

Boletín **SEOM**

Sociedad Española de Oncología Médica

Especial **Grupos Cooperativos** de
Investigación en Oncología Médica



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



Sumario

■ Oncología en Internet	pág. 4
■ Carta del Presidente	pág. 5
■ Convenio de Colaboración entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y los Grupos Cooperativos Nacionales en Oncología	pág. 9
■ Grupos Cooperativos	
• Grupo Español de Cáncer Pulmón (GECp)	pág. 16
• Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM)	pág. 18
• Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO)	pág. 22
• Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO)	pág. 25
• Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)	pág. 29
• Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM)	pág. 33
• Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestivo (GEMCAD)	pág. 35
• Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI)	pág. 41
• Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE)	pág. 44
• Grupo Germinal Oncológico (GG)	pág. 46
• Grupo Oncológico para el Tratamiento de las Enfermedades Linfoides (GOTEL)	pág. 49
• Asociación para la Investigación del Cáncer de Pulmón en Mujeres (ICAPEM)	pág. 52
• Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG)	pág. 54
• Grupo Cooperativo de Investigación especializado en Cáncer de Mama (SOLTI)	pág. 56
• Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC)	pág. 61
• Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD)	pág. 63
■ Dossier SEOM. Grupos Cooperativos Nacionales de Investigación en Oncología Médica 2012	pág. 71



Julio - Agosto 2012 Número 81

SEOM

Sociedad Española
de Oncología Médica

www.seom.org

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

Tel.: 91 577 52 81 / Fax: 91 139 35 56
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 Viladriu 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.

Quarking: un nuevo servicio al socio

Guarde todos los usuarios y contraseñas de SEOM en el smartphone y olvídense de ellas

La SEOM en su constante afán de adaptarse a las nuevas tecnologías y ofrecer al socio herramientas de utilidad, ha incorporado en su página web la aplicación **"Quarking"** gracias a la colaboración de Celgene. Esta aplicación guarda en su smartphone o tablet el usuario y contraseña de socio de cualquier página web que disponga de este sistema. De esta forma no tendrá que memorizar o apuntar el nombre de usuario y contraseña de cada página web en la que se registre. Siempre los tendrá disponibles en esta aplicación.

La primera vez que se utiliza, tiene que descargarse en su dispositivo móvil la aplicación **"Quarking"** disponible en la tienda de Apple o de Android. También puede descargar la aplicación pinchando directamente en el siguiente enlace y seleccionando su sistema operativo <http://www.seom.org/apiBCNQuark/qr.html>

Una vez descargada la aplicación Quarking, ábrala y escanee el código QR que le sale en la web. La primera vez le pedirá el usuario y la contraseña de acceso restringido a la página web. Lo escribe, lo guarda y automáticamente le saltará la página web con su identificación como socio. De esta forma podrá acceder a los contenidos restringidos.

En las siguientes ocasiones que quiera identificarse en la página web de la SEOM, solo tiene que abrir el logo de Quarking, scanear el código QR con su dispositivo móvil y automáticamente navegará por la web de la SEOM ya identificado. Si necesita más información no dude en contactar con la Secretaria de SEOM.

Esta novedosa aplicación, Quarking, también está disponible en el acceso al Curso on-line de Cáncer Hereditario y en el 2º Simposio Nacional SEOM. Se espera que esta herramienta esté disponible en otras páginas web de entidades bancarias, periódicos, hipermercados, etc.



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Escanea con tu móvil el BID/QR
para validarte en la web

Si no tienes escaner QR instalado
descárgatelo poniendo "BCNQuark"
o siguiendo estos enlaces:



Valida los datos que te solicita la web
*estos quedarán guardados en tu
móvil para la próxima vez que quieras acceder

Qu**a**r**k**ing

Carta del Presidente



Os presento esta edición especial del boletín SEOM dedicada a los Grupos Cooperativos de Investigación en Oncología (GGCC). La publicación de este número especial responde al compromiso adquirido entre SEOM y los Grupos Cooperativos de Investigación, según se recoge en el convenio de colaboración firmado el pasado 8 de mayo y que reproducimos en las siguientes páginas.

Esta Alianza entre los Grupos Cooperativos y la SEOM va a contribuir a fortalecer la red estable de investigación ya existente y creada por los Grupos Cooperativos y a defender la importancia de la investigación clínica independiente en España.

Este boletín SEOM recoge 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.

Con esta publicación la SEOM contribuye a dar mayor visibilidad a los Grupos Cooperativos y a difundir su historia, composición y actividades realizadas.

Asimismo en este boletín se recoge la actualización del Dossier elaborado por la SEOM donde se recopila la actividad investigadora tanto a nivel nacional como internacional realizada por los Grupos Cooperativos.

La suma de SEOM y los Grupos Cooperativos une fuerzas para seguir reivindicando el apoyo a la investigación clínica y traza puentes con la investigación básica. Esta Alianza representa los intereses comunes de SEOM y los GGCC y servirá de interlocutor común ante las Autoridades Sanitarias españolas, europeas o internacionales en lo concerniente a la negociación, firma de acuerdos, y otros temas relacionados con la investigación independiente en Oncología con el fin de conseguir más facilidades de financiación. En este sentido me es grato anunciaros que en los próximos días vamos a firmar un convenio marco con el Instituto de Salud Carlos III para formalizar y establecer un cauce de colaboración.

Espero que os resulte satisfactoria la lectura de este número especial del boletín.

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.^{1,2}

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.³ 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-137⁴, PD-1⁵ y CTLA-4⁶ en los linfocitos T y el receptor de CD-40⁷ 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.⁸ 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.⁸

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

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.



