Author(s): Jesus Garcia-Foncillas, Purificación Martínez, Ainhara Lahuerta, Antonio Lombart Cussac, Maria Garcia Gonzalez, Rosa Maria Sanchez Gomez, Isabel Alvarez, Antonio Anton, Jose J. Illarramendi, Ana De Juan, Elena Galve Calvo, Arrate Plazaola, Serafin Morales, Blanca Hernando, Juan Lao, Valentina Boni, Teresa Puertolas, Stefan Sherer, Gemma Palacios, Jose Manuel Lopez-Vega.

**5. General Poster Session****Breast cancer****abstr 566. Prognostic significance of PI3K pathway (PI3Kp) dysregulation in metastatic breast cancer (MBC) patients (pts).**

Author(s): Alejandro Navarro, Mafalda Oliveira, Leticia De Mattos-Arruda, Gessamí Sánchez-Ollé, Meritxell Bellet, Judith Balmaña, Patricia Gómez-Pardo, Jose Manuel Perez-Garcia, Eva Muñoz-Couselo, Maria Vidal, Vanesa Ortega, Rodrigo Dienstmann, Claudia Aura, Javier Hernandez-Losa, Jordi Rodon, Santiago Ramon y Cajal, José Baselga, Josep Taberero, Javier Cortes, Cristina Saura.

**abstr 597. Adverse events with pertuzumab and trastuzumab: Evolution during treatment with and without docetaxel in CLEOPATRA.**

Author(s): José Baselga, Javier Cortes, Seock-Ah Im, Xavier B. Pivot, Emma Clark, Adam Knott, Graham Ross, Sandra M. Swain.

**abstr 598. Quality of life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer.**

Author(s): Javier Cortes, José Baselga, Young-Hyuck Im, Graham Ross, Emma Clark, Adam Knott, Sandra M. Swain.

**abstr 602. Neoadjuvant bevacizumab (B) and trastuzumab (T) in combination with weekly paclitaxel (P) as neoadjuvant treatment in HER2-positive breast cancer: Results from a phase II trial (AVANTHER).**

Author(s): Maria Fernandez Abad, Isabel Calvo, Noelia Martinez, Mercedes Herrero, Yolanda Quijano, Hipolito Duran, Mariola Garcia Aranda, Ana Suárez, Fernando López-Ríos, Diego Perez, Sofia Perea, Manuel Hidalgo, Laura García-Estevez.

**abstr 642. Estrogen receptor in HER2-positive early breast cancer: Two different diseases?**

Author(s): Eva Maria Ciruelos Gil, Ismael Ghanem, Luis Manso, Sergio Hoyos, Carlos Castañeda, David Lora, Cesar Mendiola, Blanca Sancho, Tomas Pascual, Hernan Cortes-Funes.

**abstr 1074. Impact of the delivery of adjuvant anthracycline-based nontaxane chemotherapy schedules on the outcome of breast cancer patients: Results from a retrospective database analysis.**

Author(s): Isabel Chirivella, Begona Bermejo, Amelia Insa, Jose Alejandro Perez-Fidalgo, Ana Magro, Susana Rosello Keranen, Paloma Martin, Ana Bosch, Ana Lluch.

**abstr 1041. Epigenetic aspects of triple-negative in patients with breast cancer.**

Author(s): Joaquina Martínez-Galan, Sandra Rios, Juan Ramon Delgado, Blanca Torres-Torres, Jesus Lopez-Peñalver, M. Isabel Núñez.

**abstr 1111. Magnetic resonance imaging (MRI) evaluation of pathologic complete response (pCR) in different breast cancer subtypes after neoadjuvant chemotherapy (NAC).**

Author(s): Lucia Gonzalez-Cortijo, Javier Hornedo, Ricardo Sainz de la Cuesta, Gines Hernandez-Cortes, Ramon Perez-Carrion, Federico Gonzalez, Agustin Acevedo, Elia del Cerro, Susana Linares, Antonio Maldonado, Antonio Cabrera, Felipe Counago, Ana Diaz-Gavela, Cristina Rodriguez-Marquez, Alexandra Henriquez, Raquel Murillo, Jose Luis Martin del Yerro, Ignacio Sanz, Manuel Recio, Vicente Martinez de Vega.

### **Neurooncology**

**abstr 2045. A phase II multicentric study of sunitinib administered as upfront therapy in glioblastoma: A study by the GEINO group.**

Author(s): Carmen Balana, Miguel J. Gil Gil, Gaspar Reynes, Jaume Capellades, Teresa Ribalta, Oscar Gallego, Pedro Pérez Segura, Eugenia Verger.

### **Immunotherapy and biological therapy**

**abstr 2567. Human pharmacokinetic (PK) characterization of the novel dual-action anti-HER3/EGFR antibody MEHD7945A (MEHD) in patients with refractory/recurrent epithelial tumors.**

Author(s): Manuel Hidalgo, Antonio Calles, Dejan Juric, Rodrigo Dienstmann, Desamparados Roda Perez, Wells A. Messersmith, George R. Blumenschein, José Baselga, Josep Tabernero, Andres Cervantes-Ruiperez, Antonio Jimeno, Denise Jin, Shuang Bai, Pavel Gurevich, Ihsan Nijem, Scott N. Holden, John D Davis, Wendy Halpern, Andrea Pirzkall, Yan Xin.

**abstr 2568. A phase I study of MEHD7945A (MEHD), a first-in-class HER3/EGFR dual-action antibody, in patients (pts) with refractory/recurrent epithelial tumors: Expansion cohorts.**

Author(s): Andres Cervantes-Ruiperez, Dejan Juric, Manuel Hidalgo, Wells A. Messersmith, George R. Blumenschein, José Baselga, Desamparados Roda Perez, Rodrigo Dienstmann, Antonio Calles, Antonio Jimeno, Sandra Sanabria, Catherine Littman, Lukas C. Amler, Andrea Pirzkall, Josep Tabernero.

### **New targets, new technologies**

**abstr 3059. Phase Ib study of CNTO 888 (anti-CCL 2) in combination with chemotherapies for treatment of patients with solid tumors.**

Author(s): Antonio Calles, Irene Brana, Patricia LoRusso, Lorrin Yee, Thomas Puchalski, Shobha Seetharam, Melan Balvers, Carla De Boer, Yusri A. Elsayed, Emiliano Calvo, Josep Tabernero.

**abstr 3062. Open-label extension study of the RNAi therapeutic ALN-VSP02 in cancer patients responding to therapy.**

Author(s): Maria Alsina, Josep Tabernero, Geoffrey Shapiro, Howard Burris, Jeffrey R. Infante, Glen J. Weiss, Andres Cervantes-Ruiperez, Mrinal M. Gounder, Luis Paz-Ares, Rick Falzone, Jamie Hill, Jeffrey Cehelsky, Akshay Vaishnav, Jared Gollob, Patricia LoRusso.



**abstr 3064. Microarray genomic expression (MAGE)-based therapy for heavily pretreated patients with metastatic solid tumors.**

Author(s): Joseba Rebollo, Manuel Sureda Gonzalez, Francisco Jose Fernandez-Morejon, Pere Bretcha, Severino Rey, Ramon Gonzalez, Jose Farre, A. Brugarolas.

**abstr 3066. Feasibility to obtain a chemogram in circulating tumorigenic cells to guide further treatments in refractory solid tumors.**

Author(s): Antonio Cubillo, Antonio Calles, Pedro P. López-Casas, Mark Ricigliano, Emiliano Calvo, Ignacio Duran, Fernando López-Ríos, Margarita Rodriguez, Manuel Hidalgo.

**abstr 3068. Integrated next-generation sequencing and patient-derived xenografts to personalized cancer treatment.**

Author(s): Elena Garralda, Antonio Calles, Fernando López-Ríos, Siân Jones, Lisa M. Kann, Samuel V. Angiuoli, Luis A. Diaz, Jr., Victor E. Velculescu, Pedro P. López-Casas, Francesca Sarno, Raquel Martinez, Carlos Gomez-Martin, Esther Conde, Cristobal Belda-Iniesta, Alfonso Valencia, Manuel Hidalgo.

***PI3-Akt-mTOR pathway*****abstr 3096. Phase I study of sirolimus plus gemcitabine in patients with advanced solid tumors: A Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) study.**

Author(s): Juan Martin Liberal, Marta Gil, Laura Jimenez, Maria Ochoa de Olza, Carmen Munoz, Nuria Gonzalo, Raul Rigo, Helena Colom, Miguel Sainz Jaspeado, Oscar M. Tirado, Xavier Garcia del Muro.

***Gastrointestinal cancer*****abstr 3535. Final results of study 20050181: A randomized phase III study of FOLFIRI with or without panitumumab (pmab) for the second-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC).**

Author(s): Alberto F. Sobrero, Marc Peeters, Timothy Jay Price, Yevhen Hotko, Andres Cervantes-Ruiperez, Michel Ducreux, Thierry Andre, Emily Chan, Florian Lordick, Ying Tian, Roger Sidhu.

**abstr 3536. Do we need adjuvant therapy in rectal cancer with complete pathologic response (ypT0N0) after induction chemoradiation and laparoscopic mesorectal excision?**

Author(s): Verónica Pereira, Aarón Sosa, Óscar Reig, Iván Victoria, Luis Roberto Félix, Juan Ramón Ayuso, Josep Antoni Bombí, Antoni Castells, Carles Conill, Miriam Cuatrecasas, Salvadora Delgado, Gloria Fernández-Esparrach, Àngels Ginés, Antonio Lacy, Rosa Miquel, Mario Pagés, Estela Pineda, Xabier Garcia-Albeniz, Rosa Gallego, Juan Maurel.

**abstr 3539. Phase I study of EMD 525797 (DI17E6), an antibody targeting  $\alpha v \beta$  integrins, in combination with cetuximab and irinotecan, as a second-line treatment for patients with k-ras wild-type metastatic colorectal cancer.**

Author(s): Elena Elez, Ilona Kocáková, Thomas Hoehler, Uwe Marc Martens, Carsten Bokemeyer, Eric Van Cutsem, Robert J Fram, Laurence Bernard, Josep Tabernero.

**abstr 3553. Influence of BRAF mutations and RAC1b/RAC1 mRNA expression ratio on outcome in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with first-line chemotherapy.**

Author(s): Virginia Alonso-Espinaco, Maribel Marmol, Vicente Alonso, Pilar Escudero, Carlos Horndler, Javier Ortego, Rosa Gallego, Xabier Garcia-Albeniz, Pedro Jares, Miriam Cuatrecasas, Juan Jose Lozano, Antoni Castells, Joan Maurel.

**abstr 3571. A randomized phase II study of capecitabine-based chemoradiation with or without bevacizumab in resectable locally advanced rectal cancer.**

Author(s): Mercedes Martinez Villacampa, Jaume Capdevila, Jose Luis Manzano, Carles Pericay, Ramon Salazar, Carlos López-López, Ferran Losa, M. José Safont, Auxiliadora Gomez, Vicente Alonso, M. Pilar Escudero, Javier Gallego Plazas, Javier Sastre, Cristina Gravalos Castro, Sebastiano Biondo, Amalia Palacios, Enrique Aranda.

**abstr 3579. Meta-analysis of anti-VEGF class adverse events from three double-blind (db), placebo (pbo)-controlled phase III trials with IV aflibercept (Afl).**

Author(s): Josep Tabernero, Carmen Joseph Allegra, Philippe R Rougier, Giorgio Scagliotti, Philip Agop Philip, Radek Lakomy, Rodryg Ramlau, Sylvie Assadourian, Soazig Chevalier, Eric Van Cutsem.

**abstr 3586. Neoadjuvant capecitabine, oxliplatin, and bevacizumab (CAPOX-B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial.**

Author(s): Carlos Fernandez-Martos, Rafael Estevan, Antonia Salud, Carles Pericay, Manuel Gallen, Enrique Sierra, Javier Serra, Miguel Pera, Juan Maurel, Salvadora Delgado, M. José Safont, Jose Vicente Roig, Jorge Aparicio, Jaime Feliu, Damian Garcia, Ruth Vera, Javier Suarez, Vicente Alonso, Marta Martin-Richard, Gina Brown.

**abstr 3618. Pharmacogenetic profiling for oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy (CT) benefit in stage II-III colon cancer (CC) patients: A GEMCAD study.**

Author(s): Jaime Feliu, Ana Custodio, Juan Moreno, Jorge Aparicio, Javier Gallego, Ricardo Yaya, Juan Maurel, Carlos Fernandez-Martos, Antonio Sánchez, Ana M Calatrava, Emilio Burgos, Virginia Martínez Marín, Javier De Castro, Jorge Barriuso, Victor Moreno, Nadia Hindi, Rosario Madero, Pablo Lapunzina, Paloma Cejas.

**abstr 4040. Antitumor activity of nab-paclitaxel and gemcitabine in resectable pancreatic cancer.**

Author(s): Rafael Alvarez-Gallego, Antonio Cubillo, Jesus Rodriguez-Pascual, Yolanda Quijano, Emilio De Vicente, Lina García, Fernando López-Ríos, Carlos Plaza, Elena García-García, María Pia Morelli, Manuel Hidalgo.

**abstr 4079. Phase II study of oxaliplatin and sorafenib in advanced gastric cancer after failure of cisplatin-fluoropyrimidine-based (PF) treatment.**

Author(s): Rosa Gallego, Marta Martin-Richard, Carles Pericay, Jesus Garcia-Foncillas, Bernardo Queralt, Esther Casado, Jaime Feliu, Iranzazu Vega, Ignacio Juez, Laura Visa, Eugeni Saigí, Xabier Garcia-Albeniz, Agust Barnadas, Joan Maurel.

**abstr 4089. Assessment of HER2 status from an epidemiology study in tumor tissue samples of gastric and gastroesophageal junction cancer: Spanish results of the HER-EAGLE study.**

Author(s): Lourdes Gomez, Angel Concha, Tomas Garcia-Caballero, Jose Ignacio Busteros, Emilio Burgos, Maria Company, Stefania Landolfi, Irune Ruiz, Joaquin Gonzalez-Carrero, Rosa Maria Ortiz Duran, Jose Ibanez Martinez, Carmen Martinez, Mar Iglesias, Maria del Pino Florez, Isabel Peligros, Rufo Rodriguez, Eva Musulen, Paola Beatriz Leon, Juan Francisco Parra, Felip Vilardell.

**abstr 4119. PAZONET: Results of a phase II trial of pazopanib as a sequencing treatment in progressive metastatic neuroendocrine tumors (NETs) patients (pts), on behalf of the Spanish task force for NETs (GETNE)—NCT01280201.**

Author(s): Enrique Grande Pulido, Daniel E. Castellano, Rocio Garcia-Carbonero, Alex Teule, Ignacio Duran, Jose Fuster, Isabel Sevilla, P. Escudero, Javier Sastre, Jaume Capdevila.

***Genitourinary cancer***

**abstr 4579. BRCA1, RAP80, and AEG-1 mRNA expression in resectable muscle-invasive bladder cancer (MIBC) patients (p) treated with neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy.**

Author(s): Albert Font Pous, Pamela Celiz, Miquel Taron, Iman Chaib, Jose Luis Gago, Pedro Mendez, Jose Javier Sanchez, Olatz Etxaniz, Luis Cechini, Nuria Pardo, Belen Sanchez, Jose Luis Cuadra, Ivana Valverde, Oscar Buisan, Luis Ibarz, Rafael Rosell.

**abstr 4582. PI3KCA mutations in advanced urothelial carcinoma: A potential therapeutic target?**

Author(s): Joaquim Bellmunt Molins, Lillian Werner, Marta Guix, Elizabeth Ann Guancial, Fabio Augusto Barros Schutz, Robert O'Brien, Edward C. Stack, Massimo F. Loda, David M. Berman, Michelle S. Hirsch, Sabina Signoretti, Enrique Gallardo, Federico Rojo, Robert W Ross, Philip Kantoff, Toni K. Choueiri, Jonathan E. Rosenberg.

**abstr 4584. PIK3CA gene alterations in bladder cancer: Analysis of correlative series of transurethral resection (TUR)—Correlation with grade histology and tumor size.**

Author(s): Daniel E. Castellano, Juan Sepulveda, Monica Martinez-Fernandez, Marta Dueñas Porto, Ramon Garcia Escudero, Felipe Villacampa, Federico de la Rosa, Jose Duarte, Victor Martinez, Jesus Paramio.

**abstr 4587. Long-term progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) to pemetrexed (P) as single agent in metastatic urothelial carcinoma (MUC): A Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) systematic review.**

Author(s): J. M. Cervera Grau, Enrique Gonzalez-Billalabeitia, Francisco Ayala, Inmaculada Ballester Navarro, Antonio Lopez, Javier Garde, Oscar Juan Vidal, Jose Manuel Satre, Enrique Barrajon, Gaspar Esquerdo, Carmen Molins, Sonia Maciá, Christian Diego Rolfo, Macarena Paz Espinoza Venegas.

**abstr 4620. Prospective exploratory analysis of the association between genetic polymorphisms and sunitinib toxicity and efficacy in metastatic renal-cell carcinoma.**

Author(s): Carlos Alberto Farfan, Juan Sepulveda, Julio Benitez, Guillermo de Velasco, Felipe Villacampa, Federico de la Rosa, Irene Canamares, Cristina Rodriguez de Antona, Hernan Cortes-Funes, Daniel E. Castellano.

**abstr 4630. Hypoxia-inducible factor (HIF) 1 $\alpha$  and 2 $\alpha$  as predictive markers of outcome to VEGFR tyrosine kinase inhibitors (TKI) in renal cell carcinoma (RCC).**

Author(s): M.I. Saez, Jose Manuel Trigo Perez, L.G. Perez-Rivas, L. Perez-Villa, R. Villatoro, A. Montesa, J.I. Cid, M. Leon, V. de Luque, C. Fernandez, C. Quero, B. Pajares, E. Alba.

### ***Gynecologic cancer***

**abstr 5038. Phase Ib study of AMG 386 in combination with paclitaxel (P) and carboplatin (C) in high-risk stage I and stages II-IV epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers.**

Author(s): Antonio Casado, Ana Oaknin, Jean-Francois Baurain, Shirley S. Wong, Xinqun Yang, Benjamin Wu, Zhandong Don Zhong, Markus Puhlmann, Ignace B. Vergote.

### ***Head and neck cancer***

**abstr 5590. Gene expression as a predictor of radiotherapy or chemoradiotherapy response in head and neck squamous cell carcinoma patients: A molecular approach.**

Author(s): Antonio Lopez-Pousa, Xavier Leon, Miquel Quer, Ana Quintana, Luis Vila, Mercedes Camacho, Ivana Sullivan, Oscar Gallego Rubio, Josep M. De Vega, Nuria Farre, Agust Barnadas.

**abstr 5595. Progressive increasing in the risk of second and subsequent malignant tumors in patients with a head and neck cancer: A validation study with SEER data.**

Author(s): Xavier Leon, Antonio Lopez-Pousa, J Carlos Villatoro, Miquel Quer, Ivana Sullivan, Paola Murata, Agostina Stradella, Josep M. De Vega, Nuria Farre, Oscar Gallego Rubio, Maria Jesus Quintana, Agust Barnadas, Milagros Alonso Martinez.

### ***Lung cancer***

**abstr 7041. Amplification of fibroblast growth factor receptor type 1 gene (FGFR1) in samples from 101 NSCLC patients (pts) with squamous cell carcinoma (SCC) histology.**

Author(s): Alex Martinez Marti, Pablo Martinez, Claudia Aura, Susana Cedres, Ivana Sullivan, Jose Jimenez, Ludmila Prudkin, Maria Angeles Montero, Nuria Murtra-Garrell, Esther Zamora, Alejandro Navarro, Javier Hernandez-Losa, Maite Salcedo, Mercedes Canela, Santiago Ramon y Cajal, Josep Taberner, Enriqueta Felip.

**abstr 7058. Prognostic role of FOXP3/CD4 ratio in resectable NSCLC.**

Author(s): Marta Usó, Rafael Sirera, Eloisa Jantus-Lewintre, Elena Sanmartin, Sandra Gallach, Ana Blasco, Nieves Martinez, Cristina Hernando, Santiago Figueroa, Christian Diego Rolfo, Miguel Martorell, Ricardo Guijarro, Carlos Camps.

**abstr 7060. miRNA profiling in resectable NSCLC by multiplex next-generation sequencing.**

Author(s): Sandra Gallach, Eloisa Jantus-Lewintre, David Montaner, Marta Usó, Elena Sanmartin, Rafael Sirera, Ana Blasco, Ricardo Guijarro, Miguel Martorell, Carlos Camps.

**abstr 7095. ABEL trial: A phase II randomized trial adding bemiparin (B) to chemo-radiotherapy (CT-RT) in limited-stage small cell lung cancer (SCLC)—Final results.**

Author(s): Bartomeu Massuti, Ramon Lecumberri, Guillermo M Lopez Vivanco, Albert Font, Enrique Gonzalez-Billalabeitia, Juan Luis Marti-Ciriqian, Jose Gómez-Codina, Manuel Domine, Isabel Bover, Dolores Isla, Antonio Galan, Alfonso Gurrpide, Vicente Vicente, Rafael Rosell, Mayte Monreal, Eduardo Rocha.

### ***Lymphoma and Plasma Cell Disorders***

**abstr 8062. Biweekly regimen of nonpegylated liposomal doxorubicin with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone plus rituximab (R-COMP-14) as primary treatment for diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Long-term follow-up of a phase II study.**

Author(s): Joaquin Herrero, Jose Gómez-Codina, Mariano Provencio, Antonio Rueda, Pilar Sabin, Marta Llanos, Francisco Lobo, David Vicente, Francisco Ramon Garcia Arroyo.

### ***Melanoma/Skin Cancers***

**abstr 8572. Use of Cobas 4800 BRAF mutation test for the analysis of BRAF V600 mutations in cytological samples (CS) from metastatic melanoma (MM).**

Author(s): Salvador Martin-Algarra, Tania Labiano, Jose Ignacio Echeveste, Nerea Gomez, Myriam Montañana, Mercedes Aguirre, Maria Eugenia Echarri, Miguel F. Sanmamed, Alfonso Gurrpide, Jose Luis Perez-Gracia, Miguel A. Idoate, Maria D. Lozano.

### ***Patient and Survivor Care***

**abstr 9073. Genetic polymorphisms of SCNA9 as predictive markers of oxaliplatin-induced neuropathy.**

Author(s): Maria Sereno, Gerardo Gutierrez-Gutierrez, Cristina Rodriguez-Antona, Lara Sanchez, Cesar Gómez Lopez, Miriam Lopez Gomez, Francisco Zambrana Tevar, Maria Merino, Ambrosio Miralles, Enrique Casado.



## ***Sarcomas and GIST***

### **abstr 10052. Phase II study of neoadjuvant high-dose ifosfamide with concurrent radiotherapy followed by surgical resection in high-risk soft tissue sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) study.**

Author(s): Xavier Garcia del Muro, Antonio Lopez-Pousa, Maria Jose Flor, Andrés Redondo, Josefina Cruz Jurado, Raquel Andres, Antonio Casado, Joaquin Fra, Jose A. Lopez-Martin, Juan Maurel, Claudia María Valverde, Oscar Gallego, Jose Antonio Narvaez, Silvia Bague, Xavier Sanjuan, Juan M Vinyals.

### **abstr 10079. Relationship of CUL4A gene underexpression and prognosis in localized high-risk soft tissue sarcoma (STS) patients of limbs or trunk wall.**

Author(s): Javier Martin Broto, Antonio Lopez-Pousa, Rafael Ramos, Alessandro Gronchi, Paolo Giovanni Casali, Antonio Gutierrez, Piero Picci, Stefano Ferrari, Josefina Cruz, Pablo Luna Fra, Antonio Casado, Ricardo Cubedo, Roberto Lasso, Andres Poveda, Ana De Juan, Carmen Balana, Silvia Calabuig, Antonia Obrador, Jose Antonio Lopez-Guerrero.

### **abstr 10082. Multimodality treatment of pediatric and adult patients with Ewing sarcoma: A single-institution experience.**

Author(s): David Lorente, Robert Diaz, Barbara Torres, Adela Cañete, Jorge Aparicio, Alejandra Gimenez, Encarni Reche, Esteban Rodrigo, Amparo Verdeguer, Joaquin Montalar.

## ***Tumor biology***

### **abstr 10534. Molecular characterization of circulating tumor cells in human metastatic colorectal cancer.**

Author(s): Jorge Barbazan, Lorena Alonso-Alconada, Laura Muinelo-Romay, Maria Vieito, Alicia Abalo, Marta Alonso-Nocelo, Sonia Candamio, Francisca Vazquez, Yolanda Vidal, Beatriz Fernandez, Ihab Abdulkader, Maria de los Angeles Casares, Antonio Gomez-Tato, Miguel Abal, Rafael Lopez.

### **abstr 10546. Evaluation of CYP3A5, VEGF-a, and VEGFR2 polymorphisms as markers of sunitinib toxicity.**

Author(s): Cristina Rodriguez de Antona, Enrique Grande Pulido, Lj Leandro-Garcia, Jorge Barriuso, Jaume Capdevila, Paula Jimenez, Beatriz Castelo, Daniel E. Castellano, Federico Longo, Jesus Garcia-Donas.

### **abstr 10547. Pharmacogenetic predictors of adverse events in stage II-III colon cancer (CC) patients treated with oxaliplatin and fluoropyrimidines-based adjuvant chemotherapy (CT): A GEMCAD study.**

Author(s): Ana Custodio, Juan Moreno, Jorge Aparicio, Javier Gallego Plazas, Carlos Fernandez-Martos, Ricardo Yaya, Ana M Calatrava, Juan Maurel, Emilio Burgos, Eva Tejerina, Jorge Barriuso, Victor Moreno, Virginia Martinez Marín, Javier De Castro, Angela Lamarca, Pablo Lapunzina, Rosario Madero, Paloma Cejas, Jaime Feliu.

### **abstr 10555. Topoisomerase II alpha gene status, HER2, and microtubule-associated protein tau as predictors of pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy.**

Author(s): Agust Barnadas, Ariadna Tibau Martorell, Laura Lopez Vilaro, Daniel Escuin, M Carmen Alonso, Belen Ojeda, Teresa Ramon y Cajal, M Josefa Fuentes, Jose Ignacio Perez Garcia, Barbara Garcia Valdecasas, Montserrat Clotet, M Sofia Torrubia, Ignasi Gich, Enrique Lerma.

### **abstr 10594. Prognostic value of “angiogenic” risk score in early-stage NSCLC.**

Author(s): Elena Sanmartin, Eloisa Jantus-Lewintre, Rafael Sirera, Jose Javier Sanchez, Marta Usó, Sandra Gallach, Ana Blasco, Cristina Hernando, Nieves Martinez, Santiago Figueroa, Christian Diego Rolfo, Ricardo Guijarro, Miguel Martorell, Carlos Camps.

### **abstr 10595. Activation of angiogenic pathway in the prediction of pathologic response to bevacizumab-based neoadjuvant therapy in breast cancer.**

Author(s): Jose Manuel Lopez-Vega, Elena Galve Calvo, Arrate Plazaola, Serafin Morales, Blanca Hernando, Rosa Maria Sanchez Gomez, Isabel Alvarez, Antonio Anton, Jose J. Illarramendi, Ana De Juan, Purificación Martínez, Ainhara Lahuerta, Antonio Llombart Cussac, Maria Garcia Gonzalez, Juan Lao, Valentina Boni, Teresa Puertolas, Stefan Sherer, Luis Sabariz, Jesus Garcia-Foncillas.

### **abstr 10596. Retrospective EGFR mutation testing of clinical specimens from the EURTAC trial of erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) using a novel allele-specific PCR (AS-PCR) assay.**

Author(s): Susana Benlloch, Miquel Taron, Maria Luisa Botero, Jordi Bertran-Alamillo, Clara Mayo, Ana Gimenez Capitan, Itziar de Aguirre, Cristina Queralt, Jose Luis Ramirez, Rafael Rosell, Barbara Klughammer, Mariette Schlegel, David Chen, Walter Bordogna, Ju Ruey-Jiuan Lee, Barbara Kovach, Patrick O'Donnell, Lin Wu, H. Jeffrey Lawrence.

### **abstr 10608. Study of the usefulness of angiotensin type 1 receptor (AGTR1) as a possible response predictor in patients with metastatic breast cancer (mBC) subjected to chemotherapy and treatment with bevacizumab (AVALUZ Study).**

Author(s): Juan De la Haba- Rodriguez, Javier Salvador Bofill, Manuel Codes, Eva M. Ciruelos, Ana Jaen, Antonio Galan, Miquel Gil, M. Jose Serrano, Jose Manuel Baena, Maria Jose Villanueva Silva, Encarnacion Gonzalez, Adolfo Murias, Ana Miguel, Helena Garcia, Juan L. Bayo, Pedro Sánchez-Rovira.

**abstr 10616. Role of proliferation in response to neoadjuvant chemotherapy in GEICAM/2006-03 and GEICAM/2006-14 breast cancer patients.**

Author(s): E. Alba, Joan Albanell, Jose Ignacio Chacon Lopez-Muniz, Lourdes Calvo, Juan De la Haba- Rodriguez, Pedro Sanchez Rovira, Arrate Plazaola, Agust Barnadas, Miguel Angel Seguí-Palmer, Angels Arcusa Lanza, Manuel Ramos Vazquez, Federico Rojo, Octavio Burgues, Bella Pajares, Begoña Bermejo, Alfonso Sanchez-Muñoz, Maria Isabel Casas, Rosalia Caballero, Eva Maria Carrasco, Ana Lluch.

## 6. Abstracts Online

### **Breast Cancer**

**abstr e11006. Can Oncotype DX recurrence score (RS) be used in luminal A and luminal B breast cancer patients (pts) to predict the likely benefit of chemotherapy? A retrospective study in the Spanish population.**

Author(s): Laura García-Estevez, Ana C Contreras, Isabel Calvo, Maria Fernandez Abad, Juan J de la Cruz, Sofia Perea, Ana Suárez, Fernando López-Ríos, Manuel Hidalgo.

**abstr e11024. Evaluation of the prognostic value and phenotypic determinants of Bcl-2 expression in breast invasive carcinoma.**

Author(s): Maria Isabel Luengo, Elisa Garcia-Garre, Francisco Martinez-Diaz, Pilar de la Morena, Elena Garcia-Martinez, Patricia Castaño, Gines Luengo-Gil, Angeles Vicente, Guzman Ortuño-Pacheco, Vicente Vicente, Francisco Ayala.