1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Javlor 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** 1 ml de concentrado contiene 25 mg de vinflunina [como dihidrato]. Un vial de 2 ml contiene 50 mg de vinflunina [como dihidrato]. Un vial de 10 ml contiene 250 mg de vinflunina [como dihidrato]. 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 levemente amarillenta. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** Javlor 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 un tratamiento previo que incluya derivados del platino. No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de vinflunina en pacientes con estado funcional ≥ 2 . **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) ya que la neutropenia es una reacción adversa que se produce de forma frecuente a consecuencia del tratamiento con vinflunina. **Posología.** La posología recomendada es de 320 mg/m² de vinflunina, administrados en forma de perfusión intravenosa de 30 minutos de duración cada 3 semanas. En pacientes con estado funcional de la OMS/ECOG igual a 1 o PS igual a 3 e irradiación pélvica previa, el tratamiento debe iniciarse a la dosis de 280 mg/m². En ausencia de cualquier toxicidad hematológica durante el primer ciclo que pueda ocasionar retrasos en el tratamiento o reducción de dosis, se aumentará la dosis hasta un máximo de 320 mg/m² administrados cada 3 semanas en los ciclos siguientes. **Ajuste de dosis por toxicidad.** Ver Tabla 1. En pacientes con RAN < 1.000/mm³ o plaquetas < 100.000/mm³ en el día de la administración, el tratamiento deberá retrasarse hasta la recuperación de las cifras (RAN > 1.000/mm³ y plaquetas > 100.000/mm³). Si no se produce la recuperación en el plazo de 2 semanas, deberá interrumpirse el tratamiento definitivamente. En caso de neutropenia de Grado 4 (RAN < 500/mm³) que persista durante más de 7 días y neutropenia febril, se recomendará ajustar la dosis (ver la Tabla 1). En el día de la perfusión se aplicará una toxoides en órganos de Grado 2, el tratamiento debe retrasarse hasta alcanzar los Grados 0, 1 o volver al valor basal inicial. **Precauciones especiales.** Insuficiencia hepática. Se ha finalizado un estudio de farmacocinética y tolerabilidad de fase I en pacientes con la función hepática alterada. La farmacocinética de vinflunina no se vio modificada en esos pacientes, sin embargo y debido principalmente a modificaciones de los parámetros biológicos hepáticos tras la administración de vinflunina [gama-glutamil transferasas (GGT), transaminasas, bilirrubina], se han establecido las siguientes recomendaciones de dosis: - En pacientes con un tiempo de Protrombina > 70% VN [valor Normal] y que presenten como mínimo uno de los siguientes criterios: [LSN [Límite Superior Normal] < Bilirrubina < 1,5xLSN y/o Lactato < 1,5xLSN < Transaminasas < 2,5xLSN y/o LSN < GGT < 5xLSN], no se requiere un ajuste de dosis. - En pacientes con insuficiencia hepática leve [Child-Pugh grado A] o en

Toxicidad INDICADOR	Ajuste de dosis			
	Dosis inicial de vinflunina de 320 mg/m ²		Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m ²	
	Primer ciclo	2º ciclo	Primer ciclo	2º ciclo
Neutropenia Grado 4 (RAN < 500/mm ³) - 7 días	280 mg/m ²	280 mg/m ²	280 mg/m ²	280 mg/m ²
Neutropenia Grado 3 (RAN < 1.000/mm ³) - 7 días	280 mg/m ²	280 mg/m ²	280 mg/m ²	280 mg/m ²
Insuficiencia hepática leve (ver sección 5.1)	280 mg/m ²	280 mg/m ²	280 mg/m ²	280 mg/m ²

Tabla 2. Ajuste de dosis por insuficiencia hepática

Toxicidad INDICADOR	Ajuste de dosis			
	Dosis inicial de vinflunina de 280 mg/m ²		Dosis inicial de vinflunina de 250 mg/m ²	
	Primer ciclo	2º ciclo	Primer ciclo	2º ciclo
Neutropenia Grado 4 (RAN < 500/mm ³) - 7 días	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²
Neutropenia Grado 3 (RAN < 1.000/mm ³) - 7 días	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²
Insuficiencia hepática leve (ver sección 5.1)	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²	250 mg/m ²

pacientes de 80 años de edad o mayores, la dosis de vinflunina que debe administrarse es de 250 mg/m² cada 3 semanas. Para los demás ciclos, la dosis debe ajustarse en función de la toxicidad, como se muestra en la Tabla 2. **Población pediátrica.** No se ha estudiado el uso de vinflunina en niños. **Javlor no tiene ninguna indicación adecuada para su uso en niños.** **Forma de administración.** Javlor debe diluirse antes de su administración. Javlor es para un solo uso. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración ver sección 5.5. **Javlor SOLO DEBE administrarse por vía intravenosa.** La administración de Javlor por vía intratecal puede producir la muerte. **Javlor** 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, inflamadas o senopunción reciente 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 limpiar la vena, la administración de la solución diluida de Javlor 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 adoptar medidas dietéticas 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 2 semanas].** Recuentos basales RAN < 1.500/mm³ o de plaquetas < 100.000/mm³. **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 < 1.500/mm³ y/o las plaquetas < 100.000/mm³. **Trastornos gastrointestinales.** En el 53,7% de los pacientes tratados se produjo estreñimiento grave. El estreñimiento es reversible y no acumulativo. Deberán adoptarse medidas dietéticas especiales como la hidratación oral y administrarse laxantes desde el día 1 al día 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, Javlor debe utilizarse con precaución en pacientes con riesgo aumentado de sufrir arritmias [p.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 isquémicos, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Por lo tanto, los pacientes tratados con Javlor 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 Javlor 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 y mayores [ver sección 4.2]. **Otros.** Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores potentes del citocromo CYP3A4 y vinflunina [ver sección 4.5]. 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 [11,0% de los pacientes, 6,8% 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 las mujeres 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 vitro han demostrado que vinflunina es un sustrato del P-glicoproteína 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, carboxina, capectabina, doxorubicina y gemcitabina. [En un ensayo de fase I en el que se evaluó el efecto del tratamiento con letrozolol [un potente inhibidor del citocromo CYP17A] sobre la farmacocinética de vinflunina, la coadministración de letrozolol [400 mg una vez al día 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-desacetil vinflunina (DVFL), respectivamente. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con inhibidores potentes del CYP17A [como letrozolol, letrozolol, tozastazol y zuma de pomelo] o con inductores [como rifampicina y Hypericum perforatum (Herba de San Juan)] ya que pueden aumentar o disminuir las concentraciones de vinflunina y DVFL [ver sección 4.4]. Debe evitarse el uso concomitante de vinflunina con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT/QTc [ver sección 4.4]. Se observó una interacción farmacocinética entre vinflunina y doxorubicina pegilada liposomal, que produjo un aumento aparente del IS - 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 adición 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] [ligeros inhibidores 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 a 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 si será necesario 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. **Fertilidad.** Tanto pacientes hombres como mujeres deben utilizar medidas anticonceptivas adecuadas hasta tres meses después de la finalización del tratamiento. Se debe pedir consejo sobre la conservación del esperma debido a la posibilidad de infertilidad irreversible producida por el tratamiento con vinflunina. **Lactancia.** Se desconoce si vinflunina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Puesto que se pueden producir efectos adversos en los niños, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento con vinflunina [ver sección 4.3]. **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 [p.ej. son somnolentos o mareados]. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento recogidas en los datos de 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, anorexia, náuseas, estomatitis/mucositis, vómitos, dolor abdominal y diarrea, y trastornos generales como astenia/cansancio. Las reacciones adversas se incluyen en la Tabla 3 según la Clasificación por órganos y sistemas. **Trastornos hematológicos.** La frecuencia de las reacciones adversas se define usando la siguiente