**abstr e11028. Comparison of breast cancer subtypes detected by mammography screening and tumors diagnosed with palpable masses.**

Author(s): Cesar Gomez Raposo, Ines Suarez-Garcia, Miriam Lopez-Gomez, Isabel Esteban, Monica Andreu, Jose Lorenzo Vazquez Osorio, Maria Sereno, Francisco Zambrana Tevar, Maria Merino, Mar Carballo, Clara Garcia de Santiago, Javier Heras, Eva Pelayo, Purificacion Dominguez Franjo, Julio Alvarez Bernardi, Enrique Casado.

**abstr e11035. Invasive ductal breast cancer, tumor size, and its correlation between physical examination, imaging techniques, and pathological anatomy.**

Author(s): Ana Lopez-Gonzalez, Patricia Ibeas, Maria Soledad Carmona, Elisabeth Rivero, Roberto Lopez, Miriam Huelves, Bernard Gaston Doger de Speville, Blanca Cantos, Miguel Angel Pastrana, Mariano Provencio.

**abstr e11074. Observational cross-sectional study to evaluate the prognostic factors influencing the selection of bevacizumab combined with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer in routine clinical practice. ONCOSUR-AVALOX study.**

Author(s): Luis Manso, Ramon Perez-Carrion, Jose Ignacio Chacon Lopez-Muniz, Andres Garcia Palomo, Elena Galve Calvo, Rosa M. Llorente, Javier Cassinello, Gustavo Catalan, Cristina Llorca, Maria Dolores Torregrosa, Inaki Alvarez, Isabel Gallegos Sancho, Esperanza Blanco, Mauro Oruezabal, Xabier Mielgo Rubio, Maria Jose Garcia Lopez, Blanca Hernando, Santos Enrech, Miguel Angel Lara, Hernan Cortes-Funes.

**abstr e11075. Prognostic analysis according to the expression of hormone receptors in HER2-positive breast cancer.**

Author(s): Inmaculada Gallego Jimenez, David Morales Pancorbo, Jose Fuentes Pradera, Javier Salvador, Juan L. Bayo, Reyes Bernabé, Maria Rodriguez de la Borbolla, Eva Fernandez Parra, Amelia Lopez Ladron.

**abstr e11081. Cross-sectional observational study to describe the clinicopathological and biological characteristics and the management of patients with HER2+ metastatic breast cancer who experienced complete or partial remission or disease stabilization during at least 3 years: LongHer study.**

Author(s): Pilar Zamora, Juan Angel Fresno-Vara, Angelo Gámez-Pozo, Ramon Perez-Carrion, Luis Manso, Carmen Crespo Massieu, Cesar Mendiola, Isabel Alvarez, Mireia Margeli Vila, Juan Lucas Bayo Calero, Xavier Gonzalez, Ana Santaballa, Eva Maria Ciruelos Gil, Ruth Afonso Gomez, Juan Lao Romera, Gustavo Catalan, Jose Valero Alvarez Gallego, Jose Miramon Lopez, Francisco Javier Salvador Bofill, Manuel Ruiz Borrego.

**abstr e11517. Relationship between positive sentinel node (SN) and micrometastases (mMTS) or isolated tumor cells (ITC) with breast tumor pathological features.**

Author(s): Isabel Calvo, Ana Suárez, Francisco Jose Perez, Maria Fernandez Abad, Jose M Cardenas, Lina García, Paloma Alonso, Cristina Miro, Paloma Quevedo, Manuela Parras, Cristina Marquez, Mercedes Herrero, Paula Buelga, Isabel Rodriguez, Jesika Skaarup, Maria F Chereguini, Manuel Marcos, Ana Cecilia Contreras, Manuel Hidalgo, Laura García-Estevez.

**abstr e11523. Retrospective analysis of the use of GCSF and its impact on dose-response effect for anthracycline plus taxane-based schedules in early breast cancer.**

Author(s): Begona Bermejo, Jose Alejandro Perez-Fidalgo, Isabel Chirivella, Isabel Catoira, Patricia Martinez, Estela Contel, Ana Lluch.

**abstr e11525. Bevacizumab plus chemotherapy in the treatment of metastatic breast cancer: Hospital of Cruces experience.**

Author(s): Josefa Ferreira, Abigail Ruiz de Lobera, Aintzane Sancho, Sergio Carrera, Ines Marrodan, Itziar Rubio, Eluska Iruarizaga, Eider Azkona, Alberto Munoz Llarena, Guillermo Lopez-Vivanco.

**abstr e11527. Prognostic value of Bcl-2 in breast cancer.**

Author(s): Patricia Ibeas, Ana Lopez-Gonzalez, Bernard Gaston Doger de Speville, Miriam Huelves, Roberto Lopez, Elena Almagro, Magda Palka, Andrea Ruiz-Valdepeñas, David Perez Callejo, Mariano Provencio.

**abstr e11535. AVALUZ study: First line with bevacizumab in combination with paclitaxel (P) and gemcitabine (G) in patients with HER2-negative or recurrent mBC: OS analysis.**

Author(s): Javier Salvador, Eva M. Ciruelos, Manuel Codes, Ana Jaen, Miquel Gil, Antonio Galan, Adolfo Murias, Carlos Jara-Sanchez, Juan De la Haba- Rodriguez, Jose Manuel Baena, Maria Jose Villanueva Silva, Juan L. Bayo, Isabel Blancas, Encarnacion Gonzalez, Diego Perez, Jose Ramón Mel, Luis Manso.

**abstr e11545. Efficacy and safety of weekly oral vinorelbine (NVBO) as single agent in first- or second-line metastatic breast cancer (MBC).**

Author(s): Serafin Morales, Isabel Blancas, Maria Luisa Gonzalez, Agust Barnadas, Nieves Diaz, Sonia Servitja, Sonia del Barco, Mireia Margeli, Iciar Garcia Carbonero, Ruth Alvarez, Maria Helena Lopez de Ceballos, Francisco Javier Perez, Antonio Llombart Chusca.

### ***Epidemiology***

**abstr e12000. Population survey to assess the knowledge of smoking habit and its consequences on women (w) in Spain.**

Author(s): Margarita Majem, Angel Artal, Javier De Castro, Enriqueta Felip, Pilar Garrido Lopez, Dolores Isla, Juan Ramon Bujosa, Rosana Cajal, Nuria Vinolas.

**abstr e12012. Menstrual status and lung cancer in female patients from the Spanish WORLD07 database.**

Author(s): Blanca Cantos, Margarita Majem, Pilar Garrido López, Nuria Vinolas, Dolores Isla, M. Rosario Garcia-Campelo, Silvia Catot, Pilar Lianes, Angel Artal, Isabel Bover, Josefa Terrasa, Ana Blasco, Christian Diego Rolfo, Javier De Castro, Jose-Luis Gonzalez-Larriba, Martin Lazaro Quintela, Angel Izquierdo, Sergio Vazquez Estévez, Salvador Figueroa, Enriqueta Felip.

**abstr e12015. Malignancies and lung transplantation.**

Author(s): David Perez Callejo, Elena Almagro, Bernard Gaston Doger de Speville, Miriam Huelves, Patricia Ibeas, Ana Lopez-Gonzalez, Magda Palka, Andrea Ruiz-Valdepeñas, Raphael Mohr, MariCruz Carreño, Rosalia Laporta, Mariano Provencio.

### ***Immunotherapy and biological therapy***

**abstr e13085. Phase I trial in advanced refractory solid tumors of the new drug first-in-class PDM08.**

Author(s): Jorge Barriuso, Victor Moreno, Monica Coronado, Ignacio Galicia, Irene Soria, Javier de Castro, Cristobal Belda-Iniesta, Virginia Martinez Marín, Ana Custodio, Andres Redondo, Angela Lamarca, Nadia Hindi, Jose Luis Subiza, Jesus Frias, Jaime Feliu, Antonio Carcas.

### ***DNA repair and apoptosis***

**abstr e13540. Single nucleotide polymorphisms analysis of BRAC and ERCC1 as predictor of recurrence after chemotherapy for cervical cancer patients.**

Author(s): Luis Roberto Félix, Verónica Pereira, Mariano Monzo, Carmen Munoz, Pere Fuste, Pedro Gascon, A. Torrents, Laura Vidal Boixader.

### ***Colorrectal cancer***

**abstr e14041. Incidence and patterns of phospho insulin growth factor receptor-1 (pIGF-1R) and matrilysin (MMP7) expression in metastatic colorectal cancer (mCRC), and correlation with KRAS status: A prospective evaluation in the PULSE trial—A GEMCAD study.**

Author(s): Vicente Alonso, Carlos Fernandez-Martos, Marta Martin, Antonieta Salud, Jose Carlos Mendez, Carles Pericay, Hermini Manzano, Javier Gallego, Carlos Horndler, Isidro Machado, Maria Tobeña, Xabier Garcia-Albeniz, Michele Rubini, Pedro Jares, Miriam Cuatrecasas, Joan Maurel.



**abstr e14052. Use of leucine-rich and immunoglobulin-like domains germ-line polymorphisms to predict clinical outcome in metastatic colorectal cancer.**

Author(s): David Páez, Melissa Janae Labonte, Laia Paré, Dongyun Yang, Pierre Oliver Bohanes, Armin Gerger, Wu Zhang, Leonor Benhaim, Yan Ning, Takeru Wakatsuki, Fotios Loupakis, Heinz-Josef Lenz.

**abstr e14057. Association between a specific miRNA signature and pathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) in locally advanced rectal cancer (LARC) patients.**

Author(s): Eva Bandres, Fernando Arias, David Guerrero, Ines Lopez, Marisol Gonzalez-Huarriz, Maria Luisa Gomez Dorronsoro, Marta Montes, Francisco Monzon, Natalia Torrea, Pedro Armendariz, Enrique Balen, Antonio Viudez, Gemma Asin, Victor Chicata, Irene Hernandez, Clara Eito, Jesus Garcia-Foncillas.

**abstr e14058. Prognostic value of KRAS in terms of efficacy and safety of bevacizumab as neoadjuvant or conversion treatment in patients with colorectal liver metastasis.**

Author(s): Pilar Garcia Alfonso, Andrés Jesús Muñoz Martin, Sonsoles Alvarez, M. Carmen Riesco, Montse Blanco Codecido, Ana Belen Ruperez Blanco, Sara Custodio Cabello, Gonzalo Tapia, Rebeca Mondejar Solís, Miguel Martin.

**abstr e14093. Cost-effectiveness analysis of cetuximab and panitumumab as first-line metastatic colorectal cancer therapies in Spain.**

Author(s): Victor Moreno, Brezo Martinez-Amores, Jorge Barriuso, Laura Mezquita, Inmaculada Ibañez de Cáceres, Angel Ayuso Sacido, Jose Maria Peña, Rosario Perona, Cristobal Belda-Iniesta.

**abstr e14115. Role of estrogen receptor- $\beta$  as prognostic factor in colorectal cancer.**

Author(s): Lorenzo Alonso, Elisabeth Pérez-Ruiz, L. Perez-Villa, Isabel Sevilla, Esperanza Torres, V. de Luque, Martina Alvarez, Luis Vicioso, E. Alba.

**abstr e14120. Retrospective analysis of pathological response in colorectal cancer liver metastases following treatment with bevacizumab: Updated findings.**

Author(s): Ruth Vera, Joan Figueras, Marisa Gomez Dorronsoro, Santiago Lopez Ben, Antonio Viudez, Bernardo Queralt, Irene Hernandez, Jordi Soriano, Cruz Zazpe, Rosa Maria Ortiz Duran.

**abstr e14144. Year-to-year impact budget analysis of biologic therapies for first-line metastatic colorectal cancer (mCRC) therapy in Spain.**

Author(s): Brezo Martinez-Amores, Laura Mezquita, Inmaculada Ibañez de Cáceres, Angel Ayuso Sacido, Jose Maria Peña, Rosario Perona, Cristobal Belda-Iniesta.

**abstr e14521. F-box and WD repeat domain-containing 7 (FBXW7) mRNA and outcome in biliary tract cancer.**

Author(s): Gerardo F. Arroyo, Diego Kaen, Alejandro Salvatierra, Sandra Viviana Rojo, Ruben Dario Kowalyszyn, Marcos Ortiz, Marcela Carballido, Luis Alberto Kaen, Juan Jose Zarba, Enrique Luis Roca, Carlota Costa, Miguel Angel Molina-Vila, Jordi Bertran-Alamillo, Clara Mayo, Ana Gimenez Capitan, Jose Javier Sanchez, Susana Benlloch, Antoinette Lemoine, Miquel Taron, Rafael Rosell.

**abstr e14552. MEK/ERK pathway characterization and its prognostic implication in gastric cancer (GC).**

Author(s): Marta Martin-Richard, Ariadna Tibau, Malena Ferre, Mireia Castillo-Martin, Anna Colomer, Nadine Erill, Francesc Sancho, Ignasi Gich, Agust Barnadas.

**abstr e14589. Correlation between classical prognostic factors and overexpression of HER2 and HER3 in localized gastric cancer.**

Author(s): Jose Alejandro Perez-Fidalgo, Noelia Tarazona, Samuel Navarro, Fernando Lopez-Mozos, Roberto Marti, Susana Rosello Keranen, Desamparados Roda Perez, Cristina Mongort, Andres Cervantes-Ruiperez.

**abstr e14595. Serum levels of macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC1) and matrix metalloproteinase-7 (MMP7) as diagnostic and prognostic markers in gastric cancer (GC) patients (pts).**

Author(s): Manuel Valladares-Ayerbes, Nuria Tarrío, Moisés Blanco-Calvo, Mar Haz-Conde, Isabel Santamarina Cainzos, Vanessa Medina Villaamil, Teresa Rodríguez-Rigueiro, Angelica Figueroa, Margarita Reboredo, Luis Antón-Aparicio.

**abstr e14671. Evaluation of safety and efficacy of somatuline autogel in combination with molecular targeted therapies (MTT) in patients with neuroendocrine tumors (NETs): Data from one Spanish cohort.**

Author(s): Jaume Capdevila, Isabel Sevilla, Vicente Alonso, Luis Anton Aparicio, Paula Jimenez, Enrique Grande, Juan J Reina, Jose Luis Manzano, Juan Domingo Alonso-Guadalajara, Pilar Garcia Alfonso.

## **Genitourinary cancer**

### **abstr e15033. Retrospective analysis of 132 patients with stage I seminoma: Observation versus adjuvant radiation or chemotherapy in a single institution.**

Author(s): Estela Vega, Almudena Cascales, Guillermo De Velasco, Maria Angeles Cabeza Rodriguez, Lucia Parrilla, Maria Colmenero, Ray Manneh, Rafael D'Ambrosi, Tomas Pascual, Sofia Rodriguez Garcia, Natalia Valdiviezo, Silvia Gomez Ordonez, Miriam Dorta, Sandra Guardado, Adela Bartolome, Carmen Lechuga, Jose Fermin Perez Regadera, Eduardo Lanzos Gonzalez, Hernan Cortes-Funes.

### **abstr e15067. Long-term progression-free survival (PFS) in patients under sunitinib treatment: A SOG\_GU experience.**

Author(s): Francisco Javier Afonso, Ovidio Fernández Calvo, Emilio Esteban, Elena Fernández Gabriel, Sergio Vazquez-Estevez, Urbano Anido, Martin Lázaro Quintela, Lucía Santomé, Manuel Ramos Vazquez, Begoña Campos Balea, Luis Leon Mateos, Jose-luis Firvida, Luis Anton Aparicio.

### **abstr e15076. Expression of Notch family members in stage IV renal cell carcinoma tumors: Notch1 as medium-risk prognosis factor.**

Author(s): Luis M. Antón Aparicio, Vanessa Medina Villaamil, Guadalupe Aparicio Gallego, Maria Quindós Varela, Sergio Vazquez-Estevez, Luis Leon Mateos, Francisco J. Afonso Afonso, Jose Luis Firvida Perez, Manuel Ramos Vazquez, Ovidio Fernández Calvo, Lucía Santomé, Martin Lázaro Quintela, Isabel Santamarina Cainzos, Urbano Anido.

### **abstr e15077. Analysis of the expression of Wnt signaling ligands in metastatic renal cell carcinomas tissue samples.**

Author(s): Urbano Anido, Vanessa Medina Villaamil, Guadalupe Aparicio Gallego, Maria Quindós Varela, Sergio Vazquez-Estevez, Luis Leon Mateos, Francisco J. Afonso Afonso, Manuel Ramos Vazquez, Jose Luis Firvida Perez, Lucía Santomé, Ovidio Fernández Calvo, Martin Lázaro Quintela, Isabel Santamarina Cainzos, Luis M. Antón Aparicio.

### **abstr e15079. Molecular expression profiling and pathway analysis in human renal cell carcinoma.**

Author(s): Vanessa Medina Villaamil, Urbano Anido, Guadalupe Aparicio Gallego, Maria Quindós Varela, Isabel Santamarina Cainzos, Manuel Valladares Ayerbes, Luis M. Antón Aparicio.

### **abstr e15094. VEGF-VEGFR pathway and its activation in renal cell carcinoma: Role in sunitinib response.**

Author(s): Gustavo Rubio, Victoria Casado, Ana Leon, Manuel Domine, Sandra Zazo, Francisco Lobo, Yann Izarzugaza, Juan Luis Arranz, Jose Ignacio Martin-Valades, Gloria Serrano, Cristina Carames, Juan Madoz, Raul Rincon, Carmen Canadas, Nuria Perez-Gonzalez, Maria Jesus Fernandez-Acene-ro, Sharon Cordova, Angel Campos, Federico Rojo, Jesus Garcia-Foncillas.

### **abstr e15144. Clinical experience with oral vinorelbine (NVBO) plus prednisone as first- or second-line chemotherapy of metastatic hormone-refractory prostate cancer (HRPC).**

Author(s): Jose Manuel Cervera Grau, Miguel Beltran, Iciar Garcia Carbonero, Regina Girones, Aranzazu Gonzalez del Alba, Veronica Calderero, Maria Luisa Gonzalez, Montserrat Domenech, Nieves Diaz, Paula Jimenez, Oscar Juan Vidal, Alberto Saenz, Francisco Javier Perez.

### **abstr e15149. Cabazitaxel in patients with advanced CRPC after docetaxel failure: Results of expanded program access (EAP) in Spain: Safety and efficacy.**

Author(s): Guillermo De Velasco, Luis Anton Aparicio, Emilio Esteban, Quionia Perez, Alfredo Sanchez-Hernandez, Begoña Pérez-Valderrama, Norberto Batista, Juan Sepulveda, Daniel E. Castellano.

### **abstr e15159. Testosterone levels as a prognostic factor for survival in patients with castrate-resistant prostate cancer (CRPC).**

Author(s): Alfonso Gomez de Liaño, José Pablo Maroto, Cristina Martin Lorente, Elena Cillan, Ismael Macias, Agostina Stradella, Ivana Sullivan, Paola Murata, Cristina Arqueros, Georgia Anguera, Dhiossett Condori, Agust Barnadas.

## **Gynecologic cancer**

### **abstr e15552. Neoadjuvant chemotherapy without a fixed number of cycles in advanced ovarian cancer not candidates for optimal primary surgery.**

Author(s): Cesar Mendiola, Ray Manneh, Tomas Pascual, Guillermo De Velasco, Estela Vega, Luis Manso, Ismael Ghanem, Eva M. Ciruelos, J, Seoane, Hernan Cortes-Funes.

### **abstr e15575. Angiogenesis biomarker study of a phase II trial of pazopanib (P) in recurrent or persistent ovarian (EOC), peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC): A Spanish Ovarian Cancer Group (GEICO) study.**

Author(s): Jose Antonio Lopez-Guerrero, Ana Oaknin, Antonio González-Martín, Yolanda García, Silvia Catot, Cristina Caballero, Jesus Garcia-Donas, Isabel Bover, Ana Santaballa, Eva Guerra Alia, Beatriz Pardo, Laura Vidal Boixader, Raul Marquez, Víctor Freixinos, Ignacio Romero, Amparo Ruiz-Sauri, Andres Poveda.

**Head and neck**

**abstr e16000. Intraarterial high-dose cisplatin (IAHDP) as a part of the treatment of relapsed or locally advanced tumors of the head and neck (H&N): A feasibility study.**

Author(s): Manuel Sureda Gonzalez, Antonio Moreno, Joseba Rebollo, A. Brugarolas, Rosa Cañon, Ignacio Azinovic, Aurora Crespo.

**abstr e16025. Phase II study: Docetaxel-cisplatin and pro drug tegafur (TPF) as neoadjuvant treatment in advanced patients with head and neck cancer (HNC): Results and correlation between tandem magnesium/creatinine and toxicity.**

Author(s): Manuel Santos Ortega, Gaspar Esquerdo, Jose Manuel Cervera Grau, Enrique Barrajon, Silvia Rodriguez Villalva, Marina De Piaggio, Rafael Peiro, Rita De Sanctis, Macarena Paz Espinoza Venegas.

**abstr e16029. Retrospective analysis of the use of cetuximab (CTX) and paclitaxel (PTX) combination in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN).**

Author(s): Ainara Soria Rivas, Mercedes Rodriguez Garrote, Maria Eugenia Olmedo Garcia, Maria López, Pilar Garrido López, Alfredo Carrato.

**abstr e16037. Functional organ preservation in larynx cancer: Correlation with baseline clinical and pathological features.**

Author(s): Maria Jose de Miguel Luken, Elena Diaz Pena, Manuel Chaves-Conde, Veronica de Miguel Luken, David Chinchon Espino, Amancio Carnero Moya, Jeronimo Pachon Ibanez, Alicia Menoyo Bueno, Luis Paz-Ares.

**Lung Cancer**

**abstr e17503. Mediastinal lymph node staging in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with F18-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT).**

Author(s): Miriam Mendez, Constanza Maximiano, Miriam Huelves, Bernard Gaston Doger de Speville, Patricia Ibeas, Andrea Ruiz-Valdepeñas, Magda Palka, Gema Diaz, David Gomez, Mariano Provencio.

**abstr e17515. Hybrid scheme with carboplatin and etoposide intravenous (iv) and oral in patients with small cell lung cancer: Should we treat in a different way based on the age?**

Author(s): Andrea Ruiz-Valdepeñas, Magda Palka, Patricia Ibeas, Bernard Gaston Doger de Speville, Elena Almagro, David Perez Callejo, Miriam Huelves, Ana Lopez-Gonzalez, Constanza Maximiano, Miriam Mendez, Gema Nuevo, Mariano Provencio-Pulla.

**abstr e17545. A phase II study of cisplatin (CDDP) and oral vinorelbine (NVBO) concomitantly with radiotherapy (RT) in locally advanced (LA) non-small cell lung cancer (NSCLC) treatment: Interim analysis.**

Author(s): Oscar Juan Vidal, Sergio Vazquez-Estevez, Vicente Giner, Joaquin Casal Rubio, Jose-luis Firvida, Francisco Aparisi, José Muñoz-Langa, Jose Garcia Sanchez, Regina Girones, Francisco Javier Perez, Alfredo Sanchez-Hernandez.

**abstr e18011. Prospective study into the necessity of hemogram on day 8 in oral vinorelbine and cisplatin regimen.**

Author(s): Mariano Provencio, Antonio Sánchez, Manuel Domine, Angel Artal, Ramon Garcia-Gomez, Manuel Constenla, Jose Miguel Sanchez Torres, Javier Castro, Nuria Vinolas, Miriam Huelves, Javier Perez, Alfredo Sanchez-Hernandez.

**abstr e18015. Clinical profile and patterns of progression (PD) of patients (pts) with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) treated with first-line bevacizumab (B): AVVA study.**

Author(s): Javier De Castro, Manuel Domine, Jose Maria Garcia-Bueno, Salvador Saura, Ramon Garcia-Gomez, Maria Sereno, Oscar Juan, Eduardo Pujol, Belen Rubio, Manuel Cobo.

**abstr e18031. Bevacizumab (B), cisplatin (C), and pemetrexed (P) plus maintenance B in chemo-naïve patients (pts) with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC): A phase II study.**

Author(s): Guillermo Lopez-Vivanco, Sergio Carrera, Aintzane Sancho, Ines Marrodan, Eider Azcona, Eluska Iruarrizaga, Itziar Rubio, Alberto Muñoz, Jose Vicente Cardona.

**abstr e18040. Erlotinib as frontline treatment for elderly patients (p) with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC): GGCP044/09 study.**

Author(s): Jose Luis Firvida Perez, Sergio Vazquez Estevez, Joaquin Casal Rubio, Miguel Alonso Bermejo, Silvia Varela Ferreira, Maria Jose Villanueva Silva, Francisco J. Afonso Afonso, Martin Lazaro Quintela, Carmen Areses Manrique, Begona Campos Balea, Gerardo Huidobro Vence, Ovidio Fernandez Calvo, Elena Alvarez Gomez, Carlos Grande Ventura, Ana Fernandez Montes, Enrique Castro Gomez, Jose Manuel Mel Lorenzo.



**abstr e18044. Phase I dose-escalation study of oral vinorelbine (VRLO) plus pemetrexed (PEM) in patients (pts) with advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (NSCLC).**

Author(s): Marta Isabel Sierra, Raquel Losa, Maria Tresguerres, Eduardo Gutierrez Restrepo, Quionia Perez, Carlos Alvarez, Jose Pablo Berros, Noemi Villanueva, Jose Manuel Gracia, Emilio Esteban.

**abstr e18053. Quantification of circulating endothelial cells (CECs) as a predictor of response to chemotherapy with platinum and pemetrexed in patients with nonsquamous non-small cell lung carcinoma.**

Author(s): Alfredo Sanchez-Hernandez, Jose Garcia Sanchez, Remei Blanco, Sonia Maciá, Gaspar Esquerdo, Francisco Aparisi, Javier Garde, Silvia Catot, Jose Vidal, Francisco Garcia-Pinon, Oscar Juan.

**abstr e18055. Long-term survivors with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC) treated with first-line (1L) chemotherapy (CT) plus bevacizumab (B) and maintenance (mtc) B.**

Author(s): Javier de Castro, Dolores Isla, Jose Luis Gonzalez Larriba, Sergio Vazquez Estevez, Bartomeu Massuti, Jose Miguel Sanchez Torres, Manuel Domine, Antonio Calles, Jose Vicente Cardona, Pilar Garrido López.

**abstr e18069. KRAS mutations as predictive biomarker in patients with EGFR wild-type stage IV nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) recruited in a phase II clinical study with carboplatin-docetaxel-bevacizumab.**

Author(s): Manuel Domine, Yann Izarzugaza, Federico Rojo, Francisco Lobo, Maria Jesus Fernandez-Acenero, Victoria Casado, Gustavo Rubio, Juan Luis Arranz, Ana Leon, Jose Ignacio Martin-Valades, Gloria Serrano, Cristina Carames, Sharon Cordova, Juan Madoz, Sandra Zazo, Raul Rincon, Carmen Canadas, Angel Campos, Nuria Perez-Gonzalez, Jesus Garcia-Foncillas.

**abstr e18070. Sorafenib (SOR) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II study of patient progress after several lines of treatment.**

Author(s): Sergio Vazquez-Estevez, Silvia Varela, Begoña Campos, Elena Álvarez, Guillermo Quintero, Jose Ramón Mel.

**abstr e18106. Assessment of EGFR mutations in patients diagnosed of squamous non-small cell lung cancer (NSCLC).**

Author(s): Francisco Lobo, Manuel Domine, Federico Rojo, Yann Izarzugaza, Ana Leon, Victoria Casado, Maria Jesus Fernandez-Acenero, Gustavo Rubio, Jose Ignacio Martin-Valades, Juan Luis Arranz, Gloria Serrano, Cristina Carames, Sharon Cordova, Juan Madoz, Sandra Zazo, Raul Rincon, Carmen Canadas, Nuria Perez-Gonzalez, Angel Campos, Jesus Garcia-Foncillas.

**abstr e18114. Outcomes in Latin American NSCLC patients harboring wild-type or activating mutations of EGFR (CLICaP Registry).**

Author(s): Andres Felipe Cardona Zorrilla, Oscar Arrieta, Guillermo Federico Bramuglia, Alma Delia Campos-Parra, Henry Alberto Becerra Ramirez, Martin MARCELO Claudio, Eduardo Richardet, Silvia J Serrano, Pilar Archila, Rafael Rosell.

**abstr e18131. MCPH1 (BRIT1) and outcome to erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) harboring EGFR mutations.**

Author(s): M. Rosario Garcia-Campelo, Miquel Taron, Susana Benlloch, Jose Javier Sanchez, Carlota Costa, Ana Gimenez Capitan, Jordi Bertran-Alamillo, Clara Mayo, Miguel Angel Molina-Vila, Margarita Majem, Teresa Moran, Bartomeu Massuti, Carlos Camps, Dolores Isla, Manuel Cobo, Sara Cros, Laia Capdevila, Enric Carcereny Costa, Santiago Viteri Ramirez, Rafael Rosell.

**abstr e18137. High mRNA expression of LMO4, a BRCA1 downregulator, correlates with better prognosis in erlotinib-treated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with EGFR mutations.**

Author(s): Santiago Viteri Ramirez, Carlota Costa, Ana Gimenez Capitan, Susana Benlloch, Miquel Taron, Jose Javier Sanchez, Amaya Gasco, Alejandro Martinez-Bueno, Niki Karachaliou, Carlos Camps, Teresa Moran, Enric Carcereny Costa, Bartomeu Massuti, Felipe Cardenal, Rut Porta, Joaquim Bosch, Ramon Palmero, Cristina Buges, Rafael Rosell.

**abstr e18143. Association of p53 mutations with progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in EGFR-mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) treated with erlotinib.**

Author(s): Amaya Gasco, Miguel Angel Molina-Vila, Jordi Bertran-Alamillo, Clara Mayo, Carlota Costa, Ana Gimenez Capitan, Bartomeu Massuti, Carlos Camps, Enric Carcereny Costa, Santiago Viteri Ramirez, Alejandro Martinez-Bueno, Susana Benlloch, Laia Capdevila, Sara Cros, Rut Porta, Felipe Cardenal, Joaquim Bosch, Jose Javier Sanchez, Miquel Taron, Rafael Rosell.

**abstr e18146. GGCP041/09: A Galician study of second-line erlotinib in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer (nsNSCLC).**

Author(s): Sergio Vazquez Estevez, Maria Jose Villanueva Silva, Jose Luis Firvida Perez, Martin Lazaro Quintela, Silvia Varela Ferreiro, Gerardo Huidobro Vence, Ovidio Fernandez Calvo, Begona Campos Balea, Joaquin Casal Rubio, Carmen Areses Manrique.

**Lymphoma****abstr e18521. Central nervous system lymphoma: Prognostic factors.**

Author(s): Miriam Huelves, Isabel Millán, Blanca Cantos, Bernard Gaston Doger de Speville, Patricia Ibeas, Ana Lopez-Gonzalez, Miriam Mendez, Antonio Sánchez, Constanza Maximiano, Mariano Provencio.

**Supportive Care****abstr e19505. Retrospective study of febrile neutropenia.**

Author(s): Nieves Martinez Lago, Maria Vieito, Urbano Anido, Sonia Candamio, Rafael Lopez, Francisco J. Barón, Yolanda Vidal, Santiago Aguin Lozada, Marta Carmona Campos, Carmela Rodriguez Lopez, Luis Leon, Rafael Varela Ponte.

**abstr e19567. Assessment of the relationship between ECOG score and fentanyl pectin nasal spray acceptability scores for breakthrough pain in cancer.**

Author(s): Luis M. Torres, John D. Conroy, Ravi Tayi, Michael Sidney Perelman, Alastair D. Knight.

**abstr e19576. Thromboembolic events and bleeding in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab.**

Author(s): Ana Isabel Ferrer, Jose Luis Sanchez, Maria Carmen Rodriguez, Carmen Soriano, Luis Alberto Aliaga, Sandra Garcia Nieto, Maria Carmen Alonso, Antonio Fernandez.

**abstr e19590. Chemotherapy-induced changes in the physiologic reserve of elderly patients diagnosed with cancer.**

Author(s): MJ Molina-Garrido, Carmen Guillen-Ponce, MM Munoz-Sanchez, A. Olaverri Hernandez, Carolina Ortega Ruiperez, JA Santiago Crespo, Alfredo Carrato.

**abstr e19596. Would warning of osteonecrosis of the jaw (ONJ) have induced a change in the administration schedule of zoledronic acid (ZA)? A report from Toledo, Spain.**

Author(s): Ana Rosa Rubio Salvador, Jose Ignacio Chacon, Enriqueta Munoz Platon, Begona Martinez Carrasco, Nazaret Cordero Franco, Jose Manuel Martinez Sesmero, Laura Diaz Paniagua, Sonia Alonso Soler, Alberto San Juan del Moral, Lourdes Fernandez Franco, Carmen Esteban Esteban, Paloma Moya Gomez, Miguel Angel Cruz Mora.

**Sarcoma****abstr e20513. Efficacy and tolerability of trabectedin in heavily pretreated soft tissue sarcomas (STS).**

Author(s): Teresa Alonso, Pablo Gajate, Antonio Casado, Eduardo Raul Segura Gonzalez, Luis Ortega, Juan Luis Cebrian, Pablo Talavera, Jon Zugaza-goitia, Daniel Acosta, Eduardo Diaz-Rubio.

**Tumor Biology****abstr e21002. MicroRNAs and response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer.**

Author(s): Moisés Blanco-Calvo, Mar Haz-Conde, Teresa Rodríguez-Rigueiro, Angelica Figueroa, Margarita Reboredo, Vanessa Medina Villamil, Maria J Lorenzo-Patiño, Francisco Arnal, Luis Antón-Aparicio, Guillermo Alonso-Jaudenes Curbera, Manuel Valladares-Ayerbes.

**abstr e21021. Senescence, a new concept in pathologic response evaluation of rectal carcinomas (RC) after neoadjuvant treatment.**

Author(s): Claudia María Valverde, Miren Aizpura, Jaume Capdevila, Rafael Morales, Isaac Nuñez, Cristina Suarez, Stefania Landolfi, Ines de Torres, Joan Carles, Teresa Moline, Cleofe Romagosa.

**abstr e21035. Effect of zeb1 and zeb2 on pancreatic fibroblast-induced epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in pancreatic cancer.**

Author(s): Laura Visa, Esther Samper, Mariana Rickmann, Antonio Postigo, Esther Sanchez-Tillo, Laureano Fernandez-cruz, Josep Balsells, Joan Maurel, Xavier Molero, Eva Cristina Vaquero.

**abstr e21086. Surrogate role of kinetic of perioperative circulating cancer cells (CTCs) in patients with liver metastases (M) of colorectal cancer (CRC).**

Author(s): Lucia Teijeira, Antonio Viudez, Maria L Antelo, Antonio Tarifa, Cruz Zazpe, Javier Herrera, Irene Hernandez, Ruth Vera.

**abstr e21088. Value of circulating epithelial tumor cells and circulating endothelial cells (CTCs/CECs) in patients with HER2-negative recurrent or metastatic breast cancer treated with bevacizumab (B) in combination with paclitaxel (P) and gemcitabine (G) as first-line therapy (AVALUZ trial).**

Author(s): Manuel Codes, Luis Manso, Eva M. Ciruelos, Juan De la Haba- Rodriguez, Antonio Galan, Jose Manuel Baena, Ana Jaen, Miquel Gil, Adolfo Murias, Isabel Blancas, Encarnacion Gonzalez, Diego Perez, Juan L. Bayo, Jose Ramón Mel, Elena Garcia-Martinez, Ricardo Cubedo, Javier Salvador.

# Haciendo un poco de Historia...

## ...1972

Esta fotografía enviada por el Dr. Antonio Duque Amusco es una fotografía del Congreso de la SEQUIO en Madrid en abril de 1972. En el centro podemos ver al Dr. Enrique Stiefel Barba, director del Centro Regional de Cancerología de Sevilla, fundador y presidente de la Sociedad Andaluza de Cancerología (SAC). A su derecha, el Dr. Antonio Duque.

La otra instantánea corresponde al mismo Congreso. En la segunda fila comenzando por la izquierda se puede ver a los doctores Duque Amusco y Murillo Capitán.



En 2009 se inauguró esta Sección en donde queremos incluir fotografías históricas, conmemorativas o memorables relacionadas con la Oncología Médica de nuestro país y, por supuesto, con los socios de SEOM.

Desde estas páginas le invitamos a que nos envíe fotografías del pasado que tengan un especial interés. Las imágenes pueden ser enviadas tanto en formato digital como en papel a la sede de la Sociedad o directamente al mail [prensa@seom.org](mailto:prensa@seom.org)



# Noticias de Grupos Cooperativos



## Entrevista a los ganadores de las Becas TTCC de Formación en el Extranjero

El Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC), continuando con su iniciativa docente destinada a dar a jóvenes oncólogos en formación -o ya especialistas- la oportunidad de rotar por un periodo de dos meses en alguno de los Centros de prestigio mundial en el manejo e investigación de los tumores de el área de cabeza y cuello, convocó la segunda edición de las Becas TTCC. Estas Becas recayeron en los siguientes doctores.

- **David Lorente Estellés** (*H. Universitario La Fe de Valencia*): estancia de 2 meses en el Dana Farber Cancer Institute de Boston.
- **Inmaculada Gallego Jiménez** (*H. Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla*): estancia de 2 meses en el University of Chicago Medical Center.
- **Neus Basté Rollán** (*H. Universitario de Girona Doctor Josep Trueta*): estancia de 2 meses en el Institute Gustave Roussy de París.

Por el interés que han suscitado sus experiencias, a continuación se publica una entrevista con cada uno de ellos.



**David Lorente Estellés**

Nacido en Valencia en 1983, empezó la residencia de Oncología Médica en el Hospital La Fe de Valencia en 2008; actualmente está finalizando su 4º año. Estudió en la Universidad de Valencia, además del 5º año en la Universität zu Köln (Alemania) dentro del programa de Erasmus.

*¿Por qué son interesantes las rotaciones o estancias en el extranjero? ¿Qué le motivó a complementar su formación con esta experiencia?*

Considero que las estancias en el extranjero son importantes por varias razones. Desde el plano personal, tener la oportunidad de vivir en un país extranjero, como los EEUU en mi caso, te da la oportunidad de conocer personas con culturas, puntos de vista, gustos y tradiciones distintas, lo que nos hace crecer como personas. También el enfrentarnos a los problemas del día a día solos, sin el apoyo de familia y amigos puede hacernos aprender muchas cosas. Desde el punto de vista profesional, pienso que es muy importante conocer cómo se trabaja en otros lugares, especialmente en centros de alto nivel para poder valorar tanto lo que se hace bien como lo que no se hace tan bien en casa.

## David en Boston (USA)

Mi principal motivación era la experiencia de vivir en un país extranjero, además de conocer por dentro uno de los centros más avanzados del tratamiento del cáncer a nivel mundial.

*¿Es realmente necesario formarse en algún momento en el extranjero?*

Creo que es importante entrar en contacto con centros donde se trabaje de forma distinta al nuestro porque eso amplía la perspectiva y puede ayudar a adquirir una mayor autocrítica. Además esa experiencia puede ayudar a mejorar la labor en nuestros Servicios una vez de vuelta.

*¿Le sorprendió algo del ambiente científico-asistencial durante su estancia en aquel país?*

Es llamativo cómo la docencia se encuentra muy enfocada a la investigación básica y al conocimiento de la biología de los tumores. Además, me sorprendió cómo los profesionales se encuentran parcialmente liberados de la labor asistencial para dedicarse a la investigación, algo que es menos frecuente en mi hospital. Hay todo un equipo de enfermería especializada que facilita la labor, tanto asistencial como de investigación (research nurses) del médico. El hecho de tener una cantidad tan amplia de ensayos fase I y II a su disposición hace además que, una vez agotadas las opciones estándar de tratamiento se piense en la biología de los diferentes tumores para dar con opciones terapéuticas.

Por último, en un centro como el Dana Farber, la organización del servicio y la colaboración tan estrecha entre las diferentes especialidades (Oncología Médica, Radio-terapia, ORL) además del énfasis que se pone en el tratamiento de soporte es muy beneficioso para los pacientes.

*¿Cuándo empezó a pensar en realizar una estancia en el extranjero? ¿Dónde encontró la información sobre ello y qué le ayudó a decantarse por ésta en concreto?*

Desde el inicio de la residencia, cuando supe por los R3 y R4 de la posibilidad de realizar una estancia en el extranjero. Una de mis compañeras ya había realizado la misma estancia el año anterior, y fueron ella y mi tutor los que me animaron a intentar esta opción.



### *¿Algún trámite burocrático fue complicado?*

Tuve algún problema en el hospital para conseguir ver pacientes ingresados ya que se encuentran en otro Centro, algo que se solucionó sólo parcialmente.

### *¿Qué valora como más positivo de su estancia?*

Valoro la experiencia personal como lo más positivo. Tener la oportunidad de vivir así, en una ciudad como Boston durante dos meses es algo excepcional.

### *Tras su experiencia, ¿Qué cree que debería tener claro un residente senior o adjunto joven que se plantea realizar una estancia de este tipo?*

Es importante ser consciente de lo que significa ser un “observer”, ya que nosotros por lo general estamos acostumbrados a soportar una importante carga asistencial, y el rol durante la estancia es completamente distinto. El hecho de tener que estar en un segundo plano, simplemente observando, sin poder tomar decisiones puede ser frustrante al principio. Es importante saber lo que uno tiene interés por aprender, y “pelear” por que “nos lo enseñen”.

Además, es importante recordar que el comienzo, cuando se está en un país extranjero, sin amigos, puede ser duro. Después, todo va mejorando.

### *¿Cuál es su balance de esta experiencia?*

Mi balance es netamente positivo, tanto en lo personal como en lo profesional.

### *Diferencias entre el sistema español y el extranjero que haya conocido.*

La más llamativa en mi opinión es la diferencia de acceso al sistema de salud, lo que probablemente provoque un sesgo en el nivel sociocultural de los pacientes. No estamos acostumbrados a plantear que un tratamiento no pueda administrarse por el coste.

Es muy llamativo además el papel de la enfermería especializada (research nurses), que realiza una labor de apoyo del médico muy importante, mejora la asistencia y libera al especialista de mucha carga.

Es muy sorprendente cómo el manejo de la información sobre la enfermedad y los pronósticos son mucho más directos, y el paciente forma una parte mucho más activa en la toma de decisiones.

La importancia que se da a la investigación, equiparada a la labor asistencial es otra diferencia importante.

La relación de los residentes (fellows) con los adjuntos, y entre residentes sin embargo es más protocolaria y tal vez más fría que la que se encuentra normalmente en España.

### *¿Algún consejo final?*

Mi consejo es que cualquiera que tenga dudas sobre si realizar o no una estancia en el extranjero se decida a dar el paso. Como ya he mencionado, puede ser difícil al principio, pero lo que uno adquiere tanto en el plano personal como en el profesional compensa con creces las dificultades.







**Inmaculada Gallego Jiménez**

Nació en Nerva (Huelva) en 1984. Estudió Medicina en la Universidad de Sevilla (2002-2008). Actualmente es residente de 4º año de Oncología Médica del Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme donde se formó, en Sevilla. Ha realizado una estancia de dos meses en la Unidad de Tumores de Cabeza y Cuello en el University of Chicago Medical Center.

*¿Por qué son interesantes las rotaciones o estancias en el extranjero? ¿Qué le motivó a complementar su formación con esta experiencia?*

Pienso que la estancia en otros Centros permite conocer otras formas de trabajar y te aporta una perspectiva nueva. Supone conocer un sistema sanitario totalmente diferente al que existe en España y además permite establecer contacto personal con otros profesionales de tu misma especialidad. Es además una oportunidad única para iniciar nuevos protocolos y líneas de investigación. No sólo se crece en lo profesional, lo más importante es lo que estas experiencias te hacen crecer a nivel personal.

Suponía una experiencia nueva y una ocasión única para aprender, y la oportunidad me llegó con una beca

# Inmaculada en Chicago (USA)

nacional para formación en centros de referencia en el extranjero del Grupo Español de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC).

*¿Es realmente necesario formarse en algún momento en el extranjero?*

Creo que no es obligatorio, ni necesario para la formación MIR, pero supone una experiencia diferente y muy enriquecedora en todos los aspectos para el residente. Es cierto que es duro, sobretodo al principio, y que hay personas que no están dispuestas a realizar el sacrificio de estar lejos de la familia, pero al final merece mucho la pena.

*¿Le sorprendió algo del ambiente científico-asistencial durante su estancia en aquel país?*

Me pareció sorprendente el sistema de medicina privada de los EEUU y como esto condiciona la relación médico-paciente de una forma muy distinta a la que vivimos aquí. También fue muy interesante ver que la carga de trabajo es mucho menor que la que tenemos los oncólogos en España, lo que permite dedicar más tiempo a cada paciente. Existe un horario destinado específicamente a la formación y a la investigación, por lo que el nivel de las publicaciones es muy alto y no supone un sacrificio del tiempo libre del profesional.

*¿Cuándo empezó a pensar en realizar una estancia en el extranjero? ¿Dónde encontró la información sobre ello y qué le ayudó a decantarse por ésta en concreto?*

Realmente en mi Servicio teníamos la idea desde el principio de la residencia de completar la formación MIR en un Centro extranjero. Realizando mi rotatorio por Tumores de cabeza y cuello con mi tutor, José Fuentes, nos informamos a través de la SEOM de la beca que ofrecía el Grupo Español TTCC, nos pareció muy interesante y la solicitamos.

*¿Algún trámite burocrático fue complicado?*

Sí, todos los trámites burocráticos fueron largos y complicados. Para realizar una estancia en un hospital de EEUU, es necesario presentar multitud de documentos: título, an-



III► tecedentes penales, vacunas, cartas de recomendación, solvencia bancaria. Además de obtener el visado que se solicite en cada caso, con todos los documentos que se necesiten y entrevista personal en la Embajada de los EEUU en Madrid. Esta sin duda fue la peor parte de todo el proceso.

*¿Qué valora como más positivo de su estancia?*

Pues aparte de todos los conocimientos profesionales, de haber podido trabajar en ensayos clínicos fase I y II, y de ver tratamientos que sólo se desarrollan en el University of Chicago Medical Center, lo más positivo de esta estancia ha sido lo que he crecido a nivel personal, y por supuesto el poder trabajar con profesionales de prestigio a nivel mundial. No cambiaría nada.

*Tras su experiencia, ¿Qué cree que debería tener claro un residente senior o adjunto joven que se plantea realizar una estancia de este tipo?*

Que es una experiencia única que merece la pena vivir, a ser posible en un Centro extranjero. Es un sacrificio personal y familiar en muchas ocasiones, pero supone una magnífica oportunidad para ampliar la formación como oncólogos. Te enriquece a todos los niveles y modifica la forma de percibir y entender las cosas a la vuelta.

*¿Cuál es su balance de esta experiencia?*

Muy bueno. Es una experiencia increíble que recomiendo sin ninguna duda.

*Diferencias entre el sistema español y el extranjero que haya conocido.*

Principalmente el sistema de financiación. En España el acceso a la Sanidad es universal, mientras que en EEUU el acceso lo marca el disponer de un seguro sanitario y la capacidad económica del paciente. Como ya he comentado antes, me pareció muy interesante la idea de que existan horas laborales destinadas específicamente a la formación y a la investigación. Existía además un equipo amplio de enfermeras, personal de laboratorio y becarios destinados exclusivamente al desarrollo de ensayos clínicos, lo que permitía que el reclutamiento de pacientes y la obtención de resultados fuera importante.

*¿Algún consejo final?*

Una rotación de este tipo es muy interesante, y lo más importante es tener claro desde el principio cual es el objetivo de la estancia y sacarle el máximo rendimiento posible, además de establecer vínculos profesionales y personales.





**Neus Basté Rollán**

Nació en Barcelona el 31 de diciembre del 1984. Licenciada en Medicina en la Universitat de Barcelona del Hospital Clínic i Provincial (UB) durante la promoción 2002-2008. Empezó la residencia en mayo del 2009 en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta, siendo actualmente, residente de tercer año.

*¿Por qué son interesantes las rotaciones o estancias en el extranjero? ¿Qué le motivó a complementar su formación con esta experiencia?*

Resulta muy interesante cualquier rotación o estancia en el extranjero porque enriquece tanto en el ámbito profesional como personal. En el momento, disfrutas de cada oportunidad que se te brinda, pero realmente no eres consciente del resultado hasta que regresas. Estas experiencias te permiten conocer otra manera de trabajar y de manejarte en un nuevo ámbito hospitalario y en un idioma diferente al tuyo. Te ayuda a enfocar un problema de distintas maneras. No deja de ser un muy buen aprendizaje. Antes de empezar la residencia, tenía muy claro que quería hacer alguna rotación externa de mi centro de trabajo habitual, sin saber dónde ni cuándo. Fue uno de los requisitos básicos en el momento de escoger plaza.

Me motivó la idea de poder profundizar sobre un tipo de patología oncológica como son los tumores de cabeza y cuello en un Centro de referencia europeo, como es el Institut Gustave Roussy, con el fin de poder aplicar los conocimientos adquiridos en mi práctica clínica diaria.

*¿Es realmente necesario formarse en algún momento en el extranjero?*

Creo que el poder salir al extranjero es un buen complemento en nuestra formación como médico interno residente. El

# Neus en París (Francia)

hecho de poder formarse en el extranjero depende de varios factores: depende de los deseos de cada uno, de la necesidad de cada uno y, evidentemente, de la posibilidad de cada uno. Los tres premiados con la Beca del Grupo Español TTCC hemos sido muy afortunados dado que hemos recibido una remuneración económica muy generosa, permitiéndonos subsistir durante los dos meses de rotación en el extranjero. Aquellas personas que se autofinancian su rotación en el extranjero les supone un gasto considerable y, en ciertos casos, imposible de realizar dada su situación personal/familiar. Es por ello, que creo que formarse en el extranjero es muy interesante y muy enriquecedor, siempre y cuando se ajuste a las expectativas, posibilidades y necesidades de cada uno.

*¿Le sorprendió algo del ambiente científico-asistencial durante su estancia en aquel país?*

La verdad es que hay ciertos aspectos del ambiente científico-asistencial que difieren respecto al nuestro. Como por ejemplo, algo tan básico como la organización básica asistencial regida por el personal del secretariado permitiendo descargar volumen de trabajo de tipo administrativo al colectivo médico, agilizando el tiempo del personal médico y, disponiendo más tiempo para poder dedicarlo a sus pacientes. Cabe reseñar la facilidad de incluir pacientes en ensayos clínicos en pacientes con tumores de cabeza y cuello, tanto en el ámbito quirúrgico, como en el ámbito de oncología radioterapia o médica. La inclusión dentro de ensayos se decidía en el mismo comité multidisciplinar formado por cirujanos, radiólogos y oncólogos radioterapeutas, todos ellos bien conocedores de todos los ensayos clínicos en marcha en el centro.

El nivel cultural de la gran mayoría de pacientes que acudían a dicho centro es alto. Muchos de ellos habían realizado alguna búsqueda bibliográfica por cuenta propia, siendo buenos conocedores sobre su patología médica, su pronóstico y las posibilidades de tratamiento actual. Muchos de ellos consultaban como segundas opiniones por el hecho de ser un centro oncológico referente a nivel de Francia y Europa.

*¿Cuándo empezó a pensar en realizar una estancia en el extranjero? ¿Dónde encontró la información sobre ello y qué le ayudó a decantarse por ésta en concreto?*

Desde que empecé la residencia ya tenía en mente realizar una estancia en el extranjero. Mi idea inicial era dedicarla durante





► mis últimos dos meses de residencia. Tuve conocimiento de la estancia en el extranjero a través de mi médico adjunto, responsable de la patología de tumores de cabeza y cuello, quién me informó sobre la existencia de la Beca que ofrecía el Grupo Español TTCC con la posibilidad de rotar en el extranjero.

### *¿Algún trámite burocrático fue complicado?*

La verdad es que no hubo ningún trámite que me resultará complicado. Lo único es que, desde que me enteré de la convocatoria de la beca hasta la fecha límite de entrega de documentación, dispuse de muy poco tiempo, pero el necesario para entregarlo a tiempo. Ante cualquier duda o problema, siempre he tenido fácil acceso a la secretaria del Grupo Español de TTCC, Lola de Areba, quién me resolvió sin ningún problema cualquier incidencia. Antes de emprender el viaje, todo había estado organizado previamente: contacto con el centro aceptador, carta de aceptación, persona de contacto en dicho centro. La verdad es que todo estuvo muy bien organizado.

El único “hándicap” fue la búsqueda de vivienda en París. Nunca me había resultado tan difícil encontrar un lugar donde residir durante dos meses. París es la ciudad, por excelencia, más difícil para encontrar vivienda. Mucha gente me alertó de ello, pero no lo supe hasta que lo viví personalmente.

### *¿Qué valora como más positivo de su estancia?*

Me ha resultado interesante el hecho de poder ver una forma diferente de trabajar. Aunque la manera de organizarse sea distinta, el manejo, los tratamientos y el trato al paciente no dista de nuestra práctica asistencial. He aprendido y profundizado sobre el manejo y tratamientos de los tumores de cabeza y cuello, pudiendo aplicar los conocimientos adquiridos en mi práctica clínica diaria. He asistido a cirugías oncológicas y rectoras de amplia envergadura así como tipos de irradiación novedosas de las que no disponemos en nuestro Centro. Es decir, gracias a la rotación, he podido perfeccionar el manejo y tratamientos de los tumores de cabeza y cuello, así como los ensayos clínicos que están en marcha en dicho Centro.

La verdad es que me resulta difícil escoger “lo más positivo”. La esencia del aprendizaje viene dada del no saber que te espera, dado que todo se va construyendo día a día, aprendiendo día a día y desarrollando día a día. Así que de haberlo sabido antes no creo que hubiese cambiado nada porque sino, ya no sería mi experiencia profesional ni personal. Sino que sería otra experiencia, diferente, pero igual de buena.

### *Tras su experiencia, ¿Qué cree que debería tener claro un residente senior o adjunto joven que se plantea realizar una estancia de este tipo?*

Me imagino que la motivación y las ganas de irse al extranjero es un criterio básico, dado que con ello, todo resulta más fácil. Durante la estancia hay momentos de todo tipo. Al principio,

puede resultar difícil bien sea por la lengua, por el cambio de ubicación... lo que podríamos llamar el tiempo de adaptación. Pero la estancia de la que dispones es tan corta, que prácticamente ni te das cuenta, y estás de regreso de nuevo.

Lo importante es querer aprender. Una vez allí, no cesas de recibir estímulos, pudiendo aprender tanto como quieras. Aprender lo que en un futuro próximo aplicarás en el día a día en tu práctica clínica.

### *¿Cuál es su balance de esta experiencia?*

Mi balance ha sido francamente enriquecedor. Me ha permitido aprender en un sentido más amplio y en un ambiente multidisciplinar la patología de tumores de cabeza y cuello. Por ello, actualmente puedo realizar un correcto enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes con este tipo de patología.

Animo a todos aquellos residentes y adjuntos jóvenes a realizar cualquier tipo de rotación externa, sea cual sea, porque al final lo importante es salir del centro habitual, ver, aprender y enriquecerse de diferentes formas de trabajar y, porque no, de vivir. Irremediamente acabas comparando con lo conocido, aunque creo que es positivo para reforzar lo bueno que tenemos y corregir lo que podemos mejorar.

### *¿Algún consejo final?*

Si eres médico residente y tu Centro contempla la opción de poder rotar en el extranjero, te animo a hacerlo. Bien sea en el extranjero o a nivel de territorio nacional, ¡te animo! ¿Por qué? Porque vayas donde vayas aprenderás y te permitirá ver distintas formas de trabajar y posiblemente, de razonar. Creo que ningún consejo puedo ser tan bueno como vivir tu propia experiencia. Así que os deseo ¡buena suerte y buen viaje!



# Cáncer de cabeza y cuello avanzado. Trabajando juntos

El pasado 27 de marzo el Grupo OncoSur celebró en Madrid la reunión **“Cáncer de Cabeza y Cuello avanzado. Trabajando juntos”**. Esta reunión estuvo moderada por las doctoras Lara Iglesias del Hospital Universitario 12 de Octubre y Ana López Martín del Hospital Universitario Severo Ochoa. Inauguró la reunión la doctora Cristina Grávalos, coordinadora científica del Grupo OncoSur.

El evento reunió a más de 50 profesionales de distintas especialidades involucradas en el tratamiento de esta patología. Se realizó una revisión del papel del oncólogo mé-

dico, radioterápico y del otorrinolaringólogo en esta enfermedad. Se revisó la aportación de nuevas técnicas como el PET-TAC y de las Unidades Multidisciplinares en la mejora del manejo de estos pacientes. Finalmente se presentaron 2 casos clínicos. La gran participación de público y ponentes dio lugar a una larga y animada discusión.

Por último, tras el cierre de la reunión agradeciendo la colaboración de todos los asistentes y el soporte de Merck, se recogieron sugerencias y temas de interés para futuras reuniones de Cáncer de cabeza y cuello.

*Dra. Ana López Martín  
Dra. Lara Iglesias*



# Evidencias de Hoy para un cambio de estándares en Cáncer de Próstata

El pasado 25 de abril se celebró en Madrid una reunión sobre **"Evidencias de Hoy para un cambio de estándares en Cáncer de Próstata"** coordinado por el Grupo OncoSur. Los moderadores de este encuentro científico fueron los doctores Daniel Castellano, oncólogo médico del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid a cargo de la Unidad de Tumores GenitoUrinarios, y Javier Cassinello, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Guadalajara.

Al encuentro acudieron más de 30 profesionales vinculados a esta patología que analizaron y debatieron los datos actuales sobre el paciente que llega a desarrollar esta enfermedad.

En los pacientes con CPRC la enfermedad progresa a pesar del tratamiento de deprivación androgénica, que consigue descender los niveles de testosterona por debajo de 50ng/ml. Sin embargo, persiste la producción de andrógenos de la glándula suprarrenal y de la propia célula tumoral prostática (secreción intracrina), por lo que persiste el estímulo tumoral androgénico. La abiraterona es el primer inhibidor de la síntesis de andrógenos a todos los niveles: testicular, suprarrenal y tumoral. En pacientes con CPRC este fármaco ha conseguido aumentar el número de respuestas tumorales y prolongar la supervivencia en un estudio fase III frente a placebo; la toxicidad fue muy escasa y los pacientes presentaron mejoría del dolor y de la calidad de vida. La abiraterona está aprobada en nuestro medio tras la progresión a docetaxel en pacientes con CPRC.

La reunión se desarrolló en 2 partes, una primera donde los doctores Icíar García Carbonero, Gustavo Rubio y Beatriz Esteban, actualizaron el estado del arte del manejo del pacientes con CPRC desde la llegada de los nuevos inhibidores de la síntesis de andrógenos; y una segunda parte donde se programaron 2 mesas paralelas



de debate personalizado sobre cuestiones del manejo de la práctica clínica diaria. Finalmente se cerró la reunión con un breve resumen de todas las opiniones brindadas por los asistentes.

Los resultados obtenidos han sido de alto valor científico y una gran ayuda para los médicos que se enfrentan a diario a la toma de decisiones terapéuticas en esta enfermedad.

Agradecemos el apoyo brindado para la organización a la Secretaría Científica de Oncosur y a la compañía Janssen.

**Dr. Daniel Castellano**  
**Dr. Javier Casinello**





# Secciones SEOM



## Consenso de Cáncer Hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y las de Atención Primaria (SEMFYC, SEMERGEN y SEMG)

El 5% de todos los cánceres se consideran hereditarios al estar causados por mutaciones en línea germinal en genes de susceptibilidad al cáncer. El patrón de herencia en la mayoría de los casos es autosómico dominante. Las pruebas genéticas sólo se recomiendan a individuos cuyos antecedentes personales o familiares son altamente sugestivos de un cáncer hereditario. El asesoramiento adecuado de estos individuos y de sus familiares se debe realizar en Unidades de Consejo Genético en Cáncer (UCGC).

Representantes de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y de las tres Sociedades científicas de Atención Primaria: Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), han elaborado un documento de consenso sobre cáncer hereditario, en el cual se resumen las características principales de la atención a los individuos con cáncer hereditario, cómo identificarlos, evaluarlos, derivarlos a una UCGC y asesorarlos en cuanto a su riesgo, los estudios genéticos y las medidas de prevención o reducción de riesgo.