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

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

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

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

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

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

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas	
		Por Grado (Nº por pacientes / %)	Grado 3-4
Infecciones e infecciones	Frecuente	infección respiratoria infección urinaria, infecciones locales, bacterianas, fúngicas, sepsis, infecciones	1,8 2,2 2,2 2,2
	Muy frecuente	neumonía, tuberculosis, candidiasis	2,2 1,8
	Poco frecuente	sepsis, infección	1,8 1,8
Trastornos de la sangre y de la coagulación	Frecuente	anemia	3,7
	Muy frecuente	anemia	3,7
	Poco frecuente	anemia trombocitopenia	1,8 1,8
Trastornos del sistema circulatorio	Frecuente	hipotensión	1,8
	Muy frecuente	hipotensión	1,8
	Poco frecuente	hipotensión hipotensión hipotensión	1,8 1,8 1,8
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	ataxia ataxia ataxia	1,8 1,8 1,8
	Muy frecuente	ataxia	1,8
	Poco frecuente	ataxia ataxia ataxia	1,8 1,8 1,8
Trastornos oculares	Frecuente	conjuntivitis conjuntivitis conjuntivitis	1,8 1,8 1,8
	Muy frecuente	conjuntivitis conjuntivitis conjuntivitis	1,8 1,8 1,8
	Poco frecuente	conjuntivitis conjuntivitis conjuntivitis	1,8 1,8 1,8
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	disnea disnea disnea	1,8 1,8 1,8
	Muy frecuente	disnea disnea disnea	1,8 1,8 1,8
	Poco frecuente	disnea disnea disnea	1,8 1,8 1,8
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	estreñimiento estreñimiento estreñimiento	3,7 3,7 3,7
	Muy frecuente	estreñimiento estreñimiento estreñimiento	3,7 3,7 3,7
	Poco frecuente	estreñimiento estreñimiento estreñimiento	3,7 3,7 3,7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	erupción erupción erupción	1,8 1,8 1,8
	Muy frecuente	erupción erupción erupción	1,8 1,8 1,8
	Poco frecuente	erupción erupción erupción	1,8 1,8 1,8
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Frecuente	artralgia artralgia artralgia	1,8 1,8 1,8
	Muy frecuente	artralgia artralgia artralgia	1,8 1,8 1,8
	Poco frecuente	artralgia artralgia artralgia	1,8 1,8 1,8
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	disuria disuria disuria	1,8 1,8 1,8
	Muy frecuente	disuria disuria disuria	1,8 1,8 1,8
	Poco frecuente	disuria disuria disuria	1,8 1,8 1,8
Trastornos generales y trastornos en el sitio de administración	Frecuente	fatiga fatiga fatiga	3,7 3,7 3,7
	Muy frecuente	fatiga fatiga fatiga	3,7 3,7 3,7
	Poco frecuente	fatiga fatiga fatiga	3,7 3,7 3,7

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

Nuevo

 **Javlor**[®]
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

Convenio de Colaboración entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y los Grupos Cooperativos Nacionales en Oncología

En Madrid, a 08 de Mayo de 2012

REUNIDOS

De una parte,

D. Juan Jesús Cruz Hernández, en calidad de Presidente, actuando en nombre y representación de la asociación denominada Sociedad Española de Oncología Médica (en adelante, SEOM), inscrita en el Registro de Asociaciones con el número 16999, domiciliada en c/Velázquez, 7, 3ª planta con C.P. 28001 de Madrid y con W. F. G-79508966.

De otra parte,

D. Rafael Rosell Costa, Presidente del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Pulmón (en adelante, GECP), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 160. 106, con domicilio en Barcelona 08036, C/Villarroel, 251 principal 2ª, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 26 de Noviembre de 2010.

D. Miguel Martín Jiménez, Presidente de la Fundación Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (en adelante, GEICAM), G85720399, inscrita en el Registro de Fundaciones del Ministerio de Educación con el nº 1150 con domicilio en San Sebastián de Los Reyes (Madrid), Avenida de los Pirineos, 7, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 24 de Abril de 2009.

D. Andrés Poveda Velasco, Presidente del Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (en adelante, GEICO), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones dependiente del MINISTERIO DEL INTERIOR en el Grupo 1, Sección 1, con el nº 165.282, según acuerdo de fecha 27 de Octubre de 2006, con CIF número G-82317454 con domicilio en Madrid, C/Velázquez, 7, 3ª planta en la sede social de la "Sociedad Española de Oncología Médica" actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 27 de Octubre de 2006.

D. Óscar Salvador Gallego Rubio, Presidente del Grupo Español de Investigación en Neurooncología (en adelante, GEINO), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 168888, con domicilio en Madrid 28001, C/Velázquez, 7, 3ª planta, en la sede social de la SEOM, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 4 de Noviembre de 2010.

D. Javier Martín Brotó, Presidente del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (en adelante, GEIS), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 163572, con domicilio en Madrid, C/Velázquez, 7, 3ª planta, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 6 de noviembre de 2010.

D. Salvador Martín Algarra, Presidente del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (en adelante, GEM), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 594016, con domicilio en Madrid, C/Velázquez, 7, 3ª planta, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 13 de noviembre de 2008.

D. Joan Maurel Santasusana, Presidente del Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestivo (en adelante, GEM-CAD), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 588613, con domicilio en Barcelona, C/ Secretario Coloma, 64-68. Esc. B, Entlo. 5ª, CP 08024, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 12 de Marzo de 2011.

D. Luís Miguel Antón Aparicio, Presidente del Grupo de Estudio de las Stem Cell en Oncología (GESTO), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 597519, con domicilio en Madrid- 28001, C/ Conde de Aranda, 20, Planta 5ª Derecha, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 19 de Diciembre de 2009.

D. Enrique Grande Pulido, Presidente del Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (en adelante, GETHI), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones (pte. de asignación), con domicilio en Madrid, C/Velázquez 7, 3ª planta, 28001, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 9 de Febrero de 2012.

Dña. Rocío García Carbonero, Presidente del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 585663, con domicilio en Madrid - 28001, C/Velázquez, 7, 3ª planta, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 14 de Diciembre de 2009.

D. Jorge Aparicio Urtasun, Presidente del Grupo Español de Tumores Germinales (en adelante, GG), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº CIF G62321864, con domicilio en SEOM, C/Velázquez, 7, 3ª planta, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 26 de Noviembre de 2010.

D. Mariano Provencio Pulla, Presidente del Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas (en adelante, GOTEL), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 171002, con domicilio en Madrid, C/Velázquez, 7, 3ª planta, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 15 de Noviembre de 2007.

Dña. Enriqueta Felip Font, Presidente de la Asociación Investigación del Cáncer de Pulmón en Mujeres (en adelante, ICAPEM), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 598278, con domicilio en Madrid, C/Velázquez, 7, 3ª planta, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 29 de Diciembre de 2010.

D. Daniel Castellano Gauna, Presidente del Grupo Español del Cáncer Urológico (en adelante, SOGUG), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 165497, con domicilio en Madrid, C/ Conde de Aranda, 20, Planta 5ª Derecha, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 1 de Enero de 1999.

D. José Baselga Torres, Presidente del Grupo Español de Estudio y Tratamiento de Intensificación y otras estrategias experimentales en Tumores Sólidos (en adelante, SOLTI), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 163088, con domicilio en Madrid, C/Velázquez 7, 3ª planta, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 25 de Noviembre de 2008.

D. Juan José Grau de Castro, Vicepresidente del Grupo Español para el Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (en adelante, TTCC), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 168543, con domicilio en Madrid, C/Velázquez, 7, 3ª planta, actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 20 de Junio de 2003.