Este consenso se publicará en inglés en la revista científica Clinical & Translational Oncology y en español en la revista científica de las Sociedades de Atención Primaria. Además el consenso se podrá consultar a través de las páginas web de las Sociedades participantes. Del mismo modo se realizará un tríptico con esta información que será distribuido entre todos los socios de estas Sociedades Científicas.

**Tabla 1.** Características de sospecha del cáncer hereditario

• Edad de aparición más temprana que en la población general.
• Alta incidencia de cáncer en la familia.
• Presencia del mismo tipo de cáncer en los miembros de una familia.
• Bilateralidad del tumor, cuando éste se presenta en órganos pares.
• Multifocalidad. Varios cánceres primarios en el mismo individuo.
• Asociación con defectos del desarrollo: Asociación de tumores con sobrecrecimiento corporal generalizado o asimétrico, dismorfias, malformaciones congénitas o retraso mental.

### Mapa detallado de Unidades de Consejo Genético en Cáncer

<http://www.seom.org/infopublico/info-tipos-cancer/consejo-genetico/unidades-consejo>



**Tabla 2.** Tipos de Cáncer hereditario-familiar más frecuentes y criterio de derivación a una UCG (3, 6, 7):

<b>Derivación de individuos o familias con riesgo aumentado de cáncer de mama o cáncer de mama-ovario (un criterio es suficiente):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad joven de diagnóstico de cáncer de mama (antes de los 50 años).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama y ovario en la misma paciente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama en el varón.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado antes de los 50 años).</li> </ul>
<b>Derivación de individuos o familias con riesgo incrementado de cáncer de colon, recto y endometrio con sospecha de Síndrome de Lynch (un criterio es suficiente):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de colon o recto diagnosticado antes de los 50 años.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos diagnósticos de cáncer de colon o recto en el mismo individuo.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos o más diagnósticos de cáncer de colon, recto o endometrio entre familiares de primer o segundo grado.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un caso de cáncer de colon o cáncer de recto y al menos otro tumor del espectro correspondiente al Síndrome de Lynch en un familiar de primer o segundo grado (cáncer de endometrio, de ovario, gástrico, páncreas, uréter y/o pelvis renal, tracto biliar, intestino delgado, tumor cerebral, adenomas sebáceos o queratoacantomas).</li> </ul>
<b>Derivación de individuos con diagnóstico de poliposis colónica (un criterio es suficiente):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico clínico de poliposis adenomatosa familiar con más de 100 pólipos adenomatosos diagnosticados en una colonoscopia y/o en una intervención quirúrgica (colectomía) tanto si el diagnóstico ha sido reciente como si fue pasado y no recibió consejo genético de forma apropiada.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más de 10 pólipos adenomatosos y menos de 100 identificados en una colonoscopia (poliposis adenomatosa atenuada).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de poliposis hamartomatosa en el colon.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de poliposis hiperplásica en el colon.</li> </ul>
<b>Derivación de individuos con riesgo aumentado de cáncer gástrico difuso (un criterio es suficiente):</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de al menos dos cánceres gástricos del tipo histológico difuso en la familia o un solo caso si el paciente se diagnosticó antes de los 40 años.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de un cáncer gástrico difuso y un cáncer de mama de histología lobulillar en una pariente de primer o segundo grado del sujeto anterior. También en caso de que ambos tumores fueran diagnosticados en la misma mujer.</li> </ul>



## Conclusiones del consenso

### CÓMO SE IDENTIFICAN LOS SUJETOS CON RIESGO DE CÁNCER HEREDITARIO

- El cáncer hereditario se debe a mutaciones en línea germinal que se transmiten entre generaciones. Lo que se hereda es la susceptibilidad o riesgo, no el cáncer. No toda agregación familiar de cáncer es un cáncer hereditario.
- Tanto el médico de Atención Primaria como el oncólogo médico deben conocer los los signos de alarma de cáncer hereditario. El genograma es la herramienta fundamental para determinar si existen características que nos hagan sospechar una predisposición hereditaria a sufrir cáncer.
- En nuestro Sistema Nacional de Salud la población consulta sobre cáncer hereditario en Atención Primaria o en los Servicios de Oncología Médica.
- En general, se debe consultar al médico ante la presencia de cánceres en la familia en edad temprana o en varios individuos de la misma familia.
- Los médicos deben estar formados para evaluar la historia familiar de manera que pueda discriminar entre una posible agregación familiar o un patrón hereditario de susceptibilidad al cáncer. Además deben saber informar sobre la utilidad del consejo genético en estas circunstancias y poner en práctica la derivación a una unidad especializada si es preciso.

### ¿CÓMO DERIVAR A LOS INDIVIDUOS A UNA UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER? ¿QUÉ ES UNA UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER Y CUÁL ES SU ESTRUCTURA Y SU FUNCIÓN?

- Es necesario establecer sistemas de detección y circuitos de derivación claros y precisos de pacientes en riesgo de padecer cáncer hereditario desde Atención Primaria a las Unidades de referencia en Consejo Genético.
- Las UCG aglutinan a diversos profesionales formados en evaluar el riesgo individual y familiar de cáncer, solicitar e interpretar pruebas genéticas y asesorar de forma individualizada de todo este proceso y coordinar la red asistencial de este consejo.
- La indicación de cada estudio genético debería ser valorada caso a caso por un equipo experimentado de una UCG.

### UTILIDAD DEL ASESORAMIENTO Y ESTUDIOS GENÉTICOS EN CÁNCER HEREDITARIO

- El consejo genético en cáncer no es un test de laboratorio. Es un proceso estructurado de comunicación que se ocupa de los problemas humanos asociados con la susceptibilidad hereditaria de padecer cáncer.
- Existen distintas medidas de prevención primaria (reducción de riesgo) y prevención secundaria (detección precoz) propias de cada síndrome de cáncer hereditario.
- Un estudio genético en cáncer hereditario busca una alteración genética que pueda ser la responsable del incremento del riesgo de cáncer y que permita definir niveles de riesgo y estrategias preventivas.
- Los tests genéticos en menores estarían justificados sólo en síndromes hereditarios donde la susceptibilidad a enfermar comienza ya en la edad pediátrica.



# Participe en el Estudio FINITE promovido por la Sección SEOM de Cuidados Continuos

La Sección SEOM de Cuidados Continuos ha puesto en marcha un estudio no intervencionista de carácter prospectivo sobre los factores pronósticos de la neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos y aparente estabilidad clínica al inicio, llamado FINITE (siglas en inglés de “Validación de factores de riesgo de complicaciones en pacientes aparentemente estables con neutropenia febril y tumores sólidos”). El Estudio FINITE completo puede consultarlo en la web de la SEOM ([www.seom.org](http://www.seom.org)).

La idea es elaborar un “score” pronóstico similar al MASCC, ya validado en una mezcla de tumores hematológicos y oncológicos, pero que resulte lo más útil posible en nuestra práctica cotidiana. La hipótesis de partida es un estudio retrospectivo que hemos publicado recientemente (Br J Cancer. 2011 Aug 23;105(5):612-7), que sugiere que el modelo MASCC tiene menos sensibilidad de la esperada en tumores sólidos. Por ello, hemos publicado un intento de mejorar la clasificación, y se ha diseñado este estudio para predecir el riesgo de complicaciones graves en pacientes con cáncer sólido que parecían estables en la presentación de los episodios de neutropenia febril. El objetivo final es generar una herramienta útil en la toma de decisiones en el Servicio de Urgencias, sobre la conveniencia o no de ingreso hospitalario, con tratamiento oral o intravenoso, y un nuevo “score” específico para pacientes con tumores sólidos, que en la actualidad no existe.

Los coordinadores de este Estudio consideran que los Servicios de Oncología Médica más idóneos para participar en este estudio son aquellos que tengan guardias y residentes de la especialidad, dado que el reclutamiento se llevará a cabo en el Servicio de Urgencias, y los datos deberían recogerse en las primeras 24 horas de la visita del paciente a dicho servicio. En cuanto al investigador principal en cada servicio, probablemente los mejores candidatos sean adjuntos jóvenes de planta que tengan interés en el tema.

Dado que el estudio se promueve directamente desde un Grupo Cooperativo y no cuenta con el soporte de ninguna compañía farmacéutica, en principio no contará con remuneración económica. Además del interés científico que el proyecto puede tener en sí mismo, y del objetivo de mejorar la seguridad del tratamiento de la neutropenia febril mediante una herramienta que pueda ser útil para todos, el aliciente personal será contribuir según unos criterios previamente establecidos en la elaboración de las distintas publicaciones y presentaciones a congresos.

Si está interesado en participar en el Estudio, por favor, envíe un correo electrónico al Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu ([javirizuelae@seom.org](mailto:javirizuelae@seom.org)), indicando en el asunto del email: Estudio FINITE, y en el mensaje: Estoy interesado en participar en el estudio FINITE, así como nombre y apellidos, Servicio de Oncología Médica en el que trabaja y Área o puesto de trabajo dentro del Servicio.

**Dr. Juan Antonio Virizuela**  
**Dra. Paula Jiménez Fonseca**  
**Dr. Alberto Carmona Bayonas**

*Coordinadores del proyecto FINITE*



# Tercer Ganador del IV Concurso +mir de Casos Clínicos

caso clínico

**Mujer de 24 años con dolor y tumefacción en región orbitaria derecha, con exoftalmos creciente**

**Sección II: Tumores poco frecuentes**

**Autor:**

Gema Bruixola Campos

**Colaboradores:**

Encarnación Reche Santos, David Lorente Estellés, Esteban Rodrigo Imedio, María Fonfría Esparcia

**Contacto:**

Gema Bruixola Campos

**Centro de trabajo:**

**Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia**

Bulevar Sur s/n. C.P.: 46026 • Tel.: 91 124 40 00

**Trabajo supervisado por:**

Roberto Díaz Beveridge. Médico Adjunto Servicio Oncología Médica

## Introducción

Un exoftalmos unilateral progresivo en un adulto obliga a realizar el diagnóstico diferencial entre las diversas patologías (endocrino-metabólica, vascular, inflamatoria, neoplásica) que pueden condicionar un aumento del contenido orbitario.

Los tumores primarios de órbita en la edad adulta son raros. Comprenden gran variedad de histologías: linfoma, hemangioma cavernoso, linfangioma y el rabdomiosarcoma. El porcentaje de lesiones malignas aumenta con la edad, siendo del 20% en la infancia, del 27% en adultos y adultos jóvenes y del 58% en ancianos, atribuyéndose principalmente a una mayor incidencia de linfomas.<sup>1</sup>

Su diagnóstico se apoya en la exploración clínica, pruebas de imagen y es esencial la biopsia para estudio anatomopatológico y técnicas de inmunohistoquímica.

## Anamnesis

Mujer de 24 años de edad que acude en agosto de 2007 por dolor y tumefacción en región orbitaria derecha de 2 semanas de evolución, presentando empeoramiento progresivo con exoftalmos ipsilateral.

Sin antecedentes personales ni familiares de interés.

## Exploración Física

Buen estado general. Exploración neurológica sin signos de focalidad. No se palpan adenopatías en territorios periféricos.

Encontramos un importante exoftalmos en ojo derecho, que condiciona un síndrome de ojo seco. Asocia limitación de la movilidad ocular. No presenta secreciones ni hiperemia conjuntival.

## Pruebas Complementarias

- Analítica: normal, salvo elevación de LDH: 493 U/L, sin leucocitosis ni neutrofilia.
- Tomografía Axial Computerizada (TAC) Craneal: Ocupación parcial de seno etmoidal derecho. Solución de continuidad ósea de lámina papirácea, con colección bien delimitada de 2.7 x 1.7cm en la vertiente supero-interna de la grasa orbitaria. Proptosis de 0.6cm derecha respecto a izquierda.
- Resonancia Magnética (RM) Macizo Facial y Cerebral: tumoración intraorbitaria derecha, de base amplia en la pared etmoidal, con morfología de semiluna, de 3,5x2,8x1,6 cms que desplaza el músculo recto interno medial y contacta con la vaina del nervio óptico, sin signos de infiltración. Se identifica parcialmente la pared etmoidal, que parece interrumpida en su porción craneal y posterior. Engrosamiento mucoso de seno maxilar derecho y celdillas etmoidales. Estudio cerebral sin hallazgos patológicos.



- Biopsia de la Lesión: Tumor de células pequeñas de núcleo hiper cromático, dispuestas en agregados densos, sin necrosis ni diferenciación epidermoide o glandular. El ki 67 en torno al 70 %. Positividad para la desmina sugestivo de tumor muscular rdbdomiosarcomatoso. Otras técnicas inmunohistoquímicas: VIM +, CAM 5.2 negativo, CD-99 negativo, actina músculo específica, miosina y mioglobina positivas, correspondiendo a un inmunofenotipo de rdbdomiosarcoma. Juicio diagnóstico: sarcoma de células pequeñas con patrón de inmunofenotipo encuadrable con rdbdomiosarcoma.

Con el diagnóstico histológico se traslada a Oncología para estudio de extensión y planificación terapéutica. Se solicita:

- TAC cervical-toraco-abdomino-pelvico (06/09/2007): no diseminación a distancia.
- Biopsia de médula ósea: normal.

## Diagnóstico

Rdbdomiosarcoma (RMS) alveolar de órbita, grupo de alto riesgo, del European pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group. (EpSSG). Ver Tabla 1.

## Tratamiento

Según protocolo EpSSG RMS2005 se considera subsidiaria de tratamiento con ifosfamida 3 g/m<sup>2</sup>, vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> + actinomicina D 1.5 mg/m<sup>2</sup> + adriamicina (Doxorrubicina) 30 mg/m<sup>2</sup> (IVADo).

El plan terapéutico consiste en administrar 3 ciclos con esquema IVADo cada 21 días. Este tratamiento asocia profilaxis primaria con G-CSF. pegilado Posteriormente evaluación de respuesta y, tras esta, 1 ciclo de quimioterapia (IVADo), seguido de tratamiento concomitante con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) (similar esquema suprimiendo la adrimicina, la actinomicina y la vincristina del día +8 y +15) valorando la posibilidad de cirugía tras la evaluación de respuesta.

La radioterapia, con intención radical, se aplicará mediante técnica de Intensidad Modulada (IMRT) para una dosis total de 50'4 Grays (Gy), con un fraccionamiento estándar de 1'8 Gy/sesión, 5 veces por semana.

## Evolución

Se informa a la paciente de diagnóstico y necesidad de tratamiento citostático, con sus potenciales efectos secundarios. Se realiza crioconservación de corteza ovárica sin complicaciones.

En la valoración clínica se aprecia evolución rápidamente creciente del exoftalmos, con dolor y afectación de la visión, hasta llegar a la amaurosis del ojo derecho.

Se realiza RMN de control (21/09/07) en la que se aprecia que la tumoración extraconal derecha interna ha incrementado sus diámetros respecto a estudio previo. Comparativamente, sugiere infiltración del músculo recto interno y mayor desplazamiento del nervio óptico. Ha aumentado la ocupación por parte de la lesión del ápex orbitario, justificando la pérdida visual. Incremento del grado de proptosis derecha. En etmoides existe captación nodular de contraste, que se proyecta hacia la región frontobasal derecha de 5mm de diámetro sugiriendo invasión de la fosa cerebral anterior. Así mismo existe captación lineal en la misma, sugiriendo posible afectación de las paquimeninges. Resto sin alteraciones.

En este punto se decide iniciar el 1º ciclo de quimioterapia el 18/09/07, durante el ingreso, siendo bien tolerado. Se consigue control del dolor local, y reducción del exoftalmos, sin mejoría visual.

La evaluación de enfermedad tras haber completado 3 ciclos de tratamiento con esquema IVADo muestra respuesta parcial mayor:

- RMN macizo facial y órbita derecha (19/11/2007): Comparativamente, se observa importante mejoría de la imagen radiológica.
- PET-TAC de cuerpo entero (29/10/2007): Sin evidencia de captación patológica.

**Tabla 1.** Estratificación del riesgo según EpSSG sobre RMS no metastásico

Riesgo	Subgrupos	Histología	Estadio posquirúrgico (grupo IRS)	Localización	Estadio ganglionar	Tamaño y edad
Bajo	A	Favorable	I	Cualquiera	N0	Favorable
Estándar	B	Favorable	I	Cualquiera	N0	Desfavorable
	C	Favorable	II, III	Favorable	N0	Cualquiera
	D	Favorable	II, III	Desfavorable	N0	Favorable
Alto	E	Favorable	II, III	Desfavorable	N0	Desfavorable
	F	Favorable	II, III	Cualquiera	N1	Cualquiera
	G	Desfavorable	I, II, III	Cualquiera	N0	Cualquiera
Muy alto	H	Desfavorable	I, II, III	Cualquiera	N1	Cualquiera

EpSSG: European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Atudy Group; IRSG: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group; RMS: rdbdomiosarcoma.

Así mismo, la respuesta clínica al tratamiento quimioterápico de inducción fue excelente, con resolución completa de la proptosis inicial, si bien persistió la amaurosis establecida en ojo derecho. Ante el evidente beneficio, se administra el 4º ciclo de quimioterapia en Diciembre de 2007.

En Enero de 2008 inicia tratamiento de radioterapia concomitante con 5º ciclo de quimioterapia. Finaliza en Febrero 2008, sin complicaciones salvo dermatitis cutánea grado I.

Seguidamente se administran los ciclos 6º, 7º, 8º y 9º de quimioterapia, sin retrasos ni reducciones de dosis, finalizando en Marzo de 2008. Solicitamos evaluación con:

- RMN macizo facial y cerebral (17/04/2008): evidencia de cambios post-tratamiento, sin signos de enfermedad macroscópica residual.

Por tanto, tras completar el tratamiento se ha conseguido una RESPUESTA COMPLETA. No se planteó ninguna cirugía de rescate dada la ausencia de enfermedad post-tratamiento.

Desde entonces se encuentra en seguimiento por Oncología médica, El último control realizado en Marzo de 2011 no evidencia cambios clínicos ni en RMN.

## Discusión

El rhabdomyosarcoma se origina a partir de células mesenquimales primitivas determinadas a la formación de músculo estriado. En la infancia constituye más del 50% de los sarcomas de partes blandas, y es el tumor primario maligno orbitario más frecuente. Es muy raro en edad adulta.<sup>1,2</sup> La ausencia de estudios específicos en adultos justifica la extrapolación de los Estudios del Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) y sus protocolos<sup>3</sup>, realizados en población pediátrica, para el manejo de estos pacientes.

Su adecuado tratamiento exige una estrategia multimodal, combinando quimioterapia, cirugía y radioterapia. Se debe individualizar cada caso en función de las características del paciente y la forma de presentación.<sup>2,3,4,5</sup> Según la estratificación de riesgo propuesta, nuestra paciente pertenece al subgrupo G, destacando su subtipo histológico (alveolar) y su localización (órbita).

En niños el subtipo alveolar representa el (20%)<sup>4</sup> y es factor de mal pronóstico<sup>3</sup>. En adultos la peor supervivencia se ha asociado al subtipo embrionario<sup>3</sup>. El valor pronóstico de la histología no está claramente definido<sup>4</sup>.

La órbita se considera localización favorable si no hay implicación ósea ni parameningea. En los rhabdomyosarcomas orbitarios la cirugía radical casi nunca es posible por lo que generalmente se realiza únicamente biopsia. El abordaje local comprende radioterapia, que suele ser concomitante con quimioterapia. El tratamiento radioterápico no siempre precisa de una irradiación orbitaria total.

El efecto beneficioso de la quimioterapia en niños se ha demostrado en diversos estudios. En el IRS-IV la supervivencia a 3 años fue del 86%.<sup>3</sup> Por el contrario, en adultos no hay consenso. Un primer estudio de Hawkins no objetivó beneficios en supervivencia global, mientras que Esnaola y Ferrari obtenían resultados equiparables a los pediátricos. Dada la alta tasa de diseminación a distancia y la quimiosensibilidad de los rhabdomyosarcomas, se mantiene la indicación de poli-quimioterapia en adultos.<sup>4</sup>

Por todo lo anterior planteamos un tratamiento combinado con QT/RT. Como esquema de QT empleamos IVADo, que asocia adriamicina a la combinación estándar IVA (ifosfamida, vincristina, adriamicina). Esta adición ha sido testada en un estudio piloto con 29 pacientes con sarcomas de partes blandas metastáticas. Permite intensificar el tratamiento y presenta eficacia y buena tolerancia.<sup>3</sup> En nuestra experiencia particular, la respuesta fue excelente y no se desarrolló ninguna toxicidad grado.<sup>3-4,3</sup>

Con todo lo anterior logramos que una paciente de 24 años de edad, diagnosticada de rhabdomyosarcoma alveolar orbitario grupo de mal pronóstico alcanzara respuesta completa. Tras cuatro años del diagnóstico sigue libre de enfermedad presentando como única secuela amaurosis permanente del ojo derecho. Nuestro caso valida la estrategia de tratar a los adultos jóvenes con protocolos agresivos y combinados basados en los estudios pediátricos.

## Palabras Clave

Rhabdomyosarcoma, tumor orbitario, quimioterapia, radioterapia.

## Bibliografía

1. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology*. 2004;111(5):997-1008.
2. Ulutin C, Bakkal BH, Kuzhan O. A cohort study of adult rhabdomyosarcoma: a single institution experience. *World J. Med. Sci.*, 2008;3(2):54-59.
3. Protocolo European paediatric Soft Tissue Sarcoma (EpSSG) RMS 2005. "Protocolo para rhabdomyosarcomas no metastáticos".
4. Simon JH, Arnold C.P, et al. Prognostic factors and patterns of failure in adult rhabdomyosarcoma. *Sarcoma* 2003;7:1-7.
5. Moretti G, Guimaraes R, Martins de Oliveira K et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: 24 cases and literatura review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(4):533-7.

# Entrevista a

## Begoña Jiménez



Begoña Jiménez

## Ganadora del 1<sup>er</sup> premio del IV Concurso +mir de Casos Clínicos promovido por la Sección +MIR

*¿Dónde y cuándo realizó la Carrera Universitaria?*

Cursé mis estudios universitarios en la Facultad de Medicina de Málaga durante los cursos académicos comprendidos entre los años 2001 y 2007.

*¿Dónde y desde cuándo está realizando el MIR?*

Inicié la Residencia de Oncología Médica en mayo de 2008 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria de Málaga y la he finalizado en mayo de este mismo año, hace escasamente 2 semanas.

*¿Por qué eligió Oncología Médica como especialidad?*

Elegí la Oncología Médica por ser una especialidad que engarza de forma importante los dos aspectos fundamentales en la Medicina, la asistencia clínica integral del paciente y la investigación. Además, la Oncología Médica es, sin duda, la especialidad clínica que mayor desarrollo ha tenido en los últimos años, y si ya hoy día vivimos una etapa de constantes descubrimientos, a los residentes nos tocará vivir un futuro aún más excitante todavía.

*¿Son interesantes los Concursos para Residentes?*

Personalmente creo que son interesantes y muy enriquecedores ya que son una forma de motivar a los residentes y de posibilitar el compartir experiencias y formas de trabajar, ambos aspectos especialmente importantes para nosotros, los residentes, que estamos iniciando nuestra andadura por el extenso camino de la Oncología.

*Usted fue la primera ganadora de la cuarta edición del Concurso +mir de Casos Clínicos que promueve la SEOM, ¿qué se siente al recibir un premio como éste?*

Tras ver editado el libro del "IV Concurso +MIR de Casos Clínicos para residentes de Oncología Médica 2011" he podido comprobar la gran participación de residentes y la alta calidad de los trabajos presentados, así pues, el hecho de que haya sido elegido mi caso me produce gran satisfacción. Es todo un elogio.

*Tras su experiencia, ¿merece la pena presentarse a iniciativas de este tipo? ¿Conoce si hay más?*

Por supuesto que sí, es cierto que los residentes de Oncología Médica tenemos múltiples actividades a las que atender, el trabajo asistencial, el estudio personal, los cursos, las reuniones, los estudios de investigación...pero merece la pena dedicar un rato a escribir un caso clínico que haya supuesto para nosotros un reto en algún sentido y compartirlo con el resto de residentes, eso nos enriquece a todos. Dentro del grupo +MIR existe también la iniciativa Banco de imágenes +MIR, muy interesante desde el punto de vista formativo.

*¿Algún consejo final para los concursantes?*

El consejo es claro, animarles a que participen en este tipo de iniciativas, ya que contribuyen a nuestra formación como oncólogos y favorecen el compartir experiencias con otros compañeros residentes.



Begoña Jiménez



# Hemeroteca

## Diario Médico – 25 de abril de 2012

Sanidad estudia puntuar en la OPE la formación en el extranjero.

## Diario de Sevilla – 26 de abril de 2012

Blindar la prevención. La mortalidad se reduciría en un 60% solamente con hábitos adecuados. Resulta fundamental mantener el cribado para la detección precoz de mama, cérvix y colon.

## El Comercio – 30 de abril de 2012

El cáncer huye de la buena mesa. Libro avalado por SEOM "Comer para vencer el cáncer".

## Gaceta Médica – 30 de abril de 2012

Cómo mejorar la eficiencia en Oncología.

## La Ser – 28 de abril de 2012

Tu dieta, la mejor medicina contra el cáncer.

## Deia – 30 de abril de 2012

La mitad de los tumores son evitables. No fumar, la alimentación saludable y el ejercicio moderado reducirían los cánceres al 50%.

## El Diario Montañés – 12 de mayo de 2012

La eficiencia no debe ser excusa para el recorte en los tratamientos del cáncer.

## ABC – 13 de mayo de 2012

Los alimentos que ayudan a prevenir el cáncer. Las frutas y los vegetales son bajos en grasa, altos en fibra y ricos en antioxidantes que combaten la enfermedad.

## Diario de Cádiz – 14 de mayo de 2012

Un estudio asegura que el 5% de la población será "largo superviviente" del cáncer en 2015.

## Mujer Hoy – 26 de mayo de 2012

En un amplio reportaje se debate la necesidad de realizar o no mamografías para la detección precoz del cáncer de mama. El Dr. Agustí Barnadas habló con esta revista al respecto.

## El Mundo – 28 de mayo de 2012

Roche, sanidad y los oncólogos garantizan el suministro de fármacos contra el cáncer.

## Europa Press – 28 de mayo de 2012

Ofrecer la vacuna contra el papilomavirus en colegios aumenta su cobertura.

## Cope – 29 de mayo de 2012

Tres de cada diez supervivientes de cáncer sienten discriminación laboral. El 12% han perdido su trabajo.

## La Rioja – 30 de mayo de 2012

Tres de cada diez supervivientes de cáncer se sintieron discriminados en sus empleos.

## La Razón – 30 de mayo de 2012

Discriminados por el cáncer. Tres de cada diez pacientes que han superado la enfermedad han sufrido problemas laborales.

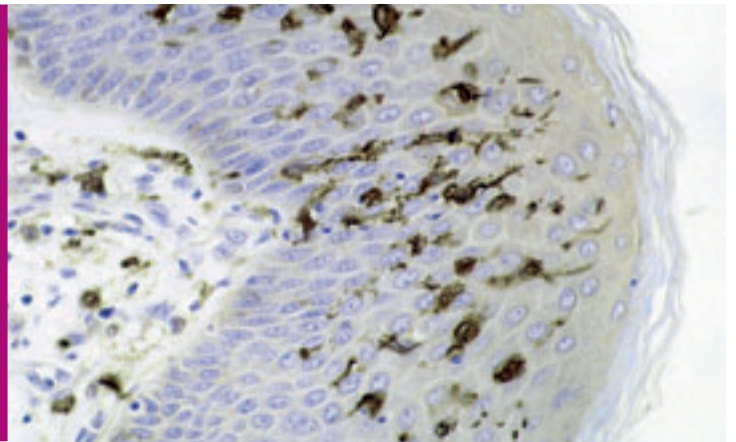
## Diario de Mallorca – 30 de mayo de 2012

Tres de cada diez supervivientes de cáncer se sintieron discriminados en su empleo.

## Hola.com – 31 de mayo de 2012

31 de mayo, ¡anímate a apagar el cigarrillo! Hoy se celebra el Día Mundial Sin Tabaco.

# Noticias de Grupos de Trabajo SEOM



## Nuevo Grupo de Trabajo SEOM en Prevención y Diagnóstico Precoz



Recientemente se ha creado el Grupo de Trabajo SEOM en Prevención y Diagnóstico Precoz con el objetivo de abordar específicamente la prevención en cáncer, lo que engloba a un 90% de la población.

El Grupo trabajará en la creación de documentos que permitan difundir el conocimiento actual en esta materia, establecer programas de investigación clínico-terapéutica y ejercer una labor de asesoría en prevención del cáncer entre otros aspectos.

**Actualmente, el Grupo de Trabajo está formado por los doctores:**

- Dr. Pedro Pérez Segura (coordinador)
- Dr. Isidoro Barneto Aranda
- Dr. Juan Bayo Calero
- Dra. Carmen Beato Zambrano
- Dr. José Pablo Berros Fombella
- Dr. Ignacio Blanco Guillermo
- Dra. Juana M<sup>a</sup> Cano Cano
- Dra. Isabel Chirivella González
- Dr. Xavier Adrián García de Albéniz
- Dra. Begoña Graña Suárez
- Dra. Isabel Lorenzo Lorenzo
- Dra. Adela Martín Oliveros
- Dra. Raquel Molina Villaverde
- Dra. Beatriz Peláez Lorenzo
- Dr. Javier Pérez Altozano
- Dr. Álvaro Pinto Marín
- Dr. Salvador Saura Grau
- Dr. Vicente Valentín Maganto
- Dra. María Lidia Vázquez Tuñas

Si desea adherirse a este Grupo de Trabajo, coordinado por el Dr. Pedro Pérez Segura, puede enviar su solicitud al correo electrónico [gerencia@seom.org](mailto:gerencia@seom.org)

# Publicaciones Científicas de la SEOM en la revista CTO



El Grupo de Trabajo SEOM-SEAP acaba de publicar en el número de mayo de la revista Clinical & Translational Oncology (CTO) un consenso nacional entre la Sociedad Española de Oncología Médica y la Sociedad Española de Anatomía Patológica con Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado.

Asimismo este consenso fue publicado en español en febrero de 2012 en la Revista Española de Patología.



Por otra parte, en el número de junio de 2012 del CTO, la junta directiva 2009-2011 de SEOM ha publicado un artículo científico sobre las funciones y cargas de trabajo del oncólogo médico en España.