D. Enrique Aranda Aguilar, Presidente del Grupo Español para el Tratamiento de Tumores Digestivos (en adelante, TTD), asociación inscrita en el Registro de Asociaciones con el nº 147.519, con domicilio en Madrid, Plaza de Castilla, 3, 8º D-1, 28046 Madrid actuando en nombre y representación de la misma en virtud de nombramiento efectuado en la reunión celebrada el 12 de Junio de 2008.

Todas las partes se reconocen mutua y recíprocamente la capacidad jurídica necesaria y suficiente para suscribir, en nombre de sus respectivas entidades, el presente documento, y a tal efecto.

MANIFIESTAN

Primero: Que la Sociedad Española de Oncología Médica es una asociación científica de ámbito nacional sin ánimo de lucro entre cuyos objetivos se encuentra estimular el estudio y la investigación de la enfermedad neoplásica y procurar la homologación de criterios clínico-terapéuticos en el tratamiento y diagnóstico de la misma.

Segundo: Que los Grupos Cooperativos son asociaciones sin ánimo de lucro cuyo fin es, entre otros, fomentar la investigación independiente en temas relacionados con la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

Tercero: Que es deseo de la SEOM y de los Grupos Cooperativos colaborar en el desarrollo de la investigación independiente y establecer un convenio de colaboración por el que los Grupos Cooperativos y la SEOM actúen como un único interlocutor para tratar con las administraciones públicas aquellos temas relacionados con la investigación independiente.

Cuarto: Que es deseo de la SEOM y de los Grupos Cooperativos reforzar la unión entre ellos, lo que se realizará mediante las siguientes:

CLÁUSULAS

PRIMERA: OBJETO

El presente convenio tiene por objeto establecer las bases para el desarrollo de una colaboración entre la SEOM y los Grupos Cooperativos con el fin de promover la investigación clínica independiente en Oncología en España. Para ello se creará una Comisión Mixta de Investigación Grupos Cooperativos-SEOM que represente los intereses comunes de la SEOM y los Grupos Cooperativos y que sirva de interlocutor común ante las Autoridades Sanitarias españolas, europeas o internacionales en lo concerniente a la negociación, firma de acuerdos, y otros temas relacionados con la investigación independiente en Oncología.

Además, el presente convenio establece los servicios que la SEOM ofrecerá a los Grupos Cooperativos con la finalidad de dar mayor visibilidad a la labor de los Grupos Cooperativos y defender la importancia de la Investigación Clínica Independiente en España y el compromiso que los Grupos adquieren con la SEOM para facilitar esos servicios.

SEGUNDA: ACTIVIDADES A DESARROLLAR

A través del Convenio, se llevarán a cabo actuaciones en los siguientes aspectos:

1.- Creación, dentro de la SEOM, de una Comisión Mixta de Investigación Grupos Cooperativos-SEOM formada por todos los presidentes de los Grupos Cooperativos firmantes de este acuerdo, el Presidente de SEOM, el Vicepresidente de SEOM, y el vocal designado por la Junta Directiva de SEOM para coordinar los temas de investigación. Esta comisión se renovará cada dos años y se regirá por un reglamento de funcionamiento interno. Esta Comisión será el órgano que tome las decisiones y planifique la estrategia a seguir.

2.- La Comisión Mixta de Investigación Grupos Cooperativos-SEOM nombrará un Comité Ejecutivo que será un órgano ejecutivo bajo la dirección de la Comisión Mixta de Investigación, formado por un máximo de 10 personas entre las que deben estar el presidente de SEOM, el vicepresidente de SEOM, el vocal designado por la Junta Directiva de SEOM para coordinar los temas de investigación, el presidente de cada uno de los 3 Grupos Cooperativos más representativos (según el número de miembros, ensayos y pacientes reclutados en los últimos cinco años y cada dos años se revisará, de acuerdo con estos criterios para determinar cuáles son los tres Grupos más representativos) y entre 3 y 4 presidentes de los otros Grupos Cooperativos. Estos últimos deberán tener un carácter rotatorio.

3.- Tanto la Comisión Mixta de Investigación como el Comité Ejecutivo tendrán por objeto desarrollar actividades que figuran a continuación a título simplemente enunciativo, y que:

- Fomenten las líneas de investigación huérfanas mediante acciones encaminadas a difundir la importancia de este tipo de investigación y a conseguir apoyos para su realización.
- Fomenten las líneas de investigación clínica de estrategia en cooperación con los sistemas de salud.
- Integren el Observatorio de Investigación Clínica de SEOM.
- Faciliten el acceso a las convocatorias públicas para investigación.
- Faciliten la convocatoria de becas y estancias en el extranjero a jóvenes investigadores.
- Refuercen la unión entre los Grupos Cooperativos y la SEOM.
- Promuevan servicios comunes en temas relacionados con la investigación en Oncología como:
 - Servicios generales: traducción, estadística, soluciones informáticas, etc
 - Ensayos clínicos: asesoría jurídica, contratos marcos con CROs para las actividades relativas a la gestión de los ensayos.
 - Calidad: armonización de criterios, certificaciones de calidad de los servicios e investigadores de los Grupos Cooperativos.
 - Formación de investigadores en Buenas Prácticas Clínicas.
- Negocien en común temas administrativos (contratación de CROs, seguros de responsabilidad civil, etc.).

3.- La Comisión Mixta de Investigación elaborará un reglamento de funcionamiento interno tanto de la Comisión Mixta como del Comité Ejecutivo por el que se regirán.

TERCERA: OBLIGACIONES DE LA SEOM

La SEOM ofrece a los Grupos Cooperativos los siguientes servicios:

1º) Uso de su sede, de forma gratuita, para las reuniones que deseen llevar a cabo con los fines contemplados en este convenio.

2º) Espacio para presencia de los Grupos Cooperativos en los Congresos y Simposios de la SEOM, de forma gratuita.

3º) Asesoramiento fiscal y contable gratuito. Así como asesoramiento jurídico en lo relativo al funcionamiento de las asociaciones o fundaciones de cada Grupo. No obstante, los Grupos Cooperativos en este acto eximen a la SEOM de cualquier responsabilidad fiscal, contable o jurídica que pueda derivarse en cualquier momento de la vida de los Grupos Cooperativos.

4º) Difusión de los resultados de los Grupos Cooperativos a través de las herramientas de comunicación de SEOM (página web, SEOM informa y Boletín bimestral SEOM).

5º) Publicación de un número monográfico anual del Boletín SEOM sobre la actividad y producción científica de los Grupos Cooperativos en Oncología en el que se incluirán los ensayos clínicos, los proyectos de investigación y otras actividades realizadas por los distintos Grupos Cooperativos que facilitarán la información a incluir en el Boletín.

6º) Actualización anual del dossier de investigación de los Grupos Cooperativos.

7º) Fomento de la creación de un Registro Nacional de Ensayos Clínicos, en el que se especifiquen los ensayos clínicos abiertos por patologías e instituciones.