# Simposio Satélite Grupo CICOM en el Congreso de ACROSS

El pasado 20 de Mayo 2012 en Palma de Mallorca, coincidiendo con el congreso anual del Grupo Cooperativo ACROSS, que celebraba su X aniversario, tuvo lugar un interesante Simposio Satélite de Investigación en Ensayos Clínicos.

La introducción, a cargo de la Dra. Catalina Vadell, directora del Institut Oncologic Son Llàtzer-Manacor de Mallorca, enfatizó la importancia de los Ensayos Clínicos en los Servicios de Oncología Médica así como del buen cumplimiento de los mismos gracias a la colaboración de los Coordinadores de EECC.

Alba Tubau, Coordinadora de EECC del Hospital de Manresa (Barcelona), moderó la primera parte "Fases iniciales de la investigación clínica".

**Mesa 1: "Desarrollo de un Ensayo Clínico".** Araceli Rodríguez, Coordinadora de EECC en Son Llàtzer Palma de Mallorca, hizo un "viaje" desde el inicio de la hipótesis para comprobar la eficacia de los ensayos clínicos, hasta la puesta en marcha y apertura de un nuevo ensayo en el Centro Investigador, todos los pasos que ha de pasar el Promotor, los diferentes tipos de Ensayos y como ha de ser regulado todo el proceso por unas guías comunes locales e internacionales. Joana Mascaró, Coordinadora de EECC en H. Son Espases Palma de Mallorca, apuntó la complejidad que lleva un **Ensayo pre-clínico y las fases I y II**. La confirmación de los resultados positivos para seguir avanzando en los Fases I y II fueron muy interesantes para ver la coordinación de la clínica y la estadística en el proceso de valoración de resultados.

**Mesa 2: "Aspectos prácticos de la monitorización en Ensayos Clínicos"** fue moderada por Rosa Ana Montoyo, Coordinadora de EECC en H. General de Alicante. Actualmente los EC están sujetos tanto a Auditorías internas como externas, así como inspecciones del Ministerio, que son válidas para evaluar el cumplimiento de los Ensayos Clínicos independientemente del Promotor, diseño o fase. Tanto el Equipo Investigador como las instalaciones deben cumplir con las normas establecidas de Buenas Prácticas Clínicas. El tema **"Ensayo Fase III, requisitos y aprobación de nuevos fármacos"** estuvo a cargo de Aina Rifá, Coordinadora de EECC del H. Son Espases Palma de Mallorca, quien disertó acerca de los Fase III y como estos confirman los nuevos fármacos y así consiguen la indicación.

Al evento asistieron coordinadores de investigación clínica de todos los Centros pertenecientes a la comarca del Arco Mediterráneo.



# El Grupo CICOM fomenta la Formación Continuada con dos sesiones

## Taller Teórico-Práctico de Buena Práctica Clínica

## Taller de Diseño Ensayos Clínicos en Oncología. ¿El tamaño Importa?

El grupo CICOM organizó una jornada formativa el pasado 23 de mayo de 2012 en la sede de SEOM dirigida fundamentalmente a los Coordinadores de Investigación Clínica en Oncología Médica.

Se realizaron dos talleres:

- El primero sobre bioestadística: el tamaño de muestra. Se destacaron los diferentes ensayos, y sobre todo la importancia de meditar a priori el tamaño de la muestra en función de la hipótesis inicial.
- Después se dio paso al taller teórico-práctico sobre la guías de Buena Práctica Clínica, se logró un taller dinámico y muy participativo, a raíz de una breve introducción se pasó a un ejercicio práctico que abrió un debate interesante sobre cuestiones del día a día de los coordinadores de investigación clínica.



GRUPO  
**CICOM**  
Coordinadores de Investigación  
Clínica en Oncología de España

## Próxima cita del Grupo CICOM

La Sociedad Andaluza de Cancerología que celebrará su XVIII Congreso en la ciudad de Jaén del 14 al 16 de noviembre de 2012 ha invitado al grupo CICOM a participar:

**Jueves, 15 de noviembre de 2012**  
**12.30-14.00. Reunión Coordinadores Ensayos Clínicos. (Sala B)**

- Presentación.
- Coordinador de Ensayos Clínicos: Perfil y competencias.
- Intereses y necesidades de los Coordinadores de EE CC.
- Profesionalización y formación.
- El ensayo Clínico, una labor interdisciplinar.
- Situación actual de los Coordinadores de EE CC en España. Comparativa con otros países.
- Grupo CICOM.
- Ruegos y preguntas.

# Entrevista a Philippe Meyer



**Philippe Meyer**

Director de la División de Onco-Hematología,  
Roche Farma España

Philippe Meyer, casado y con tres hijos, nació en París. Es Doctor en Farmacia con especialización en Farmacocinética por la Universidad de París y Máster en Marketing por la Escuela de Negocios ESSEC. Siempre vinculado al ámbito de la Salud y muy relacionado con la Oncología, lleva veinticinco años trabajando en la industria farmacéutica, principalmente en las áreas de Ventas, Marketing y Dirección. Asimismo, ha participado en programas para ejecutivos de INSEAD y de London Business School. Philippe cuenta con una amplia experiencia internacional, tanto en Europa como en Asia. Ha trabajado y vivido en Grecia, Suecia, Inglaterra y Singapur, entre otros países, lo que le ha permitido apreciar la diversidad. Afirma que para salvar las diferencias culturales lo mejor es centrarse en compartir experiencias y aprender mutuamente y de un modo abierto, en lugar de focalizarse en las diferencias. Creativo e inquieto siempre está dispuesto a afrontar nuevos desafíos. Opina que es la fórmula para mejorar personalmente y para desarrollar el talento y las habilidades de los demás. Agradece las oportunidades que ha recibido en el pasado y por eso se esfuerza en ofrecer esas mismas oportunidades a sus equipos.

Respecto a su trabajo en España lo tiene claro. Cree que hay que hacer más esfuerzos para entender qué sienten y necesitan los pacientes, son ellos los que deben ser el eje central del trabajo en un laboratorio farmacéutico. Desde enero de 2011 es Director de Onco-Hematología de Roche Farma España. Anteriormente fue director general y de marketing de Astra-Zeneca en varios países. Su carrera profesional comenzó en 1986 como asistente del director de Marketing de Roussel Nordiska. Dos años después fue promocionado a product manager de Enfermedades Infecciosas/Oncología en Zeneca (Francia) y en 1995 ya era product manager internacional de Oncología en Zeneca de Reino Unido.

## ¿Qué opinión tiene de la SEOM?

Más que una opinión lo que tengo es la constatación de que esta sociedad científica es el auténtico referente de la Oncología en España a varios niveles. Es una referencia a nivel formativo y científico que ha sabido hacer compatible este trabajo con su compromiso por la calidad asistencial que se presenta desde los Servicios de Oncología. Realiza además una labor encomiable dedicada a informar a todos los colectivos en temas de asistencia y educación sanitaria, con especial atención al paciente y con esfuerzos específicos por llegar también a los ciudadanos a través de campañas de divulgación y prevención.

## ¿Qué vías de colaboración con SEOM propone?

En Roche estamos abiertos a la colaboración con todas las partes que tienen un papel en la mejora de la atención al cáncer: desde grupos cooperativos de investigación y académicos hasta asociaciones de pacientes, Administración o medios de comunicación. Los proyectos científicos y de formación que hemos puesto en marcha o en los que hemos participado de forma activa están en línea con el espíritu de esta compañía. Así ha sido en colaboraciones previas con la SEOM y así pensamos que debe ser en el futuro. En todos los casos el resultado último de estas alianzas tiene que ser mejorar la situación del paciente oncológico.

## ¿Qué tipo de acciones directas ha realizado Roche con SEOM en el último año?

Roche siempre ha considerado que su colaboración con la SEOM es una relación a largo plazo. Tratamos de que las colaboraciones se mantengan y además se consoliden con el tiempo. Por ello apoyamos todas las iniciativas estratégicas que se llevan a cabo. Estamos muy orgullosos y satisfechos, especialmente con las becas para oncólogos en formación, pero además también con el apoyo a los MIR y a la formación médica.

## ¿Qué aporta una sociedad científica como SEOM a la industria farmacéutica?

Sin duda, una garantía de calidad. Compañías farmacéuticas como Roche que apuestan por la investigación, por el desarrollo de herramientas diagnósticas y opciones de tratamiento innovadoras que aporten un verdadera mejoría sobre lo ya disponible en el arsenal terapéutico, buscan la colaboración con profesionales, centros, grupos cooperativos y sociedades médicas capaces de llevar a cabo proyectos de investigación clínica con todas las garantías. A la confianza y credibilidad de SEOM hay que sumar que es una sociedad muy activa con cientos de ensayos clínicos abiertos en todas las comunidades autónomas en este momento. Las múltiples colaboraciones de SEOM con la industria a lo largo de muchos años son la mejor muestra de que la segunda confía en la experiencia de la primera a la



►►► hora de obtener resultados. Otro tanto puede decirse para las iniciativas que buscan mejorar la formación del profesional o la educación sanitaria del paciente y su entorno a través de manuales, folletos, etc.

### *¿Cómo ve el futuro de la Oncología Médica en España?*

A pesar del momento de crisis económica que estamos viviendo, creo que su futuro sigue siendo muy prometedor. Y todos debemos poner de nuestra parte para que así sea. Disponer de especialistas cada vez mejores va en beneficio de todos.

La Oncología se ha desarrollado en España de forma continua y exponencial durante los últimos años. Lo que todos, oncólogos e industria farmacéutica, necesitamos es un marco estable que permita seguir avanzando en el conocimiento de la enfermedad, tal y como se ha hecho en la última década. Roche siempre ha apostado por la innovación y porque todos los centros allá donde estén tengan acceso a ella. Además, en un país como España y en el contexto en el que vivimos, debemos y vamos a luchar por la igualdad de acceso a todos los puntos de las distintas Comunidades Autónomas. Al igual que los profesionales, Roche también trabaja en estrecha colaboración con las autoridades para proporcionar medicamentos y herramientas diagnósticas que faciliten mejoras tangibles en la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

En cualquier caso, el presente de la Oncología Médica ya merece todos los elogios. En este país se presta la mejor asistencia posible y los oncólogos médicos españoles están presentes en la gran mayoría de estudios internacionales, en algunos casos desempeñando un papel de liderazgo. Es un nivel de calidad que va más allá de individualidades brillantes. Basta ver qué estudios han destacado en el último congreso americano de oncología clínica y comprobar que en buena parte de ellos había una importante representación española para entender el alto nivel de los profesionales de este país.

### *¿Qué líneas de investigación en Oncología tiene Roche en desarrollo?*

España se ha convertido para la compañía en uno de los países más activos en la realización de ensayos clínicos. Actualmente contribuimos de forma activa al desarrollo de 27 moléculas a través de 152 ensayos que se realizan en 167 hospitales españoles, lo que supone más de 8.200 pacientes involucrados desde el inicio en dichos estudios. Son líneas de investigación que están centradas en tumores de elevada incidencia, como mama, colorrectal, pulmón, pero también en cáncer de ovario y en melanoma, enfermedades con necesidades médicas urgentes no cubiertas.

*Recientemente ha finalizado el congreso de ASCO. Roche ha presentado muchas comunicaciones, hablemos de ellas.*

En Chicago se han presentado datos de medicamentos de la compañía a través de una treintena de presentaciones orales,

relacionadas con moléculas en fase final de investigación y fármacos aprobados que están modificando el tratamiento de numerosos tumores. Varios estudios han sido destacados por la propia organización del Congreso en su programa oficial de prensa. En esta edición, los resultados más relevantes para Roche se han localizado en los tumores de mama, ovario, melanoma y colon. En mama HER2 positivo, estamos viviendo una segunda revolución terapéutica, tras la irrupción de Herceptin hace más de diez años, de la mano de nuevas estrategias como la combinación de dos anticuerpos monoclonales, Herceptin y Pertuzumab, que actúan logrando un bloqueo más completo de las vías de señalización del receptor HER. En la reunión americana y para el mismo tumor, se han presentado también los primeros resultados del uso de Trastuzumab-Emtansina (T-DM1), que es el primer anticuerpo conjugado que combina en una sola molécula Herceptin y una quimioterapia extraordinariamente potente, consiguiendo un importante beneficio sobre la supervivencia libre de progresión y en términos de calidad de vida, ya que elimina varios de los efectos adversos de la quimioterapia. En ovario se ha confirmado el potencial de Avastin al demostrar que también es eficaz en mujeres que son resistentes a la quimioterapia con platinos tras haberlo hecho antes en primera línea. Con el antiangiogénico se ha confirmado en cáncer colorrectal que puede seguir siendo eficaz incluso tras la progresión de la enfermedad si se cambia la quimioterapia que lo acompaña. Un hallazgo que puede modificar el modo en que se trata este tumor en fase avanzada. Para tumores cutáneos han sido destacables también los resultados de supervivencia global que ofrece Vemurafenib en melanoma y los datos que avalan el uso de Vismodegib en carcinoma basocelular, el primer medicamento desarrollado de forma específica para ésta, siendo el tipo de cáncer de piel más común.

### *¿Alguna cambiará la práctica clínica?*

Desde luego. Algunas de estas terapias van a ser en breve el nuevo estándar. Así lo han manifestado los propios médicos. Medicamentos como Pertuzumab, T-DM1, Avastin, Vemurafenib o Vismodegib van a suponer un punto de inflexión en el manejo de estos tumores porque en todos los casos vienen a dar necesidades no cubiertas de miles de pacientes. De algunos ya se ha solicitado su aprobación a las autoridades sanitarias. Precisamente esta semana estamos orgullosos de anunciar que la FDA ha autorizado el uso de Pertuzumab en combinación con Herceptin y Docetaxel en mujeres con cáncer de mama HER2 positivo metastásico que no han recibido antes tratamiento anti-HER2 ni quimioterapia. Esta aprobación supone un avance clave para la compañía y sobre todo para las pacientes con este tipo de tumor tan agresivo ya que podrán optar a nuevas y mejores alternativas.

# Agenda

A continuación le informamos de los eventos oncológicos que tendrán lugar durante los próximos meses de los cuales tenemos constancia en la Secretaría de la SEOM. Si desean información adicional pueden consultarla en la página web de la SEOM ([www.seom.org](http://www.seom.org)). Si desean enviarnos información de las actividades que vayan a realizar pónganse en contacto con la Secretaría de la SEOM (91 577 52 81 o [seom@seom.org](mailto:seom@seom.org)).

## JUNIO 12

### Del 1 al 5 de junio de 2012

48 <sup>th</sup> ASCO	Chicago (USA)	Web: <a href="http://www.asco.org">www.asco.org</a>
-----------------------	---------------	---

### 7 y 8 de junio de 2012

5 <sup>th</sup> Familial Cancer Conference	Madrid	Organizadores: Javier Benítez (CNIO), Rosalind Eeles (The Royal Marsden Hospital) and Hans Vasen (Leiden University Medical Centre) Web: <a href="http://www.cnio.es/eventos/index.asp?ev=3">www.cnio.es/eventos/index.asp?ev=3</a>
--	--------	--

### 12 de junio de 2012

I Jornada OncoSur Post-ASCO sobre Terapia Antiangiogénica en Cáncer Colorrectal	Madrid	Secretaría Técnica: Oncosur Email: <a href="mailto:secretaria_tecnica@oncosurmadrid.com">secretaria_tecnica@oncosurmadrid.com</a>
---	--------	--

### 13 de junio de 2012

Sesiones Interhospitalarias Madrileñas de Cáncer de Mama	Madrid	Coordinadores: Dr. Miguel Martín Jiménez y Dr. Carlos Jara Sánchez Secretaría Técnica: Luis Del Río Jiménez (Hospital Universitario Fundación Alcorcón) Tel.: 91 621 99 18 / E-mail: <a href="mailto:ldelrio@fhalcorcon.es">ldelrio@fhalcorcon.es</a>
--	--------	---

### 14 y 15 de junio de 2012

III Symposium del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM)	Madrid	Secretaría Técnica: GEM Tel.: 93 434 44 12 / Fax 93 253 11 68 E-mail: <a href="mailto:secretaria@groupgem.org">secretaria@groupgem.org</a>
--	--------	--

### 15 y 16 de junio de 2012

5 <sup>a</sup> Revisión GEICAM de Avances en Cáncer de Mama (RAGMA 12)	Madrid	Coordinadores: Dr. José E. Alés Martínez, Dra. Lourdes Calvo Martínez, Dr. Manuel Ramos Vázquez, Dr. Pedro Sánchez Rovira Secretaría Científica: GEICAM. E-mail: <a href="mailto:egutierrez@geicam.org">egutierrez@geicam.org</a> Secretaría Técnica: Doctaforum E-mail: <a href="mailto:Ragma12@doctaforum.net">Ragma12@doctaforum.net</a> Web: <a href="http://www.doctaforum.net/eventos/ragma2012/index.asp">www.doctaforum.net/eventos/ragma2012/index.asp</a>
--	--------	---

### 18 de junio de 2012

Curso de Metodología de Ensayos Clínicos	Online - Videoconferencia	Organizadores: GEMCAD Profesor: Dr. Xabier García de Albéniz Información: <a href="mailto:secretaria@gemcad.org">secretaria@gemcad.org</a> Tel.: 93 434 44 12 / Fax: 93 253 11 68
--	---------------------------	--

### Del 20 al 23 de junio de 2012

XXIV Curso Avanzado de Oncología Médica	San Lorenzo de El Escorial, Madrid	Coordinador: Dr. Hernán Cortés-Funes Secretaría Técnica: Doctaforum. Ángeles González Tel.: (+34) 91 372 02 03 / E-mail: <a href="mailto:caom2012@doctaforum.com">caom2012@doctaforum.com</a> Web: <a href="http://www.doctaforum.com/caom">www.doctaforum.com/caom</a>
---	------------------------------------	--

**21 de junio de 2012**

<i>La Formación en la Oncología del Siglo XXI</i>	Madrid	Coordinadores: Dr. Alfredo Carrato, Dr. Juan Jesús Cruz, Dr. Eduardo Díaz-Rubio Secretaría Científica: Luzan5 Tel.: 91 405 72 64 / E-mail: fundacioneco@luzan5.es
---	--------	---

**Del 21 al 23 de junio de 2012**

<i>International Clinical Research Conference on A-T2013</i>	Cambridge	Secretaría Técnica: AEFAT (Asociación Española Familia Ataxia-Telangiectasia) Contacto: Patxi Villen / Tel.: 651 56 39 98 E-mail: medicinayciencia@aefat.es / Web: www.aefat.es Información: www.atsociety.org.uk/research_conference2012.htm
--	-----------	--

**22 de junio de 2012**

<i>Simposio "Sarcomas Osteogénico y Metástasis Óseas: Actualización"</i>	Granada	Coordinador: Dr. Belón
--	---------	------------------------

**29 de junio de 2012**

<i>XII Jornadas de Revisión de ASCO (Madrid)</i>	Madrid	Coordinadores: Dr. Manuel Dómine, Fundación Jiménez Díaz (Madrid) y Dr. Joan Carles, Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) Web: www.doctaforum.com/postasco
--	--------	---

**JULIO 12**

**6 de Julio de 2012**

<i>XII Jornadas de Revisión de ASCO (Barcelona)</i>	Barcelona	Coordinadores: Dr. Joan Carles, Hospital Vall d'Hebron (Barcelona) y Dr. Manuel Dómine, Fundación Jiménez Díaz (Madrid) Web: www.doctaforum.com/postasco
---	-----------	---

**6 de Julio de 2012**

<i>Curso de Verano 2012. U C- San Lorenzo del Escorial: El Hospital como Centro de Enseñanza de la Medicina</i>	San Lorenzo del Escorial	Organizadores: Cátedra de Educación Médica Fundación Lilly- UCM Coordinadores de la reunión: Fundación Lilly Información e inscripciones: fundacionlilly@lilly.com Tel.: 91 781 50 70 // 50 71 / Fax: 91 781 50 79
---	--------------------------	---

**SEPTIEMBRE 12**

**Del 19 al 21 de septiembre de 2012**

<i>32º Congreso de la ESSO (Sociedad Europea de Oncología Quirúrgica)</i>	Valencia	Organizadores: Peter Naredi, Cornelis van de Velde, Graeme Poston, Thomas Lehnert, Tibor Kovacs, Santiago Gonzalez-Moreno Secretaría Técnica: secretaria.tecnica@seoq.org Más información: www.essoweb.org/eursso/congresses-a-courses/esso-32.html
---	----------	--

**Del 28 de septiembre al 2 de octubre de 2012**

<i>37<sup>st</sup> ESMO 2012</i>	Viena (Austria)	Web: www.esmo.org
----------------------------------	-----------------	-------------------

**OCTUBRE 12**

**4 y 5 de octubre de 2012**

<i>III Curso de Formación Conjunta TTCC/GEORCC en Tumores de Cabeza y Cuello</i>	Madrid	Coordinadores: Dr. Jorge Contreras (GEORCC), Dra. Yolanda Escobar (TTCC), Dr. Enrique García Miragall (GEORCC), Dr. Julio Lambea (TTCC) Secretaría técnica: Serini3 SL Tel.: 91 630 90 96 / Fax: 91 630 90 96 / e-mail: ttcc@serini3.es
--	--------	---



### **Del 17 al 19 de octubre de 2012**

<i>7<sup>th</sup> European Spring Oncology Conference</i>	Marbella, Málaga	Coordinadores: Dr. Hernán Cortés-Funes (Madrid) y Dr. Bruce Chabner (Massachusetts) Secretaría Técnica: BN&CO Congress and Event Management Tel.: 91 571 93 90 / 91 571 92 10 / Fax: 91 571 92 06 Web: www.esocmarbella.com
---	------------------	--

### **18 y 19 de octubre de 2012**

<i>VIII Simposium de Tumores Germinales Testiculares</i>	A Coruña	Organizadores: Dr. Luis León Mateos y Dr. Sergio Vázquez Estévez Secretaría Técnica: Doctaforum Tel.: 91 372 02 03 E-mail: grupogerminal@doctaforum.com Web: www.doctaforum.com/grupogerminal
--	----------	---

### **18 y 19 de octubre de 2012**

<i>VIII Simposium de Tumores Germinales Testiculares</i>	A Coruña	Organizadores: Dr. Luis León Mateos y Dr. Sergio Vázquez Estévez Secretaría Técnica: Doctaforum Tel.: 91 372 02 03 / E-mail: grupogerminal@doctaforum.com Web: www.doctaforum.com/grupogerminal
--	----------	--

### **19 de octubre de 2012**

<i>VIII Simposio GETNE</i>	Sevilla	Comité Organizador: Dra. Rocío García Carbonero, Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), Dr. Enrique Grande, Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid), Dra. Encarnación González, Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada), Dr. Javier Aller, Hospital Universitario Puerta del Hierro, (Madrid), Dra. Ruth Vera, Hospital Provincial de Navarra, (Pamplona) y Dra. Elena Martín, Hospital Universitario de la Princesa (Madrid) Secretaría Técnica: TACTICS MD Tel.: 93 451 17 24 E-mail: info@tacticsmd.net
----------------------------	---------	---

### **Del 24 al 26 de octubre de 2012**

<i>2º Simposio Nacional SEOM</i>	Madrid	Organiza: SEOM Presidente: Dr. Juan Jesús Cruz Coordinador Científico: Dr. César A. Rodríguez Tel.: 91 577 52 81 ext.2 E-mail: congresos@seom.org
----------------------------------	--------	---

## **NOVIEMBRE 12**

### **8 de noviembre de 2012**

<i>III Controversias Oncología Ginecológica. Detección y manejo multidisciplinar de la recaída del Cáncer Ginecológico</i>	Murcia	Organizado por Servicio Hematología y Oncología Médica H.G.U. J. M. Morales Meseguer Directora del curso: Dra Elena García Martínez E-mail: helenagarciam@gmail.com
--	--------	---

### **Del 14 al 16 de noviembre de 2012**

<i>XVIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Cancerología</i>	Jaén	Secretaría Técnica: Full Congress SL Tel.: 952 34 90 04 E-mail: sac@fullcongress.es
---	------	---

### **Del 15 al 17 de noviembre de 2012**

<i>XVI Curso R4: En el Umbral de la Práctica Oncológica</i>	Barcelona	Organizador: Dr. José Ramón Germá Lluch – ICO-Hospital Durán i Reynals E-mail: susana.villarta@pierre-fabre.es
---	-----------	---

**15 y 16 de noviembre de 2012**

<i>7ª Jornadas HITOS ONCOLÓGICOS: LO MEJOR DE 2012</i>	Madrid	Organizadores: Servicio de Oncología Hospital General Universitario Gregorio Marañón Secretaría Técnica: Aula Médica Congresos E-mail: Susana@aulamedicacongresos.com Más información: www.grupoaulamedica.com
--	--------	---

**16 de noviembre de 2012**

<i>IV Reunión Científica de SOLTI</i>	Madrid	Presidente: Dr. Josep Baselga (Massachussets General Hospital Cancer Center, Boston, MA) Secretaría Técnica: BN&CO Tel.: 91 571 93 90 / 91 571 92 10 / Fax: 91 571 92 06 Web: www.reunioncientificasolti.com
---------------------------------------	--------	---

**22 y 23 de noviembre de 2012**

<i>III Simposio Científico SOGUG</i>	Madrid	Secretaría Técnica: TACTICS MD Tel.: 93 451 17 24 / E-mail: info@tacticsmd.net
--------------------------------------	--------	---

**29 de noviembre de 2012**

<i>2<sup>nd</sup> START-CIOCC International Symposium</i>	Madrid	Organizado por Fundación INTHEOS (Investigational Therapeutics in Oncological Sciences) Coordinador: Dr. Emiliano Calvo, START Madrid, CIOCC Madrid Secretaría Técnica: TACTICS MD Tel.: 93 451 17 24 E-mail: info@tacticsmd.net
---	--------	--

**29 y 30 de noviembre de 2012**

<i>VI Simposio Educativo del GECP</i>	Alicante	Organizadores: Dr. Bartomeu Massutí, Hospital General Universitario (Alicante) y Dr. Rafael Rosell, ICO, Hospital Univ. Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona). Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) Secretaría Técnica: www.doctaforum.com/gecp
---------------------------------------	----------	--

**30 de noviembre de 2012**

<i>10<sup>th</sup> GEIS International Symposium</i>	Zaragoza	Organizador: Dr. Javier Martín Secretaría Técnica: GEIS Tel.: + 34 93 434 44 12 / Fax: + 34 93 253 11 68 E-mail: secretaria@grupogeis.org
---	----------	--

**13 y 14 de diciembre de 2012**

<i>XX Simposio TTD Internacional Avances en el Tratamiento de Tumores Digestivos</i>	Granada	Coordinador: Dra. Encarna González Flores Secretaría Técnica: Sede del Grupo TTD Att: Susana Rodríguez Fernández Plaza de Castilla, 3 8ºD-1 • 28046 Madrid Tel.: 91 378 82 75 / Fax: 91 378 82 76 E-mail: simposiottd@ttgroup.org
--	---------	--

**DICIEMBRE 12**

# Publicaciones



## Diagnóstico, estudio de extensión y pronóstico en Oncología

Este manual es fruto de la reunión celebrada en Benidorm en diciembre 2010, y del trabajo realizado por los autores durante 2011, con el apoyo de la Asociación para la Difusión de la Información en Oncología, contando con el auspicio de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Declaración de Interés Sanitario.

Se trata de una actividad acreditada en función de la encomienda de gestión concedida por los Ministerios de Sanidad y Política Social y Ministerio de Educación al Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (Resolución de 22 de marzo de 2002, BOE Núm. 81 de 4 de abril de 2002) con 7,8 créditos, equivalentes a 40 horas lectivas, créditos reconocidos por la European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME) de la European Union of Medical Specialists (UEMS).

Este manual sigue la estructura de SNOMED-CT, mantenida por la International Health Terminology Standards De-

velopment Organisation (IHTSDO), nomenclatura adoptada por el área de recursos semánticos del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España.

Los capítulos revisan el nivel de evidencia médica acerca de la localización, histología, etiología, sintomatología, estudios clínicos y factores pronósticos, incluyendo las clasificaciones habitualmente utilizadas. Las referencias bibliográficas siguen, en la medida de lo posible, el PubMed Unique Identifier de la National Library of Medicine del Instituto Nacional de la Salud americano.

Este manual puede ser de gran utilidad en la práctica clínica habitual, y puede facilitar el manejo de información objetiva de pacientes con cáncer. Como primera edición, esta obra es bastante completa, aunque no exhaustiva, y sus autores esperan ir mejorándola en sucesivas ediciones.





# Documento de Consenso 2011 de Sociedades Científicas

## Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano (VPH)

Este Consenso es una reedición del primer Consenso frente al VPH que vio la luz en el año 2008. Todas las Sociedades Científicas Españolas (CESC) trabajaron en esta iniciativa con dos objetivos básicos relacionados entre sí: en primer lugar articular una voz única de todas ellas relativa a toda la evidencia de calidad que sustentaba al “mundo del virus del papiloma humano (VPH)” y en segundo lugar dotar a los profesionales de la salud y a las Autoridades Sanitarias de un instrumento que les ayudara en el proceso asistencial y en el de toma de decisiones. El objetivo final era conseguir que en España se dispusiera de programas preventivos integrales –primarios (vacunación) y secundarios (cribado)– frente al cáncer de cuello de útero, diseña-

dos adecuadamente y que estos programas alcanzaran coberturas poblacionales lo más altas posibles, fomentando equidad y eficiencia.

El Grupo se ha reunido en dos sesiones de información y debate, inicial y de cierre, y durante casi un año ha mantenido en la red una intensa circulación de opiniones y aportaciones. Se decidió inicialmente dividir el trabajo en tres áreas, creándose tres grupos con composición referenciada en el encabezamiento de cada capítulo de este Consenso. Cada uno de los tres grupos elaboró una propuesta de texto que fue puesta en común en la reunión de cierre, discutida y finalmente aprobada por el grupo.