8º) Aval científico de las iniciativas de los Grupos Cooperativos (tras solicitud del Grupo Cooperativo y revisión por parte de la Comisión de Avaes Científicos de la SEOM).

9º) Ampliar la difusión de los distintos ensayos en marcha así como de los resultados finales de los estudios de los Grupos Cooperativos en los Congresos Nacionales de SEOM.

CUARTA: OBLIGACIONES DE LAS OTRAS PARTES FIRMANTES

Los Grupos Cooperativos deberán:

1º) Facilitar a la SEOM información sobre su actividad para llevar a cabo las acciones contempladas en este convenio.

2º) Encargarse de la revisión y dirección del material técnico necesario para la difusión y desarrollo de las actividades objeto de este convenio.

QUINTA: FINANCIACIÓN

La financiación de las actividades que se desarrollen como consecuencia del presente Convenio será gestionada total o parcialmente por la Fundación SEOM.

SEXTA: CAUSAS DE RESOLUCIÓN DEL CONVENIO

El presente convenio quedará resuelto en los siguientes supuestos:

- a) Por mutuo acuerdo de las partes, que se plasmará por escrito.
- b) Incumplimiento de las partes de los compromisos establecidos en el convenio.
- c) Por su denuncia, en la forma establecida en la cláusula siguiente.
- d) Por el advenimiento de circunstancias que hagan imposible su cumplimiento.
- e) Por la finalización de su período de vigencia.
- f) Por cualquier otra causa legalmente prevista.

La extinción del convenio por cualquiera de las causas anteriormente señaladas no afectará al cumplimiento de las actuaciones que estuvieran en curso que se desarrollarán íntegramente hasta su finalización.

SÉPTIMA: VIGENCIA, PRÓRROGA Y DENUNCIA

La duración del presente Convenio de colaboración será de DOS años, contados a partir de la fecha de suscripción reseñada ut supra. Expirado el período inicial de vigencia, por tácita reconducción, el Convenio se prorrogará por períodos anuales, de no mediar denuncia expresa por alguna de las partes manifestada por escrito con, al menos, TRES meses de antelación a la finalización del plazo inicial de vigencia o el de cualquiera de sus eventuales prórrogas.

La decisión de extinción del Convenio de colaboración debería ser adoptada, en su caso, por las Juntas Directivas de las respectivas sociedades. La intención de resolver por parte de uno de los Grupos Cooperativos no dará lugar a la resolución del convenio, que seguirá vigente para los demás.

OCTAVA: ACREDITACIONES Y RECONOCIMIENTOS

En las publicaciones, comunicaciones o documentos relativos a actividades científicas realizadas conjuntamente se hará constar que son el resultado de la colaboración entre el Grupo Cooperativo correspondiente y la SEOM.

NOVENA: RÉGIMEN JURÍDICO Y CONTROVERSIAS

El presente Convenio de colaboración se regulará por el mutuo acuerdo entre las partes.

Las dudas y controversias que surjan con motivo de la interpretación y aplicación del presente Convenio que no puedan ser resueltas por la Comisión a la que se refieren las cláusulas primera y segunda, serán sometidas a los juzgados y tribunales de Madrid, renunciando todas las partes a cualquier otro fuero que pudiera corresponderles.

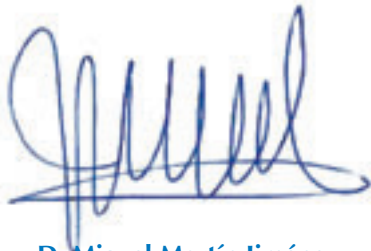
De conformidad con lo expuesto y convenido, en la representación que cada uno de los firmantes ostenta, se firman 18 ejemplares del presente convenio de colaboración, a un solo efecto, en el lugar y fecha indicados en el encabezamiento.



D. Juan Jesús Cruz Hernández



D. Rafael Rosell Costa



D. Miguel Martín Jiménez



D. Andrés Poveda Velasco



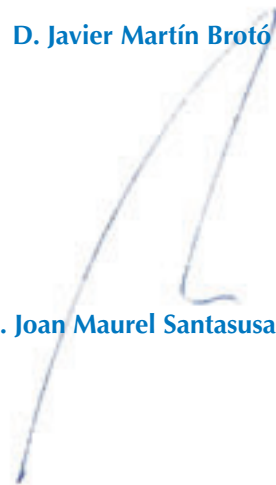
D. Óscar Salvador Callego Rubio



D. Javier Martín Brotó



D. Salvador Martín Algarra



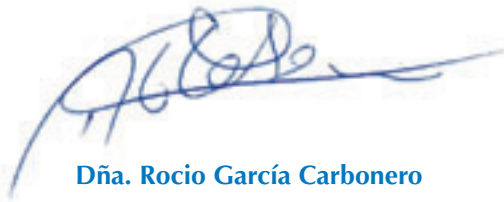
D. Joan Maurel Santasusana



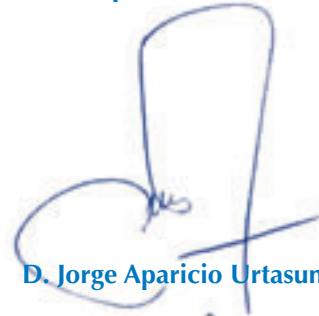
D. Luis Miguel Antón Aparicio



D. Enrique Grande Pulido



Dña. Rocio García Carbonero



D. Jorge Aparicio Urtaun



D. Mariano Provencio Pulla



Dña. Enriqueta Felip Font



D. Daniel Castellano Gauna

D. José Baselga Torres



D. Juan José Grau de Castro



D. Enrique Aranda Aguilar



D. Jose Lopez Cruz
DM 33 822 960.7
2021

Grupo Español de Cáncer Pulmón (GECp)



Grupo Español de Cáncer de Pulmón
Spanish Lung Cancer Group

Web: www.gecp.org • Mail: secretaria@gecp.org • Telf. Contacto: 93 430 20 06



La historia del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECp) tiene sus inicios en Córdoba, en el año 1991. Allí, un grupo de “amigos” vinculados todos ellos por el tratamiento del cáncer de pulmón deciden “organizarse” y buscar una herramienta que les permita dar respuesta a algunas de las necesidades/carencias que habían detectado en su labor clínica diaria.

Así, bajo la idea de que el trabajo cooperativo es la base para poder incrementar la experiencia y la calidad asistencial de los pacientes, nace el GRUPO ESPAÑOL DE INVESTIGACIÓN DE CÁNCER DE PULMÓN teniendo entre sus objetivos principales:

- Favorecer el trabajo multidisciplinar entre los diferentes especialistas vinculados en el tratamiento del cáncer de pulmón y los diferentes centros hospitalarios.
- Desarrollar protocolos y líneas de investigación y el acceso a ensayos clínicos con nuevos fármacos.

Cuatro años después, en 18 de julio de 1995, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón se constituye formalmente en Madrid como una asociación. Dado que la actividad científica del Grupo va incrementándose, así como el número de centros e investigadores vinculados a la misma, en 2001 se decide abrir en Barcelona la sede propia del Grupo, con personal propio que gestione las actividades del GECp.