### Integrantes del Grupo:

- **Asociación Española de Coloproctología (AACP)**  
*Dr. Javier Cerdán*
- **Asociación de Microbiología y Salud (AMYS)**  
*Dr. Ramón Cisterna*
- **Asociación Española de Pediatría (AEP) Comité Asesor de Vacunas**  
*Dr. David Moreno-Pérez*
- **Asociación Española de Urología (AEU)**  
*Dres. Manuel Esteban y Jesús Salinas*
- **Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)**  
*Dr. Javier Cortés*
- **Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)**  
*Dra. Esther Redondo*
- **Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGP)**  
*Dra. Isabel Jimeno*
- **Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)**  
*Dr. Antonio González*
- **Sociedad Española de Otorrinolaringología y Patología Cérvicofacial (SEORL)**  
*Dr. Miquel Quer*

### Con la participación y adhesión de:

- **Dr. Xavier Bosch**  
*Servicio de Epidemiología. Institut Català d'Oncologia (ICO)*

### Coordinador:

- **Dr. Javier Cortés**  
*(SEGO)*



El documento completo se puede consultar en la página web de la SEOM ([www.seom.org](http://www.seom.org))

# Premios y Becas



## Agradecimiento a SEOM en JCO

El Dr. David Olmos, oncólogo médico e investigador actual en The Royal Marsden Hospital de Londres (United Kingdom) ha publicado recientemente un artículo científico en el Journal of Clinical Oncology (JCO). Este artículo es resultado de un proyecto que está financiado por una Beca SEOM y a la que hace referencia en los agradecimientos.

El estudio resume que la adecuada selección de pacientes para estudios clínicos tempranos representa un gran reto. David Olmos y col analizaron los datos de 2.182 pacientes elegibles tratados en estudios fase I entre 2005 y 2007 en 14 centros europeos. La mortalidad a 90 días fue 16.5% con una tasa de muerte relacionada con el fármaco del 0.4%. La retirada del estudio dentro de las tres semanas ocurrió en el 14% de los pacientes principalmente por progresión. Utilizando un análisis de regresión logística multivariante determinaron y validaron ocho variables pronósticas independientes de mortalidad a 90 días: performance status, albúmina, LDH, fosfatasa alcalina, número de localizaciones metastáticas, tasa de crecimiento tumoral clínico, linfocitos y leucocitos. Los autores concluyen que la selección de pacientes teniendo en cuenta estos factores reduciría en un 50% la mortalidad a 90 días no relacionada con el fármaco. Sin embargo, esto requeriría la reducción global en el reclutamiento de pacientes para estudios fase I del 20%, más de la mitad de los cuales vivirían más de los 90 días.

Published Ahead of Print on February 21, 2012 as 10.1200/JCO.2010.34.5074  
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2010.34.5074>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

### Patient Selection for Oncology Phase I Trials: A Multi-Institutional Study of Prognostic Factors

David Olmos, Roger F. A'Hern, Silvia Mariani, Rafael Marín, Carlos Gomez-Rivas, Joep Verweij, Evde F. Vlast, Patrick Schiffli, Joe Ivo Ang, Nicolas Piret, Jan H. Schellens, Giandomenico Di Costo, Andrea T. Brunetto, T.R. Jeffrey Evans, Richard Wilson, Elise Galteron, Ruth Plummer, Joep Tebbena, Jean Charles Soria, and Sten E. Kaye

**ABSTRACT**

**Purpose**  
The appropriate selection of patients for early clinical trials presents a major challenge. Previous analyses focusing on this problem were limited by small size and by interpractice heterogeneity. This study aims to define prognostic factors to guide risk-benefit assessments by using a large patient database from multiple phase I trials.

**Patients and Methods**  
Data were collected from 2,182 eligible patients treated in phase I trials between 2005 and 2007 in 14 European institutions. We derived and validated independent prognostic factors for 90-day mortality by using multivariate logistic regression analysis.

**Results**  
The 90-day mortality was 16.5% with a drug-related death rate of 0.4%. Trial discontinuation within 3 weeks occurred in 14% of patients primarily because of disease progression. Eight different prognostic variables for 90-day mortality were validated: performance status (PS), albumin, lactate dehydrogenase, alkaline phosphatase, number of metastatic sites, clinical tumor growth rate, lymphocytes, and WBC. Two different models of prognostic scores for 90-day mortality were generated by using these factors, including or excluding PS, both achieved specification of more than 85% and consistency of approximately 50% when using a score cutoff of 5 or higher. These models were not superior to the previously published Royal Marsden Hospital score in their ability to predict 90-day mortality.

**Conclusion**  
Patient selection using any of these prognostic scores will reduce non-drug-related 90-day mortality among patients enrolled in phase I trials by 50%. However, that can be achieved only by an overall reduction in recruitment to phase I studies of 20%, more than half of whom would in fact have survived beyond 90 days.

J Clin Oncol 30: © 2012 by American Society of Clinical Oncology

**INTRODUCTION**

The appropriate selection of patients with advanced cancer for phase I clinical trials has always represented a unique challenge because of the difficult underlying risk-benefit assessments.<sup>1</sup> Therapeutic utility is not a conventional primary end point of these dose- and toxicity-finding studies,<sup>2</sup> and potential patients are vulnerable because of the presence of progressive disease on the lack of standard treatment options.<sup>3-5</sup> Several institutional studies<sup>6-9</sup> have previously attempted to address these selection issues but were severely limited because of small patient numbers and larger interpractice heterogeneity. These include the previously validated<sup>10</sup> ( $n = 290$ ) Royal Marsden Hospital (RMH) score, which comprises three variables: serum albumin, number of metastatic sites, and lactate dehydrogenase (LDH).

To overcome previous limitations, we conducted a large multi-institutional, international study based on individual patient case records. The aim of this study included an analysis of treatment outcome activity and the identification of objective clinicopathologic factors that determine prognosis. Our expectation was that these factors could then be used to guide patient selection for phase I trials to minimize early trial attrition. Patients often discontinue clinical trial participation during the mandatory evaluation period (usually the first 3 to 4 weeks on study) because of non-drug-related events, and they typically derive minimal or no

Information downloaded from jco.ascopubs.org and provided by at INSTITUTE OF CANCER RESEARCH on March 1, 2012 from Copyright © 2012 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Copyright 2012 by American Society of Clinical Oncology

# Memoria final

## Becas SEOM 2006 para Jóvenes Investigadores

### Estudio prospectivo de la estabilidad en el tiempo de los ácidos nucleicos circulantes en sangre en función del almacenaje en pacientes neoplásicos

**IP: Dra. Cristina Caballero**

*Hospital General Universitario de Valencia*

## Introducción

En Europa, de los más de 150.000 nuevos casos de cáncer diagnosticados al año, sólo un 10% puede curarse y beneficiarse de una supervivencia a largo plazo, a causa principalmente de la ausencia de planes de detección precoz (sobre todo en sujetos de alto riesgo), la frecuencia de existencia de metástasis previamente al diagnóstico, y la baja tasa de respuesta al tratamiento quimioterápico (Sozzi, 2003). Consecuentemente, se hace necesario desarrollar nuevos tests que puedan facilitar un diagnóstico más temprano y un tratamiento más efectivo.

El análisis del ADN circulante en plasma o en suero, aislado de muestras de sangre periférica, supone una herramienta prometedora para el desarrollo de pruebas no invasivas (Sozzi, 2001), que además sólo demandan una pequeña muestra de sangre.

No se conoce con exactitud el origen y comportamiento del ADN circulante en sangre. Se han propuesto varias posibles fuentes para éste: lisis celular, apoptosis, necrosis, y liberación activa. Sin embargo, a pesar de su naturaleza poco específica, se ha visto que las concentraciones de ADN circulante tanto en plasma como en suero son más altas en pacientes oncológicos que en sujetos libres de enfermedad, por lo que puede tener un potencial considerable como indicador. De hecho, se ha confirmado su presencia en situaciones patológicas tanto benignas como malignas (Holdenrieder, 2005) – cáncer, sepsis, enfermedades autoinmunes, rechazos frente a trasplantes, traumas o isquemia – de forma que los cambios en la cantidad de ADN circulante se correlacionan, en el caso de las enfermedades neoplásicas, con la respuesta al tratamiento antitumoral y con la recurrencia del tumor. De la misma forma se pueden hallar cantidades

elevadas de mono y oligonucleosomas circulando en sangre de pacientes con tumores malignos (Holdenrieder, 2001), como cáncer nasofaríngeo (Lo, 2000), cáncer de mama (Kuroi, 2001) y cáncer cervical (Trejo-Becerril, 2003). Estos estudios confirman que se produce un incremento rápido de los nucleosomas circulantes seguido de un posterior descenso durante la primera semana de tratamiento (sea quimioterapia o radioterapia) o bien tras realizar una cirugía (Holdenrieder, 2004). De hecho, mucho del ADN hallado en suero o plasma se encuentra en forma de nucleosomas en sangre (Holdenrieder, 2001). Puesto que los nucleosomas se liberan inmediatamente tras la desintegración de la membrana plasmática durante la muerte celular y tienen una corta vida media, la concentración de ácidos nucleicos circulantes en sangre puede informar de la tasa de muerte celular que está ocurriendo en un momento dado (Holdenrieder, 2001).

El análisis de marcadores moleculares en fluidos orgánicos ha sido propuesto como herramienta útil para la detección precoz y el seguimiento de la terapia en cáncer. Para poder aplicar clínicamente una prueba basada en los niveles cuantitativos de ADN circulante, debe considerarse con atención la reproducibilidad de las medidas. Recientes artículos (Holdenrieder, 2005, Swinkels, 2003, Lam, 2004, Lui, 2002, Jung, 2003) han mostrado que varios factores relacionados con la toma de muestras sanguíneas y su procesamiento puede afectar a la concentración obtenida de ADN. Conseguir resultados fiables requiere protocolos preanalíticos estrictos. Sin embargo se conoce poco respecto al efecto que el almacenaje de muestras pueda tener sobre la concentración de ADN o nucleosomas en plasma o suero, ya que la cuestión de si el almacenaje prolongado de muestras – de plasma o suero completos, de ADN extraído a par-





III► tir de plasma o suero, o bien de nucleosomas aislados de muestras sanguíneas – puede afectar a los resultados de la cuantificación no se ha abordado exhaustivamente. Tal estudio supondrá una ayuda en la clarificación de la cinética de la degradación del ADN durante el almacenaje. Resultados previos (Sozzi, 2005) muestran una degradación sustancial tras realizar cuantificaciones en ensayos basados en PCR a tiempo real sobre muestras de plasma guardadas largo tiempo, de forma que se puede esperar una tasa media aproximada de un 30% de descenso relativo anual sobre la cantidad original. Estos datos proporcionan información

valiosa para la planificación racional de estudios prospectivos sobre series de muestras biológicas depositadas cierto tiempo, en particular si se han recolectado durante un periodo de tiempo prolongado, tal y como ocurre en ensayos clínicos. Por esto, debería tomarse en cuenta dicha observación durante la planificación y ejecución de ensayos clínicos prospectivos de larga duración que implican el análisis de ADN circulante o cuando las muestras plasmáticas deban almacenarse y utilizarse para análisis retrospectivos que involucran comparaciones cuantitativas o detección de marcadores moleculares.

## Objetivos

- a. **Objetivo Principal:** Valorar los cambios producidos en los niveles de ácidos nucleicos en muestras almacenadas durante tiempo y analizar la variabilidad obtenida en las medidas cuantitativas sucesivas, en relación con los siguientes parámetros:
  - Tiempo de almacenaje.
  - Temperatura de almacenaje.
  - Tipo de muestra congelada (suero, plasma, ADN extraído).
  - Influencia de la congelación – descongelación sucesiva.
- b. **Objetivo Secundario:** Examinar qué marcadores moleculares presentan una mayor estabilidad al almacenaje. Los marcadores a utilizar son:
  - GADPH.
  - Beta-globina.
  - hTERT.
  - Nucleosomas.

## Metodología

1. **Criterios de selección de pacientes:**
  - 20 Pacientes diagnosticados de cáncer.
  - Edad mínima de 18 años.
  - Cualquier estadio.
  - Con o sin tratamiento quimioterápico.
  - Consentimiento informado por parte del paciente.
2. **Cuantificación de los nucleosomas por ELISA (Roche Diagnóstico).**
3. **Cuantificación del ADN mediante RT-PCR en base al análisis de los genes hTERT, Beta-globina y GADPH.**

**NOTA:** Durante la ejecución del estudio se amplió la cohorte a 130 pacientes con NSCLC.

## Resultados y Discusión

A la hora de establecer biomarcadores para uso clínico es fundamental definir una metodología estandarizada que permita una rápida y fiable determinación de los parámetros biológicos. Si lo que tratamos es de moléculas con concentraciones muy bajas, necesitamos entonces tecnologías de máximo rendimiento,

como lo que sucede a la hora de purificar y cuantificar los ácidos nucleicos. En este sentido, los métodos de concentración mediante columnas de los mismos son una estrategia complementaria que permite abordar con mayor sensibilidad la cuantificación de los ácidos nucleicos, pero no los nucleosomas u

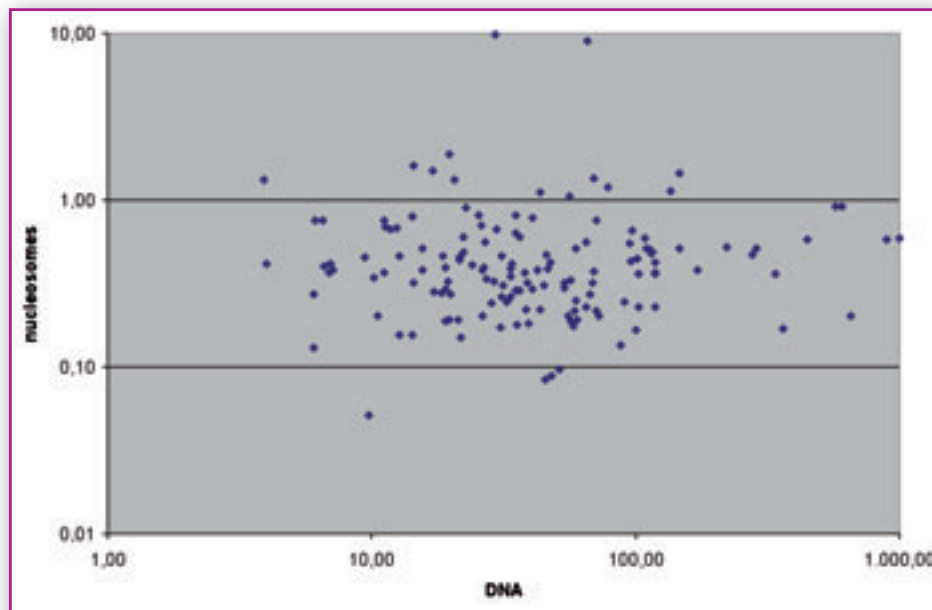
otras proteínas. Estas técnicas de concentración se han tenido que incorporar a nuestros procedimientos para obtener mejores resultados en el rango de sensibilidad de nuestros aparatos.

Cuantificar moléculas muy cerca de los límites de detección de las técnicas empleadas y la necesidad de concentración, supone un problema adicional, la falta de estandarización a la hora de los volúmenes de resuspensión y eluyente. Así mismo, todos los aspectos relacionados con los contaminantes en el eluido más allá que el ADN van a interferir o modificar la eficiencia de la reacción de PCR cuantitativa a tiempo real, y con ello drásticamente la cantidad y los resultados exponenciales de amplificación. Falta de objetividad y de reproducibilidad (Holdenrieder, 2005). Así mismo, hay que tener en cuenta que no todos los ácidos nucleicos que encontramos en la circulación provienen de los tumores, muchos derivan de células en circulación, especialmente inmunitarias con altas tasas de replicación y más en individuos donde la vigilancia inmunológica ha detectado la neoplasia y el recambio propio de otros tejidos ajenos al tumor. Todo ello puede comprometer la utilidad del biomarcador.

Hay que tener en cuenta que el ADN que circula en la sangre periférica va asociado a estructuras proteicas o histonas,

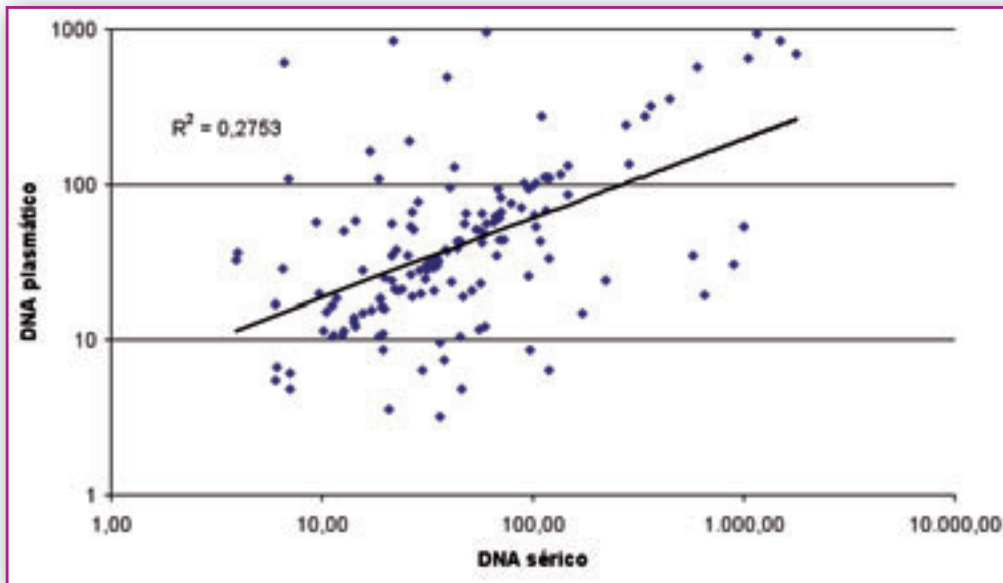
que junto con el ADN forman los nucleosomas, que son la unidad fundamental y esencial de cromatina. Los nucleosomas están formados por un núcleo proteico constituido por un octámero de histonas, proteínas fuertemente básicas y muy conservadas filogenéticamente. El octámero está formado por dos moléculas de cada una de las histonas H2a, H2b, H3 y H4. Viéndolo en un microscopio electrónico, se ve con forma de rosario o “collar de perlas”, ya que está formada por la doble hélice de ADN enrollada sobre sucesivos octámeros de histonas, existiendo entre dos nucleosomas consecutivos un fragmento de ADN, ADN espaciador. Cada octámero de histonas está rodeado por 1.7 vueltas de ADN bicatenario. Otra histona (H1) se extiende sobre la molécula de ADN fuera de la parte central del nucleosoma.

Se han diseñado anticuerpos contra los nucleosomas y por lo tanto se pueden cuantificar mediante ensayos de tipo ELISA, muy sensibles y específicos. A pesar de esta sensibilidad y especificidad. Un aspecto importante es que la liberación de nucleosomas acontece tras procesos de apoptosis o necrosis y no por estrés fisiológico como le podría suceder a las células de la sangre, ganado así en especificidad.



**Figura 1.** Ausencia de correlación entre los niveles basales de ADN circulante (ng/ml) y los de nucleosomas (unidades arbitrarias) en el suero de los pacientes. Es de resaltar que las cantidades cuantificadas de nucleosomas por métodos espectrofotométricos suponen densidades ópticas muy bajas y cerca del umbral de detección de la técnica.

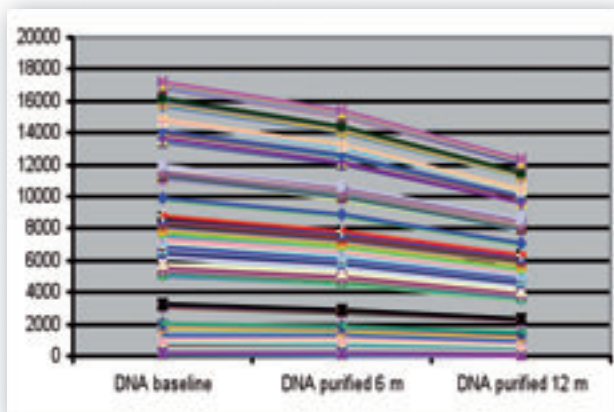
La matriz elegida es un aspecto fundamental a la hora de analizar los ácidos nucleicos en circulación, bien sea suero, plasma o el ADN ya purificado y extraído. El tipo de anticoagulante es importante pues la heparina y el citrato pueden interferir en la eficiencia de la PCR. Si los análisis se suponen diferidos en el tipo, la evidencia nos indica que el EDTA como anticoagulante sería la elección (Lam, 2004), mientras que el suero es excelente para todo lo referente a la cuantificación de proteínas. En este sentido, la liberación bioquímica de constituyentes plaquetarios puede llevarnos a resultados confusos y poco reproducibles (Jelkmann, 2001, Kavsak, 2010, Kavsak, 2008).



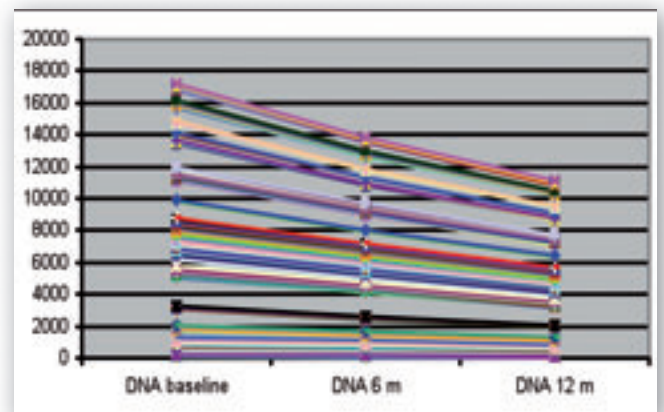
**Figura 2.** Comparativa entre los valores baseline de ADN sérico y plasmático.

Para disminuir la posible contaminación celular se ha de bajar la fuerza centrífuga que nos permite separar los componentes formos de los líquidos de la sangre (Hahn, 2002). Por otro lado el almacenamiento del ADN purificado y aislado parece ser una fuente impropia pues disminuye significativamente la concentración de ADN con el tiempo, tal y como lo demuestran otros autores, posiblemente debido a la degradación ácida espontánea de los ácidos nucleicos con el tiempo (Chiu, 2001).

type of sample	percentage of DNA recovery (median±SD)		
	6 months	12 months	24 months
storing purified DNA	92.5±5.7	74.5±7.8	60.4±13.9
storing plasma	83.1±7.1	67.1±7.9	54.3±16.2



**Figura 3.** En muestras purificadas de ADN, comparativa entre los valores baseline y tras 6 y 12 meses de almacenamiento.



**Figura 4.** En muestras plasmáticas sin purificar el ADN, comparativa entre los valores baseline y tras 6 y 12 meses de almacenamiento.



Se observa una disminución significativa de los valores de ADN obtenidos tras el almacenamiento a 12 meses. Teniendo en cuenta las dos formas de almacenar las muestras, bien sea el ADN purificado el que se mantiene a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis o el plasma con posterior preparación de la muestra y purificación del ADN, se degrada más, aunque el ADN procedente del plasma. Ello puede ser debido a la presencia en el mismo de enzimas que degradan los ácidos nucleicos como las nucleasas. Por el contrario uno de los mecanismos que acontecen y favorecen la degradación del ADN purificado y congelado es la degradación espontánea ácida de los mismos. Al ser una molécula ácida, la falta de poder tamponador de las soluciones en las que se mantiene este ADN, para evitar que las sales puedan interferir en las subsiguientes PCRs, este mecanismo se manifiesta de forma importante.

En conclusión la determinación de nucleosomas empleada no tiene la sensibilidad adecuada para el tipo de muestra utilizada. Téngase en cuenta que la técnica está recomendada su uso en sobrenadantes de cultivo o extractos celulares, don-

de la concentración de nucleosomas debe ser infinitamente superior a las del plasma o suero, donde sólo encontraremos nucleosomas procedentes de los órganos o territorios tisulares y su consiguiente goteo a la circulación periférica. Por lo que respecta al ADN libre en circulación, la correlación entre el encontrado en plasma y circulación es más pobre de lo esperado, encontrándose diferencias significativas entre ambos medios. Aunque los valores séricos son superiores a los encontrados en el plasma, el suero es excelente medio para todo lo referente a la cuantificación de proteínas. Por otro lado se ha podido evidenciar una degradación de la cantidad de ácidos nucleicos durante el almacenamiento, bien sea por hidrólisis ácida espontánea o por la acción de endonucleasas endógenas. Esta degradación alcanza es similar tanto en plasma como en suero y alcanza valores entre el 54 y el 60% a los dos años. Estos resultados obligan a replantear la forma de almacenamiento idóneo de muestras para estudios retrospectivos o diferidos en el tiempo y aconseja utilizar técnicas verdaderamente sensibles y de acorde con los valores de los parámetros biológicos que estemos analizando para no incurrir en errores de sensibilidad.

## Bibliografía

- Sozzi G, Conte D, Leon M, et al. Quantification of free circulating DNA as a diagnostic marker in lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3902-8.
- Sozzi G, Conte D, Mariani L, et al. Analysis of circulating tumor DNA in plasma at diagnosis and during follow-up of lung cancer patients. *Cancer Res* 2001;61:4675-8.
- Holdenrieder S, Stieber P, Chan LY, et al. Cell-free DNA in serum and plasma: comparison of ELISA and quantitative PCR. *Clin Chem* 2005;51:1544-6.
- Holdenrieder S, Stieber P, Bodenmuller H, et al. Nucleosomes in serum of patients with benign and malignant diseases. *Int J Cancer* 2001;95:114-20.
- Lo YM, Leung SF, Chan LY, et al. Kinetics of plasma Epstein-Barr virus DNA during radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Res* 2000;60:2351-5.
- Kuroi K, Tanaka C, Toi M. Clinical significance of plasma nucleosome levels in cancer patients. *Int J Oncol* 2001;19:143-8.
- Trejo-Becerril C, Perez-Cardenas E, Trevino-Cuevas H, et al. Circulating nucleosomes and response to chemotherapy: an in vitro, in vivo and clinical study on cervical cancer patients. *Int J Cancer* 2003;104:663-8.
- Holdenrieder S, Stieber P, Von Pawel J, et al. Circulating nucleosomes predict the response to chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10:5981-7.
- Swinkels DW, Wiegerinck E, Steegers EA, et al. Effects of blood-processing protocols on cell-free DNA quantification in plasma. *Clin Chem* 2003;49:525-6.
- Lam NY, Rainer TH, Chiu RW, et al. EDTA is a better anticoagulant than heparin or citrate for delayed blood processing for plasma DNA analysis. *Clin Chem* 2004;50:256-7.
- Lui YY, Chik KW, Lo YM. Does centrifugation cause the ex vivo release of DNA from blood cells? *Clin Chem* 2002;48:2074-6.
- Jung M, Klotzek S, Lewandowski M, et al. Changes in concentration of DNA in serum and plasma during storage of blood samples. *Clin Chem* 2003;49:1028-9.
- Sozzi G, Roz L, Conte D, et al. Effects of prolonged storage of whole plasma or isolated plasma DNA on the results of circulating DNA quantification assays. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1848-50.
- Jelkmann W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. *Clin Chem* 2001;47:617-23.
- Kavsak PA, Hirte H, Hotte SJ. Vascular endothelial growth factor concentration as a predictive marker: ready for primetime? *Clin Cancer Res* 2010;16:1341.
- Kavsak PA, Lee A, Hirte H, et al. Cytokine elevations in acute coronary syndrome and ovarian cancer: a mechanism for the up-regulation of the acute phase proteins in these different disease etiologies. *Clin Biochem* 2008;41:607-10.
- Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 2002;347:1593-603.
- Chiu RW, Poon LL, Lau TK, et al. Effects of blood-processing protocols on fetal and total DNA quantification in maternal plasma. *Clin Chem* 2001;47:1607-13.

## FICHA DE ACTUALIZACIÓN DE DATOS

### DATOS PERSONALES:

NOMBRE:.....  
PRIMER APELLIDO:.....  
SEGUNDO APELLIDO:.....  
FECHA DE NACIMIENTO:.....

**DIRECCIONES** (indique con una X la dirección en la que desee recibir la correspondencia de la SEOM):

DOMICILIO HABITUAL

Calle/Avenida/Plaza:.....  
C.P.:..... Población:..... Provincia:.....  
Teléfono:..... Fax:..... E-Mail:.....

LUGAR DE TRABAJO

Centro:.....  
Departamento:..... Cargo:.....  
Calle/Avenida/Plaza:.....  
C.P.:..... Población:..... Provincia:.....  
Teléfono:..... Fax:..... E-Mail:.....  
Año de comienzo de la Residencia:..... Año de Finalización:.....

Envío de Correspondencia

Domicilio Habitual

Lugar de Trabajo

**SOLICITA EL CAMBIO DE LOS DATOS PERSONALES QUE FIGURAN EN SU FICHA DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN POR LOS DATOS DEL ACTUAL DOCUMENTO**

### AUTORIZACION BANCARIA

EL Dr. .... con D.N.I.: .....  
Autoriza que le sean cargados en cuenta los recibos anuales de la SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ONCOLOGIA MEDICA.

### DATOS BANCARIOS

BANCO o CAJA:.....  
AGENCIA:..... N°.....  
DIRECCION: CALLE o PLAZA:..... N°.....  
POBLACION:..... PROVINCIA:..... C.P.:.....  
N.º CUENTA:.....  
ENTIDAD OFICINA D.C N° DE CUENTA

### FECHA Y FIRMA DEL SOLICITANTE:

Mediante la cumplimentación de este formulario autoriza a la Sociedad Española de Oncología Médica a incluir sus datos de carácter personal en un fichero que tiene por finalidad gestionar las relaciones de la SEOM con los socios y el envío de publicaciones, así como elaborar un directorio de profesionales de este sector. Asimismo, autoriza a que sus datos puedan ser cedidos a terceros relacionados con la profesión para que le envíen documentación que pueda resultar de su interés. Le comunicamos que sus datos serán tratados con la confidencialidad exigida en la normativa en materia de protección de datos y con las medidas de seguridad exigidas en la misma. Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición dirigiéndose a la sede de la Sociedad, sita en la calle Velázquez, 7-3º, 28001 de Madrid.