Desde sus inicios, uno de los rasgos distintivos del GECp ha sido su carácter multidisciplinar y el interés en el desarrollo paralelo de la investigación clínica y básica favoreciendo la investigación traslacional. Su investigación clínica prioritaria está focalizada en la farmacogenómica y la investigación de criterios de selección de tratamientos de base individualizada.

El GECp durante sus 20 años de andadura han incluido más de 12.000 pacientes en sus diferentes estudios y constituye un grupo de trabajo de referencia a nivel mundial.

Junta Directiva

Presidente: Dr. Rafael Rosell.

Tesorero: Dr. Felipe Cardenal.

Secretario: Dr. Bartomeu Massutí.

Vocales:

- Dr. Carlos Camps.
- Dr. Manuel Cobo.
- Dra. M^a Dolores Isla.
- Dra. Margarita Majem.
- Dr. Mariano Provencio.
- Dra. Noemí Reguart.

Coordinadores estudios y representantes especialidades:

- Dr. Enric Carcereny.
- Dr. Javier de Castro.
- Dr. Manuel Dómine.
- Dra. Rosario García Campelo.
- Dr. Florentino Hernando Trancho.
- Dra. Eloisa Jantús.
- Dra. Teresa Morán.
- Dr. Jose Javier Sánchez.
- Dr. Jose Miguel Sánchez.
- Dr. Miquel Tarón.



Entre los más de 100 artículos publicaciones en revistas científicas destacan:

- 2 publicaciones en The New England Journal of Medicine.
- 2 publicaciones en PLoS One.
- 9 publicaciones en Journal Clinical Oncology.
- 5 publicaciones en Annals of Oncology.
- 12 publicaciones en Lung Cancer.
- 6 publicaciones en Clinical Cancer Research.
- 6 publicaciones en Clinical Lung Cancer.
- 5 publicaciones en Seminars in Oncolog.
- 2 publicaciones en Lancet Oncology.

En cuanto las más de 600 comunicaciones presentadas en congresos y reuniones nacionales e internacionales, destacan, en los últimos 10 años:

- 9 presentaciones orales en el Congreso de ASCO.
- 25 presentaciones orales en el Congreso Mundial de pulmón (IASLC).

Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM)

Investigación de Excelencia Frente al Cáncer de Mama



Web: www.geicam.org • Mail: geicam@geicam.org • Telf. Contacto: 91 659 28 70

Junta Directiva

Presidente: Dr. Miguel Martín Jiménez.

Vicepresidente: Dr. Agustí Barnadas i Molins.

Tesorero: Dr. José E. Alés Martínez (Quimioprevención).

Secretario: Dr. Álvaro Rodríguez Lescure (Adyuvancia).

Vocales:

- Dr. Emilio Alba Conejo.
- Dr. José M. Baena Cañada.
- Dr. Jose Ángel García Saenz.
- Dra. Lourdes Calvo Martínez.
- Dr. Juan de la Haba Rodríguez.
- Dra. Noelia Martínez Jáñez.
- Dra. Ana Lluch Hernández.
- Dr. Serafín Morales Murillo.
- Dr. Jose Ignacio Chacón López Muñiz.
- Dra. Montserrat Muñoz Mateu.
- Dr. Manuel Ramos Vázquez.
- Dra. Isabel Álvarez López.
- Dra. Amparo Ruíz Simón.
- Dr. Manuel Ruíz Borrego.
- Dr. Pedro Sánchez Rovira.
- Dr. Miguel A. Seguí Palmer (Neoadyuvancia).
- Dr. Ignacio Tusquets Trías de Bes.
- Dr. Manel Algara López (r-GEICAM).
- Dr. Federico Rojo Todo (p-GEICAM).
- Dra. Marina Pollán Santamaría (Epi-GEICAM).
- Dr. Melcior Sentís (d-GEICAM).
- Dra. Julia Giménez Climent (q-GEICAM).
- Dr. Ander Urruticoechea Ribate (net-GEICAM).
- Dr. Antonio Antón Torres (Metastásica).
- Dr. Joan Albanell Mestres (TRANSGEICAM).

Historia del Grupo

El Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) se constituyó en 1995 con unos objetivos que se han mantenido firmes desde entonces: que investigadores españoles pudieran realizar sus propios proyectos de investigación en la patología tumoral mamaria, contribuir al desarrollo

y fomento de la formación médica continuada que permita la actualización de conocimientos de los profesionales en ejercicio de su especialidad y también la formación e información de los futuros especialistas en Oncología, así como facilitar información a las afectadas y a sus familiares acerca de su

prevenición, tratamientos disponibles y efectos secundarios, y promover su participación en ensayos clínicos.

En la actualidad, más de 680 profesionales que trabajan en 177 hospitales de toda España pertenecen a este Grupo, que cuenta además con una estructura interna formada por 54 profesionales y 3 asesores externos. Un equipo humano de gran profesionalidad, especializado en el desarrollo de ensayos clínicos relacionados con esta enfermedad, con dos señas de identidad: la multidisciplinariedad y el cooperativismo.

Para GEICAM, el tratamiento del cáncer de mama pasa por un abordaje multidisciplinar, es decir, con equipos de profesionales en los hospitales, que integren no sólo a oncólogos médicos, sino a todos los diferentes especialistas implicados en la prevención, diagnóstico y tratamiento: patólogos, cirujanos o ginecólogos, oncólogos radioterapeutas, entre otros. Uno de los principios básicos que forman parte de nuestra filosofía de trabajo es fomentar la colaboración entre los expertos involucrados en la prevención y tratamiento de este tumor y la de los especialistas en biología molecular y genética. En este sentido, hemos establecido acuerdos de colaboración con centros españoles de excelencia en el campo de la investigación básica (como el CNIO y el CIC), con el objetivo de relacionar los hallazgos biológicos con la evolución clínica de las pacientes.

Asimismo, el Grupo considera prioritario establecer relaciones con las afectadas, puesto que, al fin y al cabo, constituyen el colectivo para quien trabaja, ellas y todas las mujeres que a lo largo de su vida pueden llegar a padecer la enfermedad. Nuestra pretensión es ofrecer una visión global, y no sólo especializada, del problema del cáncer de mama en Es-

paña. En este contexto y, como Grupo Cooperativo, colaboramos activamente con otras entidades internacionales como el Translational Research in Oncology (TRIO), Breast International Group (BIG), German Breast Group (GBG), National Cancer Institute of Canada, the MD Anderson Cancer Center (University of Texas), National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), Lineberger Comprehensive Cancer Center (UNC-NCC) y Southwest Oncology Group (SWOG).