# LA RUTA DIRECTA HACIA LA EFICACIA EN ANALGESIA



*jurnista*  
(hidromorfona HCL Liberación Prolongada)

ALIVIO

DOLOR

janssen  
PHARMACEUTICAL COMPANY  
of Johnson & Johnson





**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** JURNISTA, 4 mg comprimidos de liberación prolongada. JURNISTA, 8 mg comprimidos de liberación prolongada. JURNISTA, 16 mg comprimidos de liberación prolongada. JURNISTA, 32 mg comprimidos de liberación prolongada. JURNISTA, 64 mg comprimidos de liberación prolongada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido de JURNISTA 4 mg contiene 4,36 mg y libera 4 mg de hidrocóloro de hidromorfona, equivalente a 3,56 mg de hidromorfona. Cada comprimido de JURNISTA 8 mg contiene 8,72 mg y libera 8 mg de hidrocóloro de hidromorfona, equivalente a 7,12 mg de hidromorfona. Cada comprimido de JURNISTA 16 mg contiene 16,35 mg y libera 16 mg de hidrocóloro de hidromorfona, equivalente a 14,24 mg de hidromorfona. Cada comprimido de JURNISTA 32 mg contiene y libera 32,00 mg de hidrocóloro de hidromorfona, equivalente a 28,48 mg de hidromorfona. Cada comprimido de JURNISTA 64 mg contiene y libera 64,00 mg de hidrocóloro de hidromorfona, equivalente a 56,96 mg de hidromorfona. Excipientes: Cada comprimido contiene la siguiente cantidad de lactosa: Comprimido de 4 mg: 0,01 mg; Comprimido de 8 mg: 4,37 mg; Comprimido de 16 mg: 6,81 mg; Comprimido de 32 mg: 10,02 mg; Comprimido de 64 mg: 8,03 mg. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido de liberación prolongada. JURNISTA, 4 mg comprimidos de liberación prolongada: beige pálido, redondos, biconvexos, con "HM 4" impreso con tinta negra en un lado. JURNISTA, 8 mg comprimidos de liberación prolongada: rojos, redondos, biconvexos, con "HM 8" impreso con tinta negra en un lado. JURNISTA, 16 mg comprimidos de liberación prolongada: amarillos, redondos, biconvexos, con "HM 16" impreso con tinta negra en un lado. JURNISTA, 32 mg comprimidos de liberación prolongada: blancos, redondos, biconvexos, con "HM 32" impreso con tinta negra en un lado. JURNISTA, 64 mg comprimidos de liberación prolongada: azules, redondos, biconvexos, con "HM 64" impreso con tinta negra en un lado. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** JURNISTA está indicado en el tratamiento de dolor intenso. **4.2 Posología y forma de administración.** La administración segura y eficaz de JURNISTA en pacientes con dolor, al igual que ocurre con otros analgésicos opioides, requiere una evaluación global del paciente. Así mismo, la selección de la dosis dependerá de la naturaleza del dolor, así como de la situación clínica concurrente del paciente. Debido a la variabilidad interindividual en la respuesta a opioides, se recomienda que todos los pacientes comiencen con dosis bajas y adecuada al nivel de analgesia requerido, manteniendo un balance aceptable con el perfil de reacciones adversas. Como con otros opioides mayores, al inicio del tratamiento se deben considerar medidas profilácticas para prevenir reacciones adversas conocidas (por ejemplo estreñimiento). Se deben dar instrucciones a los pacientes para que traguen el comprimido de JURNISTA entero con un vaso de agua, aproximadamente a la misma hora cada día, y nunca masticarlo, dividirlo o machucarlo. Pacientes que actualmente no están en tratamiento de forma rutinaria con opioides: La dosis inicial en la mayoría de los pacientes debería ser 8 mg cada 24 horas y no debería exceder 8 mg cada 24 horas. Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis inicial de titulación de 4 mg cada 24 horas para mejorar la tolerabilidad. Si se requiere, la dosis de titulación puede aumentarse o disminuirse en 4 ó 8 mg cada 24 horas, dependiendo de la respuesta y de los requerimientos analgésicos suplementarios. Debido a que el ajuste de dosis hasta alcanzar la analgesia adecuada es más lento con preparaciones de opioides de liberación controlada, puede ser aconsejable iniciar el tratamiento con preparaciones convencionales de liberación inmediata (por ejemplo, hidromorfona de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata) y después convertirlas a la dosis diaria total apropiada de JURNISTA. Usar la tabla adjunta para realizar la conversión. Pacientes que están actualmente en tratamiento con opioides de forma regular: En pacientes que actualmente toman analgésicos opioides, la dosis inicial de JURNISTA se debe basar en la dosis diaria del opioide anterior, usando los factores equianalgesicos estándares. Para otros opioides diferentes a la morfina, primero se debería calcular la dosis diaria total equivalente de morfina, y posteriormente utilizar la tabla siguiente para determinar la dosis diaria total equivalente de JURNISTA. Probablemente ningún factor fijo de conversión es satisfactorio en todos los pacientes, debido a las diferencias interindividuales y de formulaciones. Por lo tanto, se debe hacer la conversión a la dosis de inicio recomendada de JURNISTA, y seguirse de una estrecha supervisión del paciente. Las posologías se deberían redondear a la baja en intervalos de 4 mg, ajustándolas a la dosis disponible más adecuada (JURNISTA, comprimidos de 4, 8, 16, 32 y 64 mg), y de acuerdo a lo recomendado clínicamente. Cuando se inicie el tratamiento con JURNISTA, se debe interrumpir la administración de todos los analgésicos opioides cuya acción dure veinticuatro horas. JURNISTA se puede usar de forma segura, con dosis habituales de analgésicos no opioides y analgésicos complementarios. **Analgesia Adicional.** Además del tratamiento con JURNISTA una vez al día, los pacientes con dolor crónico pueden tener a su disposición fármacos contra el dolor irruptivo en preparaciones de liberación inmediata (por ejemplo hidromorfona de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata). Se debe usar la tabla de conversión para la conversión de las dosis. Las dosis individuales complementarias de hidromorfona de liberación inmediata o morfina de liberación inmediata, generalmente no deben exceder el 10%-25% de la dosis de JURNISTA de 24 horas (ver tabla siguiente). Individualización de la dosis y tratamiento de mantenimiento: Una vez iniciado el tratamiento con JURNISTA, pueden ser necesarios ajustes de dosis para obtener el mejor equilibrio para el paciente entre el alivio del dolor y los efectos secundarios debido a los opioides. Puede ser necesario un aumento gradual de la dosis, si la intensidad del dolor aumenta o la analgesia es inadecuada. Para permitir que los efectos producidos por el cambio de dosis se establezcan, no se debe aumentar la dosis en intervalos inferiores a 2 días. Como norma, en cada ajuste de dosis, se deben considerar incrementos del 25 %-100 % de la dosis diaria de JURNISTA administrada hasta ese momento. Una vez que los pacientes están estabilizados con el tratamiento de JURNISTA, puede mantenerse la dosis el tiempo que sea necesario. Los ajustes de dosis y la necesidad de continuar en tratamiento con opioides de veinticuatro horas de duración, deben reevaluarse periódicamente. **Uso en Niños y Adolescentes:** No se recomienda el uso de JURNISTA en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a que no se dispone de datos suficientes de seguridad y eficacia. **Uso en Ancianos:** El ajuste posológico en los ancianos es a menudo complejo. Por lo tanto, el tratamiento con hidromorfona se debe iniciar con precaución y se debe reducir la dosis inicial. **Insuficiencia Renal y Hepática:** Después de la administración de una dosis única de hidromorfona comprimidos de liberación inmediata, se observaron los siguientes resultados en estudios clínicos: En pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuaciones 7-9 en la escala de Child-Pugh) la exposición (AUC en plasma) y las concentraciones plasmáticas máximas de hidromorfona fueron aproximadamente 4 veces más altas comparadas con las del grupo control y la vida media de eliminación se mantuvo inalterada. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 40-60 ml/minuto), la exposición (AUC en plasma) a hidromorfona, fue aproximadamente 2 veces más altas que la de aquellos pacientes con función renal normal y la vida media de eliminación se mantuvo inalterada. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), la exposición (AUC en plasma) a hidromorfona fue aproximadamente 4 veces mayor que la de aquellos pacientes con función renal normal y la vida media de eliminación fue 3 veces más larga. Por tanto, los pacientes con insuficiencia hepática o renal moderada, deben empezar con dosis reducidas y deben ser supervisados estrechamente durante los ajustes de dosis. En pacientes con insuficiencia renal grave, se debe considerar también un aumento del intervalo entre dosis y en estos pacientes, la supervisión debe mantenerse durante el tratamiento de mantenimiento. **Suspensión del Tratamiento:** En aquellos pacientes con dependencia física a opioides y que reciben administración diaria de hidromorfona, la interrupción brusca del tratamiento con JURNISTA causará síndrome de abstinencia ("retirada"). Si la interrupción del tratamiento con JURNISTA está indicada, se debe reducir la dosis de JURNISTA al 50 % cada 2 días, hasta que se alcance la dosis más baja posible. En ese momento podrá interrumpirse el tratamiento de forma segura. Si aparecen signos de abstinencia, se debe interrumpir la disminución progresiva de la dosis para aumentarla ligeramente hasta que los signos y los síntomas de abstinencia a opioides desaparezcan. Entonces, deberá reanudarse la disminución progresiva de hidromorfona, utilizando periodos de tiempo más largos entre cada reducción de dosis, o convirtiendo a una dosis equianalgesica de otro opioide, para seguir disminuyéndola progresivamente. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad a hidromorfona o a alguno de los excipientes. Pacientes que han tenido intervenciones quirúrgicas y/o enfermedades subyacentes que pudieran dar lugar a estenosis del tracto gastrointestinal, o que

tengan "asas ciegas" del tracto gastrointestinal u obstrucción gastrointestinal. Tratamiento del dolor agudo o postoperatorio. Pacientes con disminución grave de la función hepática. Pacientes con insuficiencia respiratoria. Pacientes con dolor abdominal agudo de origen desconocido. Pacientes con crisis asmáticas. Tratamientos concomitantes con inhibidores de monoaminooxidasa (IMAOs) en los primeros 14 días tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.5). Tratamientos concomitantes con buprenorfina, nalbufina o pentazocina (ver sección 4.5). Pacientes en estado de coma. Niños. Durante el parto y alumbramiento. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los analgésicos opioides, incluyendo la hidromorfona, pueden provocar hipotensión grave en aquellos individuos cuya capacidad para mantener la tensión arterial se ve afectada por la disminución de volumen sanguíneo o por la administración de ciertos medicamentos concomitantes, tales como fenotiazinas o anestésicos generales. JURNISTA no debe utilizarse, en situaciones con riesgo de íleo paralítico. Ante la sospecha de íleo paralítico, debe interrumpirse el tratamiento con JURNISTA. En el caso de cordotomía plantificada u otras intervenciones quirúrgicas antiálgicas, los pacientes no deben ser tratados con JURNISTA en las primeras 24 horas tras la cirugía. A partir de entonces, si fuera necesario, se debe utilizar una nueva dosis, de acuerdo con el nivel de analgesia requerido. **Insuficiencia respiratoria:** El riesgo más importante de las preparaciones a base de opioides es la depresión respiratoria, presentándose con más frecuencia en situaciones de sobredosis, en ancianos, en pacientes debilitados y en aquellos que padecen enfermedades que están acompañadas por hipoxia o hipercapnia. En estos casos incluso dosis moderadas pueden producir insuficiencia respiratoria grave. JURNISTA, al igual que todos los opioides, debe utilizarse con extrema precaución en pacientes que tienen una considerable disminución de la reserva respiratoria, una depresión respiratoria preexistente y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El dolor intenso antagoniza los efectos de la depresión respiratoria de los opioides. Sin embargo, el dolor puede desaparecer repentinamente y la depresión respiratoria puede volver a manifestarse rápidamente. Los pacientes que están programados para una cirugía con anestesia regional o bloqueos de las vías de transmisión de dolor, no deben recibir JURNISTA durante las 24 horas previas a la intervención. La administración concomitante de hidromorfona con otros analgésicos opioides se asocia con un aumento de riesgo de insuficiencia respiratoria. Por lo tanto, cuando hidromorfona se administra concomitantemente con otros analgésicos es importante reducir la dosis de hidromorfona. **Traumatismo craneal e hipertensión intracraneal:** Los efectos depresores respiratorios de los opioides, junto a la retención de dióxido de carbono y la elevación secundaria de la presión del líquido cefalorraquídeo, pueden aumentar notablemente en presencia de hipertensión intracraneal o traumatismo craneal. En pacientes con traumatismo craneal, los opioides pueden enmascarar los signos neurológicos de aumentos adicionales de la presión intracraneal. JURNISTA sólo debe ser administrado, en estas circunstancias, con extrema precaución y cuando se considere indispensable. **Tracto gastrointestinal y músculo liso:** La hidromorfona, al igual que otros opioides, produce una reducción de la motilidad gastrointestinal asociada con un aumento de tono del músculo liso. Uno de los efectos secundarios más frecuentemente notificados durante el tratamiento con opioides es el estreñimiento. Se deben recomendar medidas para prevenir el estreñimiento y se debe considerar el empleo de un laxante de forma profiláctica. La hidromorfona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con estreñimiento crónico. Enfermedades clínicas o medicamentos que provocan una reducción repentina y significativa del tiempo de tránsito gastrointestinal, pueden producir una disminución de la absorción de hidromorfona liberada por JURNISTA comprimidos de liberación prolongada y pueden conducir potencialmente a síndromes de abstinencia en pacientes con dependencia física a opioides. La administración de opioides puede enmascarar el diagnóstico o el curso clínico de enfermedades abdominales agudas. Es importante, por lo tanto, asegurarse antes del inicio del tratamiento, que el paciente no sufre oclusión intestinal, sobre todo de tipo íleo. La hidromorfona también puede causar un aumento de la presión de las vías biliares como consecuencia de espasmos en el esfínter de Oddi. Por tanto, en pacientes con inflamación o trastornos obstructivos del intestino, pancreatitis aguda secundaria a trastornos de las vías biliares y en pacientes que van a someterse a cirugía biliar, hay que tomar precauciones en la administración de JURNISTA. El comprimido de JURNISTA es indeformable y su forma no se modifica durante su paso por el tracto gastrointestinal. En pacientes con estenosis conocidas, se han comunicado episodios muy raros de síntomas obstructivos asociados con la toma de fármacos con formulaciones de liberación controlada no deformables (ver sección 4.3). Se debe advertir a los pacientes que no deben alarmarse si les parece ver el comprimido de JURNISTA en sus deposiciones, ya que simplemente se trata de la cubierta exterior no soluble. **Pacientes con riesgo especial:** JURNISTA, al igual que todos los analgésicos opioides, se debe administrar con precaución y a dosis bajas en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática de leve a moderada, insuficiencia adrenocortical, miopía, hipertrofia prostática o estenosis uretral. También deben tomarse precauciones adicionales en la administración de JURNISTA, en pacientes con depresión del sistema nervioso central, cifosis, psicosis tóxica, alcoholismo agudo, delirium tremens o trastornos convulsivos. **Empleo en el Anciano:** Los ancianos son más propensos a sufrir efectos secundarios del sistema nervioso central (confusión) y alteraciones gastrointestinales, y suelen presentar una disminución fisiológica de la función renal. Por lo tanto, deben tomarse precauciones adicionales y debe reducirse la dosis inicial. El empleo de otros medicamentos concomitantes, sobre todo de antidepresivos tricíclicos, aumenta el riesgo de confusión y estreñimiento. En el anciano son frecuentes las enfermedades prostáticas y de vías urinarias. Esto contribuye a un aumento de riesgo de retención urinaria. Todas estas consideraciones deben tenerse en cuenta para aumentar las precauciones, más que para restringir el uso de opioides en ancianos. Incluso si la dosis es alta, un aumento de la dosis no refleja un desarrollo de tolerancia. **Dependencia al medicamento:** JURNISTA se debe utilizar con precaución en pacientes alcohólicos y con otros drogodependencias debido a que en estas poblaciones de pacientes, se observa con mayor frecuencia un aumento de la tolerancia a los opioides y una mayor incidencia de dependencia psicológica. En caso de abuso por vía parenteral, los excipientes de los comprimidos podrían causar complicaciones mortales. Con el uso continuado de opioides, incluyendo JURNISTA, cabe esperar el desarrollo de tolerancia y dependencia física. El abuso deliberado de JURNISTA, como pasa con otros opioides, puede aparecer, y se caracteriza por cambios en el comportamiento, que no se presentan en pacientes cuyo dolor es tratado de manera apropiada con JURNISTA. Se cree que el desarrollo de dependencia psicológica o adicción, sólo ocurre en individuos que pueden estar predispuestos de algún modo; y no cabe esperar esta respuesta con la administración adecuada de opioides para el manejo del dolor. Sin embargo, incluso si un paciente ha utilizado mal los opioides en el pasado, la hidromorfona u otros opioides pueden estar indicados en el tratamiento de dolor intenso. La necesidad de aumentar la dosis podría deberse a la patología subyacente y debe ser reevaluada. En la mayoría de los casos esta demanda refleja una necesidad real para el alivio de dolor y no se debe confundir con un empleo inadecuado del fármaco. El empleo de hidromorfona por deportistas de competición implicará su descalificación. La hidromorfona puede dar resultado positivo durante las comprobaciones antidopaje. Contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberían tomar este medicamento. El uso concomitante de JURNISTA y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de JURNISTA, se debe evitar el uso concomitante. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La administración concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) y opioides puede producir excitación o depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), hipotensión o hipertensión. JURNISTA está contraindicado en pacientes que toman IMAOs (ver sección 4.3). El empleo concomitante de hidromorfona con agonistas/antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) podría conducir a una reducción del efecto analgésico por el bloqueo competitivo de los receptores, así como a un riesgo de síndrome de abstinencia, por lo tanto, esta combinación está contraindicada (ver sección 4.3). El empleo concomitante

Opioide Anterior	Opioide Anterior (Dosis Diaria)	Opioide Anterior (Factor de Conversión)
Morfina	60	0,8
Hidromorfona	1	4

Dosis Diaria de JURNISTA (mg)	Comprimidos de Hidromorfona de Liberación Inmediata (mg por dosis)	Morfina de Liberación Inmediata (mg)
4	-	3
8	2	12
16	2	10-15
32	4	20-30
64	8	40-60

tengan "asas ciegas" del tracto gastrointestinal u obstrucción gastrointestinal. Tratamiento del dolor agudo o postoperatorio. Pacientes con disminución grave de la función hepática. Pacientes con insuficiencia respiratoria. Pacientes con dolor abdominal agudo de origen desconocido. Pacientes con crisis asmáticas. Tratamientos concomitantes con inhibidores de monoaminooxidasa (IMAOs) en los primeros 14 días tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.5). Tratamientos concomitantes con buprenorfina, nalbufina o pentazocina (ver sección 4.5). Pacientes en estado de coma. Niños. Durante el parto y alumbramiento. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los analgésicos opioides, incluyendo la hidromorfona, pueden provocar hipotensión grave en aquellos individuos cuya capacidad para mantener la tensión arterial se ve afectada por la disminución de volumen sanguíneo o por la administración de ciertos medicamentos concomitantes, tales como fenotiazinas o anestésicos generales. JURNISTA no debe utilizarse, en situaciones con riesgo de íleo paralítico. Ante la sospecha de íleo paralítico, debe interrumpirse el tratamiento con JURNISTA. En el caso de cordotomía plantificada u otras intervenciones quirúrgicas antiálgicas, los pacientes no deben ser tratados con JURNISTA en las primeras 24 horas tras la cirugía. A partir de entonces, si fuera necesario, se debe utilizar una nueva dosis, de acuerdo con el nivel de analgesia requerido. **Insuficiencia respiratoria:** El riesgo más importante de las preparaciones a base de opioides es la depresión respiratoria, presentándose con más frecuencia en situaciones de sobredosis, en ancianos, en pacientes debilitados y en aquellos que padecen enfermedades que están acompañadas por hipoxia o hipercapnia. En estos casos incluso dosis moderadas pueden producir insuficiencia respiratoria grave. JURNISTA, al igual que todos los opioides, debe utilizarse con extrema precaución en pacientes que tienen una considerable disminución de la reserva respiratoria, una depresión respiratoria preexistente y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. El dolor intenso antagoniza los efectos de la depresión respiratoria de los opioides. Sin embargo, el dolor puede desaparecer repentinamente y la depresión respiratoria puede volver a manifestarse rápidamente. Los pacientes que están programados para una cirugía con anestesia regional o bloqueos de las vías de transmisión de dolor, no deben recibir JURNISTA durante las 24 horas previas a la intervención. La administración concomitante de hidromorfona con otros analgésicos opioides se asocia con un aumento de riesgo de insuficiencia respiratoria. Por lo tanto, cuando hidromorfona se administra concomitantemente con otros analgésicos es importante reducir la dosis de hidromorfona. **Traumatismo craneal e hipertensión intracraneal:** Los efectos depresores respiratorios de los opioides, junto a la retención de dióxido de carbono y la elevación secundaria de la presión del líquido cefalorraquídeo, pueden aumentar notablemente en presencia de hipertensión intracraneal o traumatismo craneal. En pacientes con traumatismo craneal, los opioides pueden enmascarar los signos neurológicos de aumentos adicionales de la presión intracraneal. JURNISTA sólo debe ser administrado, en estas circunstancias, con extrema precaución y cuando se considere indispensable. **Tracto gastrointestinal y músculo liso:** La hidromorfona, al igual que otros opioides, produce una reducción de la motilidad gastrointestinal asociada con un aumento de tono del músculo liso. Uno de los efectos secundarios más frecuentemente notificados durante el tratamiento con opioides es el estreñimiento. Se deben recomendar medidas para prevenir el estreñimiento y se debe considerar el empleo de un laxante de forma profiláctica. La hidromorfona debe utilizarse con especial precaución en pacientes con estreñimiento crónico. Enfermedades clínicas o medicamentos que provocan una reducción repentina y significativa del tiempo de tránsito gastrointestinal, pueden producir una disminución de la absorción de hidromorfona liberada por JURNISTA comprimidos de liberación prolongada y pueden conducir potencialmente a síndromes de abstinencia en pacientes con dependencia física a opioides. La administración de opioides puede enmascarar el diagnóstico o el curso clínico de enfermedades abdominales agudas. Es importante, por lo tanto, asegurarse antes del inicio del tratamiento, que el paciente no sufre oclusión intestinal, sobre todo de tipo íleo. La hidromorfona también puede causar un aumento de la presión de las vías biliares como consecuencia de espasmos en el esfínter de Oddi. Por tanto, en pacientes con inflamación o trastornos obstructivos del intestino, pancreatitis aguda secundaria a trastornos de las vías biliares y en pacientes que van a someterse a cirugía biliar, hay que tomar precauciones en la administración de JURNISTA. El comprimido de JURNISTA es indeformable y su forma no se modifica durante su paso por el tracto gastrointestinal. En pacientes con estenosis conocidas, se han comunicado episodios muy raros de síntomas obstructivos asociados con la toma de fármacos con formulaciones de liberación controlada no deformables (ver sección 4.3). Se debe advertir a los pacientes que no deben alarmarse si les parece ver el comprimido de JURNISTA en sus deposiciones, ya que simplemente se trata de la cubierta exterior no soluble. **Pacientes con riesgo especial:** JURNISTA, al igual que todos los analgésicos opioides, se debe administrar con precaución y a dosis bajas en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática de leve a moderada, insuficiencia adrenocortical, miopía, hipertrofia prostática o estenosis uretral. También deben tomarse precauciones adicionales en la administración de JURNISTA, en pacientes con depresión del sistema nervioso central, cifosis, psicosis tóxica, alcoholismo agudo, delirium tremens o trastornos convulsivos. **Empleo en el Anciano:** Los ancianos son más propensos a sufrir efectos secundarios del sistema nervioso central (confusión) y alteraciones gastrointestinales, y suelen presentar una disminución fisiológica de la función renal. Por lo tanto, deben tomarse precauciones adicionales y debe reducirse la dosis inicial. El empleo de otros medicamentos concomitantes, sobre todo de antidepresivos tricíclicos, aumenta el riesgo de confusión y estreñimiento. En el anciano son frecuentes las enfermedades prostáticas y de vías urinarias. Esto contribuye a un aumento de riesgo de retención urinaria. Todas estas consideraciones deben tenerse en cuenta para aumentar las precauciones, más que para restringir el uso de opioides en ancianos. Incluso si la dosis es alta, un aumento de la dosis no refleja un desarrollo de tolerancia. **Dependencia al medicamento:** JURNISTA se debe utilizar con precaución en pacientes alcohólicos y con otros drogodependencias debido a que en estas poblaciones de pacientes, se observa con mayor frecuencia un aumento de la tolerancia a los opioides y una mayor incidencia de dependencia psicológica. En caso de abuso por vía parenteral, los excipientes de los comprimidos podrían causar complicaciones mortales. Con el uso continuado de opioides, incluyendo JURNISTA, cabe esperar el desarrollo de tolerancia y dependencia física. El abuso deliberado de JURNISTA, como pasa con otros opioides, puede aparecer, y se caracteriza por cambios en el comportamiento, que no se presentan en pacientes cuyo dolor es tratado de manera apropiada con JURNISTA. Se cree que el desarrollo de dependencia psicológica o adicción, sólo ocurre en individuos que pueden estar predispuestos de algún modo; y no cabe esperar esta respuesta con la administración adecuada de opioides para el manejo del dolor. Sin embargo, incluso si un paciente ha utilizado mal los opioides en el pasado, la hidromorfona u otros opioides pueden estar indicados en el tratamiento de dolor intenso. La necesidad de aumentar la dosis podría deberse a la patología subyacente y debe ser reevaluada. En la mayoría de los casos esta demanda refleja una necesidad real para el alivio de dolor y no se debe confundir con un empleo inadecuado del fármaco. El empleo de hidromorfona por deportistas de competición implicará su descalificación. La hidromorfona puede dar resultado positivo durante las comprobaciones antidopaje. Contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberían tomar este medicamento. El uso concomitante de JURNISTA y alcohol puede aumentar las reacciones adversas de JURNISTA, se debe evitar el uso concomitante. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** La administración concomitante de inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAOs) y opioides puede producir excitación o depresión del Sistema Nervioso Central (SNC), hipotensión o hipertensión. JURNISTA está contraindicado en pacientes que toman IMAOs (ver sección 4.3). El empleo concomitante de hidromorfona con agonistas/antagonistas de la morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina) podría conducir a una reducción del efecto analgésico por el bloqueo competitivo de los receptores, así como a un riesgo de síndrome de abstinencia, por lo tanto, esta combinación está contraindicada (ver sección 4.3). El empleo concomitante



de depresores del Sistema Nervioso Central tales como hipnóticos, sedantes, anestésicos generales, antipsicóticos y alcohol, puede producir efectos depresores aditivos, depresión respiratoria, hipotensión, sedación profunda o coma. Cuando esta combinación está indicada, se debe reducir la dosis de uno o ambos agentes. JURNISTA como otros opioides, puede aumentar la acción bloqueadora neuromuscular de los relajantes musculares y producir un aumento del grado de la depresión respiratoria. El alcohol puede aumentar los efectos farmacodinámicos de JURNISTA, se debe evitar el uso concomitante. **4.6 Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay datos clínicos disponibles en relación con la gestación. Sin embargo, en estudios en animales (ver sección 5.3), se ha observado toxicidad reproductiva, aunque no efectos teratogénicos. Se ha demostrado que la hidromorfona atraviesa la placenta en animales de experimentación. Se desconoce el riesgo potencial en humanos del empleo de opioides durante el embarazo. JURNISTA no se debe usar durante el embarazo y el parto debido a que disminuye la contractilidad uterina y aumenta el riesgo de depresión respiratoria neonatal. Los recién nacidos de madres tratadas crónicamente con opioides pueden presentar síndrome de abstinencia. **Lactancia.** En los estudios clínicos se han detectado, bajas concentraciones de hidromorfona y otros analgésicos opioides en la leche materna. Estudios preclínicos han mostrado que la hidromorfona puede ser detectada

Clasificación de efectos y síntomas	Reacciones Adversas Más frecuentes (>1%)	Reacciones Adversas Frecuentes (>1% a <10%)	Reacciones Adversas Poco frecuentes (>1.00 a <10%)	Reacciones Adversas Raras (>10.00 a <1.000)	Reacciones Adversas Muy raras (>10.000)
Depresiones complementarias	Depresión de juicio	Saturación de órganos derivados, aumento de peso en un suero, aumento de efectos hepáticos, disminución de la presión arterial	Depresión de los reflejos, depresión de la temperatura, depresión del apetito	Depresión de los reflejos	Depresión de los reflejos
Tactos cardíacos	Taquicardia	Fibrilaciones auriculares	Bradicardia	Bradicardia	Bradicardia
Tactos del sistema nervioso	Confusión, dolor de cabeza, mareo	Depresión de la memoria, hipersensibilidad, Parosmia, Tactos de parestesia muscular, espasmos, Tactos de la atención, Depresión	Mareos, alteraciones de la coordinación, Diquesismo, Grupos Oculares, Tactos de equilibrio, Head lag de conciencia, Hipersensibilidad, Tactos Oculares, Hipersensibilidad, Parestosia, Disorientación	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad
Tactos oculares	Tactos de la vista como visión borrosa	Mareo, Diquesismo, Head lag	Mareo, Diquesismo, Head lag		
Tactos de voz y del labio	Voz gorgoteante	Apnea			
Tactos respiratorios tónicos y mecánicos	Dificultad	Dificultad respiratoria, Tactos Apnea, Broncoespasmo, Hiperventilación, Estomatitis		Depresión respiratoria	
Tactos gastrointestinales	Constipación, Náuseas, Vómitos	Boca seca, Diquesismo, Dolor abdominal, Diquesismo, Diquesismo, Diquesismo	Depresión abdominal, Nerviosismo, Depresión intestinal, espasmos, Mareo, náuseas, Diquesismo intestinal, Diquesismo, Diquesismo, Tactos de la actividad gastrointestinal, Perforación del intestino grueso	Incremento de la actividad gastrointestinal, Prurito, Náuseas, Diquesismo, Head lag, Náuseas de espasmos, Diquesismo, Diquesismo	
Tactos renales y urinares	Nefroses agudas, Diquesismo, Tactos de la micción	Dificultad para pasar la micción, Poliuria			
Tactos de la piel y del pelo	Hipersensibilidad, Prurito, Rash	Escoria*			Empoisonamiento de la cascavela
Tactos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Esqueletos musculares, Dolor de espalda, Espasmos, Dolor en las articulaciones	Mareo			
Tactos endocrinos		Aumento del apetito, Reducción de lactos, Hipersensibilidad		Hiperglucemia	
Tactos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Desnutrición	Aumento del apetito, Reducción de lactos, Hipersensibilidad			
Micciones e infecciones	Callos, Diquesismo	Seborrea			
Tactos tisulares	Hipersensibilidad, Rash, Hipersensibilidad				
Tactos generales y alteraciones en el grado de administración	Ataxia	Letargo, Síndrome de abstinencia, Prurito, Diquesismo, Mareo, Head lag, Diquesismo	Sensaciones anómalas, Mareo, Diquesismo del canal, Síndrome de equilibrio, Head lag y mareo similar al producido por una ingesta excesiva de alcohol ("Nausea")	Insensibilidad de este tejido, Insensibilidad de la piel y de la hipersensibilidad	
Tactos reproductivos				Cloroformo*	
Tactos del aparato reproductivo y de la mama			Diquesismo erectil, Impotencia, Diquesismo sexual		
Tactos psíquicos	Nerviosismo, Ansiedad, Confusión, Tactos de la atención, Mareo, Depresión, Alteraciones de la memoria, Diquesismo, Espasmos	Depresión de la vida, Mareo de juicio, Tactos, Agitación, Diquesismo, Agitación, Tactos de la conciencia*, Síntoma, Tactos de la sobria		Dependencia*	

\*Reacciones Adversas (RA) descritas en otras formulaciones de hidromorfona de hidromorfona.

se sospecha son farmacológicamente dependientes de la hidromorfona puesto que la inversión rápida de los efectos de los opioides, incluyendo hidromorfona, puede desencadenar un síndrome de abstinencia. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: analgésicos alcaloides naturales del opio. Código ATC: N02AA03. La hidromorfona es un derivado semisintético de la morfina. La hidromorfona, como todos los analgésicos opioides, ejerce sus efectos farmacológicos principales sobre el SNC y el músculo liso. Estos efectos son expresados y modulados por la unión a receptores opioides específicos. La hidromorfona es principalmente un agonista de los receptores  $\mu$  mostrando una afinidad débil por los receptores  $\kappa$ . La analgesia ocurre como consecuencia de la unión de la hidromorfona a los receptores  $\mu$  del SNC. Aunque las estimaciones varían (de 2 a 10 veces), parece ser que la hidromorfona oral es aproximadamente 5 veces más potente (por peso) que la morfina y tiene una duración del efecto más corta. La depresión respiratoria ocurre principalmente por la acción directa sobre los centros de control respiratorios cerebrales. Los opioides pueden causar náuseas y vómitos, debido al estímulo directo de los quimiorreceptores de la emesis en el área posterior de la médula. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Después de la administración de una dosis única oral de JURNISTA comprimidos de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas aumentan gradualmente durante 6 u 8 horas. A partir de entonces, las concentraciones se mantienen hasta aproximadamente 18 y 24 horas después de la administración; los valores medios de  $T_{max}$  fueron aproximadamente de 13 a 16 horas. Esto demuestra, que hidromorfona se libera de la forma farmacéutica de una manera constante, con una absorción continuada del medicamento a lo largo del tubo digestivo durante aproximadamente 24 horas. Estos datos son consistentes con la administración una vez al día. La biodisponibilidad media absoluta de la hidromorfona después de una dosis única de 8, 16 ó 32 mg de JURNISTA, oscila entre el 22% al 26%. Las concentraciones plasmáticas estables son aproximadamente dos veces las observadas después de la primera dosis, y el equilibrio se alcanza aproximadamente en el momento que se administra la tercera dosis de JURNISTA. Con la administración múltiple, no se observó ningún cambio dependiente del tiempo en la farmacocinética. JURNISTA administrado una vez al día, mantuvo las concentraciones plasmáticas estables de hidromorfona en el mismo intervalo de concentración que cuando se administra un comprimido de liberación inmediata 4 veces al día a la misma dosis total diaria, disminuyendo las fluctuaciones periódicas en los niveles plasmáticos observados con comprimidos de liberación inmediata. El grado de fluctuación en la concentración plasmática estable durante un periodo de 24 horas, fue más bajo con JURNISTA (83 %) cuando se comparó con las fluctuaciones totales del comprimido de liberación inmediata (147 %). El AUC de la hidromorfona para JURNISTA, en el caso de la concentración plasmática estable, es equivalente al observado para el comprimido de liberación inmediata. La unión a proteínas plasmáticas es baja (<30 %). La vía principal de metabolización es la glucuronización y el metabolito principal es hidromorfona 3- glucuronido, el cual sigue en plasma una evolución en el tiempo similar a hidromorfona. A diferencia de la morfina, no se produce 6-glucuronido. Se ha demostrado una farmacocinética lineal para el comprimido de liberación prolongada, en un intervalo de dosis de 4 a 64 mg, con un aumento en las concentraciones plasmáticas ( $C_{max}$ ) y en la exposición total (AUC) proporcional a la dosis. El efecto de la edad sobre la farmacocinética de una dosis única de la hidromorfona de liberación inmediata, provocó una disminución del 14 % en  $C_{max}$  y un aumento modesto (11 %) en la AUC en el anciano comparado con el joven. No se observó ninguna diferencia en  $T_{max}$ . No se puede excluir una mayor sensibilidad en los individuos de edad avanzada. En general, la selección de dosis para un paciente anciano se debe hacer con cautela, normalmente comenzando con la dosis más baja del rango de dosis, y teniendo en cuenta la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal, o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos en esta población. Después de la administración de JURNISTA en mujeres y hombres, las concentraciones plasmáticas de hidromorfona y los parámetros farmacocinéticos, son similares. En los estudios que usaron medicación oral única con comprimidos convencionales (liberación inmediata), la insuficiencia hepática reduce el metabolismo de primer paso de la hidromorfona, de tal forma, que en los sujetos con disfunción hepática moderada, se observan niveles plasmáticos de hidromorfona cuatro veces más altos. La insuficiencia renal afectó a la farmacocinética de la hidromorfona y la de sus metabolitos hidromorfona 3- glucuronido y 3- sulfato. Los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la hidromorfona fueron un aumento de la biodisponibilidad de hidromorfona en 2 y 4 veces en pacientes con deterioro moderado y grave, respectivamente. Hubo también cambios sustanciales en la cinética de eliminación de hidromorfona 3- glucuronido para el grupo de insuficiencia renal grave, aunque la hemodilísis fue eficaz en reducir los niveles plasmáticos tanto de hidromorfona como de sus metabolitos. Ver sección 4.2 para recomendaciones de posología. En un estudio se comparó la absorción de la hidromorfona de JURNISTA cuando se toma con 240 ml de alcohol, al 4 %, al 20 % y al 40 %, y se vio que en ayunas los valores de la  $C_{max}$  aumentaron en una media de 17, 31, y 28 % respectivamente, viéndose menos afectados después de ingerir alimentos siendo estos valores 14, 14, y 10 %, respectivamente. La  $T_{max}$  media cuando se tomó (postprandial) y en ayunas) con alcohol al 4, al 20 y al 40 % fue 12-16 h y sin alcohol fue 16 h. No se vio ningún efecto sobre los valores de AUC, tanto después de ingerir alimento como en ayunas. Debido a la tecnología DROS® en JURNISTA, las propiedades de liberación prolongada de JURNISTA se mantienen en presencia de alcohol. Para interacciones farmacocinéticas, ver sección 4.4. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los estudios preclínicos de la administración oral de hidromorfona, revelaron que no había ningún riesgo especial para humanos basado en los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y fertilidad. En la rata, se observó una ligera, pero estadísticamente significativa reducción en las implantaciones para dosis 6,25 mg/kg/día, un nivel de dosis que produjo toxicidad materna durante el periodo de apareamiento. La exposición plasmática (AUC) a hidromorfona a este nivel de dosis, fue 135ng.hr/ml, proporcionando un factor de seguridad de aproximadamente 1,5 sobre la exposición humana (AUC), basado en la dosis diaria media. La viabilidad neonatal y la supervivencia antes del destete de ratas, disminuyó para una dosis materna diaria oral de 6,25 mg/kg. Esto último parece ser un efecto de clase de los analgésicos opioides. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Núcleo del comprimido recubierto: Óxido de polietileno 200K, Povidona K29-32, Estearato magnésico, Óxido férrico amarillo E172 (pólo 4 mg y 32 mg). Sulfhidroxitolueno E321. Óxido de polietileno 2000K. Cloruro de sodio. Hipromelosa. Óxido de hierro negro E172. Lactosa anhidra. Acetato de celulosa. Macrogl 3350. Cubierta de color: 8 mg, 16 mg, 32 mg y 64 mg: Lactosa monohidrato, hipromelosa, dióxido de titanio E171, triacetato de glicerol, óxido férrico rojo E172 (8 mg) / óxido férrico amarillo E172 (16 mg) / laca indigo carmin E132 (64 mg). Comprimido de 4 mg: Hipromelosa, dióxido de titanio E171, Macrogl 400, óxido férrico amarillo E172, óxido férrico rojo E172 y óxido férrico negro E172. Cubierta transparente: Hipromelosa, Macrogl 400. Tinta de impresión: Óxido de hierro negro E172. Prepléngico. Hipromelosa. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 25 °C. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Los comprimidos están acondicionados en un blister de PVC/Actar Aluminio. Tamaños de envases de 7, 10, 14, 20, 28, 30, 35, 40, 50, 56, 60, 100 comprimidos. No todos los tamaños de envases están comercializados. **Precio:** JURNISTA, 4 mg comprimidos de liberación prolongada 30 comprimidos: PVP IVA: 26,99€. JURNISTA, 8 mg comprimidos de liberación prolongada 30 comprimidos: PVP IVA: 53,98€. JURNISTA, 16 mg comprimidos de liberación prolongada 30 comprimidos: PVP IVA: 107,96€. JURNISTA, 32 mg comprimidos de liberación prolongada 30 comprimidos: PVP IVA: 162,82€. JURNISTA, 64 mg comprimidos de liberación prolongada 30 comprimidos: No se comercializa. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-CILAG S.A. Paseo de las Doce Estrellas 5-7. 28042 Madrid. España. **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JURNISTA, 4 mg comprimidos de liberación prolongada: 69.710. JURNISTA, 8 mg comprimidos de liberación prolongada: 68.018. JURNISTA, 16 mg comprimidos de liberación prolongada: 68.019. JURNISTA, 32 mg comprimidos de liberación prolongada: 68.020. JURNISTA, 64 mg comprimidos de liberación prolongada: 68.021. **9. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta oficial de estupefacientes. **10. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** JURNISTA, 4 mg comprimidos de liberación prolongada: Abril de 2006. JURNISTA, 8 mg comprimidos de liberación prolongada: Septiembre del 2006. JURNISTA, 16 mg comprimidos de liberación prolongada: Septiembre del 2006. JURNISTA, 32 mg comprimidos de liberación prolongada: Septiembre del 2006. JURNISTA, 64 mg comprimidos de liberación prolongada: Septiembre del 2006. **11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 3 Junio 2011.



**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** SUTENT 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg, 25 mg ó 50 mg de sunitinib respectivamente. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST).** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no reseccables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. **Carcinoma de células renales metastásico (CCRM).** SUTENT está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos. **Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET).** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no reseccables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con SUTENT como tratamiento en primera línea es limitada. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerígenos. En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de SUTENT es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas. En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUTENT es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin periodo de descanso programado. Ajuste de dosis. Seguridad y tolerabilidad. En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día. Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual. Inhibidores/inductores del CYP3A4. La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT en tramos de 12,5 mg hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. Poblaciones especiales; Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes por debajo de 18 años de edad. No hay más datos disponibles. No hay un uso relevante de SUTENT en niños desde el nacimiento hasta una edad inferior a 6 años en la indicación de tumores malignos no reseccables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. No hay un uso relevante de SUTENT en población pediátrica en las indicaciones para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico y para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no reseccables o metastásicos, con progresión de la enfermedad. No se recomienda el uso de SUTENT en la población pediátrica. Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años): Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. Insuficiencia hepática: No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C, insuficiencia renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodíalisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual. Forma de administración: SUTENT se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Alteraciones de la piel y tejidos. La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es una reacción adversa frecuente que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Hemorragia y hemorragia tumoral. Durante el periodo post-comercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos fatales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, tumoral, del tracto urinario y cerebral. En ensayos clínicos, la hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En 2 pacientes (~ 1,8%) que recibían SUTENT en un ensayo clínico fase 2 en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa. Once pacientes (3,1%) en tratamiento con sunitinib versus 1 (0,3%) paciente que recibió interferón alfa presentaron hemorragias de grado 3 o superiores relacionadas con el tratamiento. El 26% de los pacientes en tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, presentaron hemorragias. Se observaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 19% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio fase 3 de pNET en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Alguno de estos acontecimientos de epistaxis fue grave, si bien muy raramente fatales. Trastornos gastrointestinales. Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos (ver sección Reacciones Adversas). El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas o antiácidas. Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib. En el ensayo en fase 3 de GIST, el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal fatal relacionada con el tratamiento. Hipertensión. Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de sunitinib fue reducida o su administración se suspendió temporalmente en aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico ó 110 mmHg diastólico). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 30% de los pacientes que recibieron malato de sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN- $\alpha$  experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN- $\alpha$ . Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. Trastornos hematológicos. Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se ha observado la aparición de anemia tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib; se ha notificado grado 3 en 4 casos. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. Trastornos cardíacos. Durante el periodo post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la tracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF)

**Tabla 1 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de GIST con SUTENT**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	35 (35,5%)	14 (6,5%)	3 (0,7%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	31 (31,4%)	39 (8,3%)	5 (0,1%)	
	Muy frecuente	Trombocitopenia	37 (37,2%)	19 (4,7%)	6 (0,4%)	
	Frecuente	Leucopenia	28 (5,9%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Linfopenia	10 (2,2%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	59 (33,4%)	5 (0,1%)	1 (0,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito	117 (58,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	14 (0,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Alteración del gusto	105 (53,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	75 (37,2%)	5 (5,1%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Parestesia	27 (6,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Mareo	18 (4,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Neuropatía periférica	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Hipoestesia	10 (2,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	101 (53,9%)	43 (8,8%)	0 (0,0%)	
Trastornos respiratorios, tóxicos y mediación	Frecuente	Fatiga	28 (6,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Dorax	18 (3,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cristaluria	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	187 (42,5%)	24 (5,5%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	161 (36,6)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	36 (22,2%)	7 (0,8%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	35 (25,1%)	7 (0,8%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	30 (16,2)	4 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal/dorsal	77 (37,5%)	15 (3,4%)	2 (0,5%)	
	Muy frecuente	Indigestión	46 (20,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dolor bucal	44 (20,2%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Estreñimiento	37 (8,4%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Disfagia	37 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Sequedad de boca	31 (7,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Enfermedad de refluxo gastro-esofágico	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Ulceración bucal	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Molestias orales	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Pel arenoso/Decoloración de la piel	146 (33,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodactilia palmo-plantar	106 (24,1%)	27 (6,1%)	0 (0,0%)
Muy frecuente		Cambios de coloración de la piel	37 (25,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Muy frecuente		Español	34 (24,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Sequedad de piel	41 (8,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Alopecia	33 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Dermatitis	29 (6,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Edema periorbital	26 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Reacción cutánea	26 (4,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Eritema	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Escama	18 (3,0%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Furúnculo	16 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Hiperpigmentación de la piel	15 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Eritematoide de la piel	12 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Ampollas	10 (2,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Lesiones de la piel	10 (2,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	54 (23,7%)	5 (5,1%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Atraxia	38 (8,9%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Malgia	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Espasmos musculares	21 (4,8%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Dolor de espalda	11 (2,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Dolilidad muscular	10 (2,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/dolor	267 (85,2%)	64 (14,5%)	5 (0,1%)	
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	70 (35,3%)	6 (0,4%)	1 (0,2%)	
	Muy frecuente	Edema*	59 (33,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Prurito	26 (5,9%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Aumento de la temperatura	36 (8,0%)	12 (2,7%)	7 (0,8%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos*	33 (7,5%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la tracción de eyección	27 (6,1%)	5 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	27 (6,1%)	6 (0,4%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Recuento disminuido de plaquetas	25 (5,7%)	4 (0,9%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Disminución del peso	23 (5,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Orbitaria holoftálica (conjuntivas elevadas)	22 (5,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Aumento de la amilasa	21 (4,8%)	6 (0,8%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Aumento de la actividad aminotransferasa	18 (4,1%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Aumento de la actividad aminotransferasa	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	414 (84,1%)	204 (46,4%)	52 (12,0%)	

\* Se han combinado los siguientes términos: "Náuseas y disminución del apetito", "Dispepsia, agitación y alteración del gusto", "Dolor abdominal", "Dolor abdominal alto", "Edema, edema periférico y edema de cara", "Disminución del recuento de glóbulos blancos", "Disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos".



**Tabla 2 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de CCRM resistente a citoquinas y sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada con SUTENT**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todo los Grados n (%)	Grado 1 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Leucopenia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Anemia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Plaquetopenia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Diabetes mellitus	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Desnutrición	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Dislipidemia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Depresión	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Alteración del gusto	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Cefalea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Mareo	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Parosmia/parosmia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Ataxia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Parosmia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Secura de ojos	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Conjuntivitis	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Alteración de la visión	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Secura de los párpados	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Hipotensión	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Neumonía	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Disnea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Edema pulmonar	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Neumonía	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Neumonía	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Neumonía	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Neumonía	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Neumonía	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Neumonía	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Neumonía	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Constipación	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Náusea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Vómito	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Prurito	51 (19.2%)	46 (17.5%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Muy frecuente		Erupción maculopapular	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Muy frecuente	Artralgia	51 (19.2%)	46 (17.5%)
	Muy frecuente	Artralgia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Artralgia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Artralgia	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Disuria	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Disuria	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Disuria	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Frecuente	Disuria	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Fatiga	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Fatiga	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Fatiga	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)
	Muy frecuente	Pruebas de función tiroidea	51 (19.2%)	46 (17.5%)	5 (2.0%)

e insuficiencia cardíaca cardiomiopática. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el UVEF de  $\geq 20\%$  y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en el UVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 27% de los pacientes tratados con SUTENT y el 15% de los tratados con IFN- $\alpha$  tuvieron unos valores de UVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A los pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En pacientes con GIST, en el 0,7% de los pacientes tratados con SUTENT y en el 1% de los pacientes tratados con placebo se notificaron "insuficiencia cardíaca", "insuficiencia cardíaca congestiva" o "insuficiencia ventricular izquierda" relacionadas con el tratamiento. En el ensayo fase 3 de GIST (n=312), hubo un 1% de reacciones cardíacas fatales relacionadas con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de sunitinib como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio fatal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo en fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron acontecimientos cardíacos fatales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN- $\alpha$  y 0% de pacientes en el brazo de sunitinib. En el ensayo fase 3 de pNET, un paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardíaca fatal relacionada con el tratamiento. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina quinasa (RTK) y la función cardíaca no está clara. Fuera excluidos de los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardíacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar distensión del ventrículo izquierdo relacionada con el medicamento. Se ha de realizar una estrecha monitorización en busca de signos y síntomas de ICC, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardíacos y/o antecedentes de enfermedad coronaria. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la UVEF mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardíacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La administración de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección <50% y >20% por debajo del nivel basal. Prolongación del intervalo QT. Los datos de ensayos pre-clínicos (in vivo e in vitro), a una dosis equivalente más alta que la recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización cardíaca (incluyendo prolongación del intervalo QT). Se han observado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 ms en un 0,5% y cambios desde los niveles basales por encima de 60 ms en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. Se ha observado que aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, sunitinib prolonga el intervalo QTc (Corrección de Frederica). Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de > 10 ms en un límite superior > 15 ms y un IC del 90%) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de la corrección del primer día, y a una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección del nivel basal. Ningún paciente tuvo un valor de QTc > 500 ms. Aunque en el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTc 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis de inicio recomendada de 50 mg aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara. Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo IT desarrolló prolongaciones del intervalo QTc considerados como "graves" (es decir, de grado 3 o superior según el CTAE versión 3.0). A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio máximo del intervalo QTc (Corrección de Frederica) respecto al nivel basal fue de 9,6 ms (IC 90% 15,1 ms). Aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo sobre el nivel basal del intervalo QTc fue de 15,4 ms (IC 90% 22,4 ms). Utilizando como control positivo moxifloxacino (400 mg), se observó una media máxima del cambio en el intervalo QTc de 5,6 ms con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0). La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo torsades de pointes. Se han observado torsades de pointes en <0,1% de los pacientes expuestos a sunitinib. Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardíaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver Farmacología y forma de administración e interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Acontecimientos tromboembólicos venosos. Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT dentro de los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCRM. Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) en tratamiento con SUTENT en el estudio en fase 3 para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares, uno de grado 2 y ocho de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, dos de grado 2, cuatro de grado 3 y uno de grado 4. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- $\alpha$ , hubo seis (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4. En el ensayo fase 3 de pNET no se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en los pacientes que recibieron sunitinib, pero se notificó una TVP Grado 2 en un paciente que recibió placebo. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro en GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la fase de post-comercialización (ver acontecimientos respiratorios y sección Reacciones adversas). Acontecimientos tromboembólicos arteriales. Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones fatales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad > 65 años, incluyen hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa. Acontecimientos respiratorios. Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos, fueron excluidos de los ensayos clínicos de SUTENT. En los pacientes que recibieron SUTENT en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento (es decir, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 5% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 14% de los pacientes con CCRM y en el 7,2% de los pacientes con pNET. Aproximadamente el 8% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos, experimentaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento. Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 1,3% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 0,8% de los pacientes con CCRM, que recibieron SUTENT en los estudios en fase 3 (ver Acontecimientos tromboembólicos venosos). No se notificó ningún embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el ensayo fase 3. Se han observado casos raros con desenlace fatal en la fase de post-comercialización (ver Reacciones adversas). Alteraciones tiroideas. Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea en todos los pacientes. Aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo pre-existente se deben tratar conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Durante el tratamiento con sunitinib, se debe realizar una monitorización rutinaria de la función tiroidea cada 3 meses. Además, durante el tratamiento, los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas, y los pacientes que desarrollen cualquier signo y/o síntoma que sugiera alteración tiroidea se deben someter a análisis de la función tiroidea, tal y como está clínicamente indicado. Los pacientes que desarrollen una alteración tiroidea deben ser tratados conforme a la práctica médica habitual. Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) que recibieron SUTENT a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en 61 pacientes (16%) en el brazo de SUTENT y en tres pacientes (<1%) en el brazo de IFN- $\alpha$  en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT versus 1 (1%) en el brazo placebo. En el ensayo fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo relacionado con el tratamiento en 5 pacientes (8%) que recibieron sunitinib y en un paciente (1%) con placebo. En ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos raros de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo. Pancreatitis. Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. De forma poco frecuente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibieron SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace fatal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. No se han notificado pancreatitis relacionadas con el tratamiento en el estudio fase de pNET. Hepatotoxicidad. Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado fatal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente

Se han centrado los signos típicos: "Frecuente y disminución del gusto", "Dolor, agitación y desorientación del paciente", "Dolor abdominal y dolor abdominal", "Cansancio, náusea y vómito", "Disminución del recuento de glóbulos blancos", "Disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos".



**Tabla 3 - Reacciones adversas notificadas en el estudio fase 3 en pílet con SUTENT**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Grado 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Trombocitopenia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Sistema linfático	Frecuente	Linfopenia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipofosfatemia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Asotemia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos ginecológicos	Frecuente	Amenorrea disfuncional	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Dolor de cabeza	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Cefalea	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Mareo	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Dolor del párpado	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Edematización	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, tráqueas y mediastínicos	Muy frecuente	Dispepsia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Úlcera	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náusea	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Vómito	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Constipación	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Acidosis	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Dispepsia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Eructos	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Opresión de boca	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Dolor abdominal superior	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Constipación atípica	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Flatulencia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Hemorragia gingival	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrocitos esqueléticos	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Prurito	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Opresión de piel	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Eritema en la cara	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Ciema	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Pel arrepiado	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Alopecia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Dolor en las extremidades	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Frecuente	Atraxia	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Cefalea/dolor	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
	Muy frecuente	Inflamación de los mucosa	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución del peso	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)
		Cualquier acontecimiento adverso	11,1 (2,2%)	0,0 (0,0%)	0,0 (0,0%)

**Tabla 4 - Reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización**

Los siguientes tipos de reacciones han sido notificadas a partir de la experiencia post-comercialización de SUTENT. Incluyen notificaciones de casos espontáneos así como reacciones adversas graves notificadas a partir de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

<b>Infecciones e infestaciones*</b>		Infecciones (con o sin tratamiento)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático*</b>	Frecuencia no conocida	Micropigmentación tóxica
<b>Trastornos del sistema inmunológico*</b>	Frecuencia no conocida	Asplenia, reacción de hipersensibilidad
<b>Trastornos endocrinos*</b>	Frecuencia no conocida	Hipofosfatemia
<b>Trastornos cardíacos</b>	Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda
	Raras:	Perforación del intestino, Úlceras de pústulas
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Poco frecuentes:	Perforación
	Raras:	Perforación gastrointestinal, Intoxicación alimentaria, Síndrome paraneoplásico
<b>Trastornos hepato-biliares*</b>	Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática
	Frecuencia no conocida:	Hepatitis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo*</b>	Frecuencia no conocida	Miopatía por estatinas
	Frecuencia no conocida:	Contractura de tejidos
	Frecuencia no conocida:	Alteración de la cicatrización de heridas
	Frecuencia no conocida:	Osteonecrosis del maxilar
<b>Trastornos renales y urinarios*</b>	Frecuencia no conocida	Fallo renal, insuficiencia renal aguda, proteinuria, síndrome nefrótico
<b>Trastornos pulmonares*</b>	Frecuencia no conocida	Emfisema pulmonar
	Frecuencia no conocida:	Emfisema pulmonar e insuficiencia respiratoria
<b>Exploraciones complementarias:</b>	Frecuencia no conocida	Intoxificación por CO oxidado

\*Infecciones e infestaciones: Se han notificado casos de infección grave (con o sin tratamiento), incluyendo neumonía. Hubo pocos casos con desarrollo mortal.  
 \*Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos raros de micropigmentación tóxica. Se recomienda la interrupción temporal de SUTENT, y una vez resuelto, quedará a juicio del médico que el tratamiento.

\*Trastornos del sistema inmunológico: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo asplenia.  
 \*Trastornos endocrinos: En ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos raros de hipofosfatemia, algunos de los cuales fueron graves de hipofosfatemia (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).

\*Trastornos hepato-biliares: Se ha notificado desarrollo hepático que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis e insuficiencia hepática (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).

\*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Se han notificado casos raros de miopatía por estatinas, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual. Se han notificado casos de formación de heridas durante el tratamiento con sunitinib. Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (OMM) en pacientes tratados con SUTENT. La mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para el OMM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).

\*Trastornos renales y urinarios: Se han notificado casos de insuficiencia renal, fallo renal y insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desarrollo fatal. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).

\*Trastornos pulmonares: Se han notificado casos de emfisema pulmonar en algunos casos con desarrollo fatal.

Indicado. Si aparecen signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con SUTENT y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas. **Función renal.** Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desarrollo fatal. Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyen, además del carcinoma de células renales subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT. Faltaba. En caso de que se forme una fistula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fistula. **Alteración de la cicatrización de heridas.** Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas. No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el inicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía. **Osteonecrosis del maxilar (OMM).** Se han notificado casos de OMM en pacientes tratados con SUTENT. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la OMM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen SUTENT y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con SUTENT, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver Reacciones adversas). **Hipersensibilidad/angioedema.** Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar. **Trastornos del sistema nervioso.** Alteración del sentido del gusto. Se notificó disgeusia en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT y en la experiencia post-comercialización, se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido pocas notificaciones (<1% de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP)). Los pacientes con convulsiones o signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT, tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos. **Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-24</sub> del combinado [sunitinib+metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GST y CORM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-24</sub> del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/Hypericum perforatum) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GST y CORM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Anticoagulantes.** Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con sunitinib (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza SUTENT durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con SUTENT, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excretan en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Fertilidad.** Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con sunitinib. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas graves más importantes relacionadas con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Las reacciones adversas más frecuentes (experimentadas por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyen: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las reacciones adversas de Grado 3 más frecuentes, y el aumento de lipasa fue la reacción adversa de Grado 4 más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Otros acontecimientos fatales distintos de los relacionados en Advertencias y precauciones especiales de empleo o en Reacciones adversas que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, rabdomiolisis, accidente cerebrovascular, deshidratación, insuficiencia adrenal, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, neumonía, shock y muerte súbita. Las reacciones adversas que se notificaron en >2% de los pacientes con GST y CORM y en >5% de los pacientes con pNET en el estudio fase 3, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100) a <1/10, poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Sobredosis.** No existe un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de la misma debe consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado unos pocos casos de sobredosis; estos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib, o bien sin reacciones adversas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la capsula: manitol (E421), croscarmelosa de sodio, povidona (K-25), estearato de magnesio. Cubierta de la capsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión: shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona, dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/05/347/001-003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2011. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5 mg, 30 cápsulas: 1.382,06€; SUTENT 25 mg, 30 cápsulas: 2.700,19€; SUTENT 50 mg, 30 cápsulas: 5.312,42€. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Dispensación Hospitalaria sin cupón pre-cinto. Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en [www.pfizer.es](http://www.pfizer.es) o llamando al 900 354 321.





**SUTENT<sup>®</sup>,**  
Estándar de tratamiento en  
1<sup>a</sup> línea del cáncer de células  
renales metastásico (CCRM)<sup>2</sup>

1. Ficha Técnica de SUTENT<sup>®</sup>

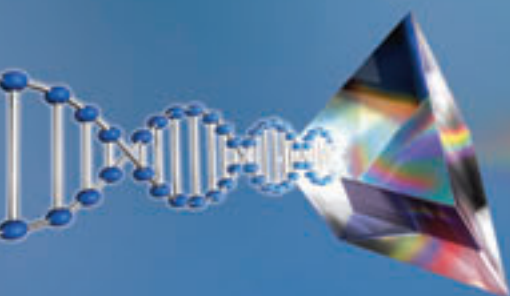
2. Hubson TE. Sunitinib (SUTENT<sup>®</sup>) for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther 2008; 8(11): 1723-31.

**Pfizer** Oncología

 **SUTENT<sup>®</sup>** cápsulas  
malato de sunitinib 



# Go from Strength to Strength. Partner with MSD Oncology



## MSD Oncology

Combining our strengths. Sharing our  
success. Inspiring by innovation



**MSD ONCOLOGÍA**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 - 28027 Madrid. [www.msd.es](http://www.msd.es)  
Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.,  
Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.  
04-2012-ONC-2011-E-6706-J (04-2012-ONC-2010-EMEAC-12030-J) | Creado: Enero 2011

**univadis**  
un servicio de 