Bajo estas premisas, y tras 17 años de trayectoria, nos hemos convertido en el Grupo referente de investigación independiente en cáncer de mama en España con un total de 61 publicaciones con un factor de impacto (en base al FI 2010) de 752,77. Esta producción científica ha sido publicada en revistas de gran prestigio y alto impacto como The New England Journal of Medicine (NEJM) donde ha realizado hasta el momento 6 publicaciones. Destacar la publicación en NEJM en 2010 de Martin et al “Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer”. Esta publicación recibió el Premio Fundación Pfizer de Investigación Clínica en 2011. Así también, GEICAM ha participado en congresos de relevancia internacional, como la reunión anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica o el Simposio Anual San Antonio Breast Cancer, o a nivel nacional como el Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, con un total de 130 intervenciones incluyendo comunicaciones orales, posters y discusiones de posters.

GEICAM, con 17 años de trayectoria, se ha convertido en el grupo referente de investigación clínica independiente en cáncer de mama en España



Investigación clínica y traslacional

Desde su fundación, GEICAM ha potenciado su trabajo en investigación con la realización de 110 ensayos clínicos, investigaciones traslacionales y estudios epidemiológicos, nacionales e internacionales, en los que han participado más de 42.000 pacientes. Fieles a nuestra filosofía de trabajo, la mayoría de los proyectos de investigación son diseñados por los propios miembros del Grupo, bajo criterios estrictamente científicos.

El Grupo cuenta con ejemplos destacados en este sentido, como el **Proyecto Álamo**, que ha permitido analizar la forma de presentación de la enfermedad y las tendencias terapéuticas en la práctica médica oncológica en España durante los últimos 20 años, o el ensayo **EpiGEICAM**, que ha reclutado a 1.000 pacientes con cáncer de mama y a 1.000 controles con objeto de analizar aspectos epidemiológicos del cáncer de mama en España. Un esfuerzo al que podemos sumar el estudio **GEICAM 9805/Target 0**, que como hemos comentado antes fue publicado en diciembre de 2010 en el NEJM. Este fue el primer ensayo clínico realizado en todo el mundo para evaluar el papel de la quimioterapia con taxanos en el tratamiento complementario de las mujeres con cáncer de mama sin afectación axilar (el más frecuente de los tumores de mama diagnosticados en la actualidad). Por primera vez un estudio español, realizado por un Grupo de investigación independiente y con pacientes españolas, ha establecido un nuevo estándar en el tratamiento de este tumor en su estadio más precoz. En base a este estudio, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) dio su aprobación para una nueva indicación de docetaxel, al incluirlo en el régimen TAC (docetaxel, adriamicina y ciclofosfamida), que fue superior al que hasta el momento era el tratamiento estándar en adyuvancia FAC (fluorouracilo, adriamicina y ciclofosfamida).

Este trabajo marca un hito en la investigación del cáncer de mama en nuestro país y pone de relieve el alto nivel de la Oncología española. A raíz de este estudio hemos publicado recientemente en la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) los importantes resultados del ensayo **GEICAM/2003-02**. En este estudio hemos explorado otro taxano, administrado de una manera diferente, en la misma población de pacientes (mujeres sin afectación axilar), de-

mostrando un beneficio con la utilización de paclitaxel, no sólo en términos de eficacia sino también de seguridad para estas pacientes.

Actualmente, una de las áreas en desarrollo más importantes de GEICAM es la investigación traslacional, cuyo objetivo es trasladar a la cama del paciente los conocimientos científicos derivados de la investigación básica. Es decir, que la investigación realizada en el laboratorio tenga su reflejo práctico en la investigación clínica. El fin último es que el resultado de estas investigaciones pueda tener una aplicación directa en el desarrollo de fármacos y en la práctica clínica, y así permitir un tratamiento más personalizado, eficaz y seguro de las pacientes con cáncer de mama.

En la actualidad la mayor parte de nuestros ensayos clínicos incluyen la realización de estudios traslacionales que aportan información biológica relevante a las conclusiones clínicas del ensayo. Los resultados de estas investigaciones son publicados en revistas científicas especializadas; ejemplo reciente de ello son las publicaciones de los proyectos asociados al ensayo **GEICAM/9906**, como "Molecular predictors of efficacy of adjuvant weekly paclitaxel in early breast cancer" (Breast Cancer Res. Treat. 2010) y "Characterization of uncertainty in the classification of multivariate assays: application to PAM50 centroid-based genomic predictors for breast cancer treatment plans" (J Clin Bioinforma 2011).

Asimismo, estamos desarrollando ensayos clínicos y estudios observacionales de investigación traslacional puros, como el estudio prospectivo **transGEICAM/2010-01**, sobre el impacto de la utilización del test diagnóstico Oncotype DX en la toma de decisiones clínicas en pacientes con cáncer de mama, publicado recientemente en Annals of Oncology. Otro ejemplo sería el desarrollo de estudios basados en tecnologías de última generación para la identificación de factores con valor pronóstico y predictores de la respuesta a los tratamientos oncológicos, como el estudio observacional **GEICAM/2011-07** en el que se combina un estudio de asociación de genoma completo (GWAS, del inglés Genome-Wide Association Study) y un análisis del perfil de microRNA en pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas con bevacizumab.



Investigación clínica en fases tempranas

En 2009, pusimos en marcha **netGEICAM**, la primera red de hospitales de excelencia españoles dirigida a fomentar los estudios clínicos en fases precoces del desarrollo de nuevos fármacos con los mismos estándares de calidad y experiencia de un grupo de investigación cooperativa de larga trayectoria reconocida. Nuestro compromiso es colaborar con los promotores, ayudándoles en el diseño y realización de ensayos clínicos en fases tempranas. Estamos enfocados fundamentalmente en ensayos fase IB, así como IIA con nuevas combinaciones de fármacos.

Actualmente, nueve hospitales forman parte de la red netGEICAM. Su selección se hace a través de un exhaustivo análisis para conocer su trayectoria investigadora, su infraestructura y el currículum de los investigadores principales del Centro. Esta red está coordinada por los expertos del equipo que la lideran desde nuestra sede central. Hasta la fecha netGEICAM tiene en marcha dos estudios en cáncer de mama, aunque esta plataforma está abierta al desarrollo de nuevos fármacos en otro tipo de tumores.

Formación Continuada

Además del área de investigación, y como parte de nuestro objetivo de educación y divulgación de todo lo referente al cáncer de mama y su tratamiento, desarrollamos actividades de formación para todos los especialistas implicados en las distintas áreas de abordaje de esta enfermedad. De esta manera, el programa multidisciplinar de Formación Médica Continuada de GEICAM es único en su género y constituye una herramienta de aprendizaje para quienes deseen complementar sus conocimientos con una visión rica y plural de los aspectos más relevan-

tes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Por otro lado, anualmente organizamos la Revisión Anual de Avances en Cáncer de Mama (Ragma), que repasa en profundidad los hitos más relevantes presentados en congresos y publicaciones internacionales cada año. Estas actividades, unidas al Simposio Internacional GEICAM, que organizamos de forma bienal en España, se han convertido en herramientas imprescindibles de actualización para todos los especialistas implicados en la detección y manejo de este tumor.

La contribución de la investigación clínica independiente al desarrollo de la Oncología

En España, una de cada ocho mujeres sufrirá cáncer de mama a lo largo de su vida y cada año se diagnostican 26.000 nuevos casos de esta enfermedad, que es la primera causa de muerte entre la población femenina del país. El alto impacto de esta dolencia es la razón por la que la excelencia en la investigación, a través de ensayos clínicos, debe ser un bien a proteger. Los ensayos clínicos constituyen la esencia de la medicina basada en la evidencia y favorecen una mejor asistencia sanitaria (más de un 80% del incremento de la esperanza de vida en la población occidental en los últimos años se debe a las lecciones derivadas de los ensayos clínicos).

En este sentido la investigación clínica en cáncer de mama ha generado nuevas hipótesis de trabajo para futuros estudios confirmatorios y ha aumentado el beneficio clínico para las pacientes, incrementando la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en la enfermedad precoz y el tiempo hasta la progresión (TTP), SG y calidad de vida en la enfermedad avanzada.

Teniendo en cuenta esta situación y entendiendo que la investigación clínica es la única vía para seguir avanzando en la curación del cáncer, GEICAM pide a las administraciones públicas competentes que respalden y reconozcan legalmente a los Grupos Cooperativos como el nuestro, que son estructuras multidisciplinarias de investigación clínica, permitiendo su evaluación en base a un régimen de mérito y capacidad científica que les otorgue una acreditación equiparable a la de otros centros de investigación públicos.

Desde GEICAM queremos resaltar la importante labor que han realizado estos Grupos durante los últimos veinticinco años. A lo largo de este tiempo la investigación clínica independiente ha sido fundamental para el desarrollo de la especialidad de Oncología y, en concreto en el cáncer de mama, y para el establecimiento y consolidación de estructuras multidisciplinarias que han mejorado de forma notable el abordaje y control de esta patología en España.

Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO)



**Grupo Español de
Investigación en
Cáncer de Ovario**

Web: www.grupogeico.com • Mail: secretaria@grupogeico.org • Telf. Contacto: 93 434 44 12

Junta Directiva

Presidente: Dr. Andrés Poveda Velasco.

Vicepresidente: Dr. José María del Campo Fornis.

Secretario: Dr. Antonio González Martín.

Tesorero: Dra. Isabel Bover.

Vocales:

- Dra. Belén Ojeda González.
- Dra. M^a Jesús Rubio Pérez.
- Dr. Sergi Martínez.
- Dr. José Antonio López Guerrero.
- Dr. Miguel Beltrán.
- Dr. Andrés Redondo.

Reseña Histórica

El Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO), se constituyó en 1999 como asociación científica sin ánimo de lucro. Inicialmente los componentes del grupo fueron oncólogos médicos, pero actualmente está constituido por diferentes especialistas de cerca de 70 hospitales de España dedicados a la investigación de la oncología ginecológica (oncólogos, ginecólogos, patólogos, biólogos moleculares, etc).

En el año 2003 GEICO se integró en el Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) y en el año 2008 GEICO se integró en la European Network of Gynaecological Trials (ENGOT), plataformas internacionales de Grupos Cooperativos dedicados a la investigación del cáncer ginecológico. Desde entonces colabora en el diseño, desarrollo y reclutamiento de ensayos clínicos internacionales en cáncer de ovario, cáncer de cérvix y cáncer de endometrio.

Los dos fines principales de GEICO son:

1. Desarrollar y coordinar estudios clínicos de investigación en cáncer ginecológico, con especial atención al cáncer de ovario.
2. Organizar reuniones científicas, congresos y symposia con objetivos docentes y de difusión de los estudios realizados.

Evolución del Grupo y estado actual

Desde la fecha de fundación hasta la actualidad, GEICO ha participado en aproximadamente 30 proyectos de investigación en la patología gine-oncológica incluyendo a más de 700 pacientes y 1.000 casos. Proyectos que se han plasmado en aproximadamente 38 artículos y 45 abstracts nacionales e internacionales. GEICO en colaboración con ESMO (European Society for Medical Oncology) celebra bienalmente su symposium con la participación de ponentes extranjeros de primer nivel. Se han celebrado 8 ediciones y la novena edición está prevista para marzo del 2013.

El gran volumen de actividades del Grupo ha propiciado que, en el año 2010, se creen los Subcomités de Ginecología y Traslacional, las Oficinas Científica, Comunicación e Imagen y Formación Continuada y los Grupos de Trabajo en Cáncer de Cérvix, Endometrio y Ovario. Una nueva estructura que ha requerido la renovación de los Estatutos del Grupo.

El año 2011, se concede la primera Beca anual GEICO para la Ampliación de Conocimientos en Cáncer Ginecológico "Beca Jan B. Vermorken". Ese mismo año se renueva la web del grupo (www.grupogeico.org). La misma cuenta con más contenidos que la predecesora, información de la actividad del grupo bilingüe, links de interés, acceso de miembros y, en breve, albergará el Programa Avanzado de Formación en Cáncer de Ovario.

El año 2012 ha marcado el inicio de la colaboración con agrupaciones de pacientes, se ha iniciado la colaboración con la asociación de pacientes ASACO. Por otro lado, se espera que sea el año en que se inicie el primer Estudio Internacional liderado por GEICO.

Ensayos Clínicos (Estudios Abiertos)

AGO OVAR 2.20/GEICO 1203: A two-part, randomized Phase II, Double-blind, Multicenter Trial assessing the efficacy and safety of Pertuzumab in combination with standard chemotherapy vs. Placebo plus standard chemotherapy in women with recurrent platinum resistant epithelial ovarian cancer and low HER3 mRNA expression.

MM-121-04-02-08 / GEICO1202: A Phase II Randomized Open Label Study of MM-121 in combination with Paclitaxel versus Paclitaxel alone in patients with Platinum Resistant/Refractory Advanced Ovarian Cancers.

ENGOT – OV-2b / TRINOVA 3 /GEICO-1201: TRINOVA - A Phase 3 Randomized, Doubleblind, Placebo-controlled, Multicenter Study of AMG 386 With Paclitaxel and Carboplatin as First-line Treatment of Subjects With FIGO Stage III-IV Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancers.

DESKTOP III / GEICO-1103: Ensayo clínico fase III, multicéntrico aleatorizado para comparar la eficacia de la adición de cirugía de citorreducción a la quimioterapia frente a la quimioterapia exclusiva en el cáncer de ovario recidivado sensible a platino.

NCIC-OV 21 / GEICO-0902: Estudio de Fase II-III de quimioterapia intraperitoneal (IP) más intravenosa (IV) frente a carboplatino más Paclitaxel IV en pacientes con carcinoma epitelial de ovario sometidas a cirugía citoreductora óptima posterior a quimioterapia intravenosa neoadyuvante.

GEICO 1001 – CATUMAXOMAB: Ensayo Fase II para evaluar la eficacia y seguridad de catumaxomab como tratamiento de consolidación de pacientes con un carcinoma epitelial de ovario, de trompa de Falopio, o un carcinoma primario peritoneal en segunda o tercera remisión completa clínica.

Últimas Publicaciones

Feasibility of a Modified Outpatient Regimen of Intravenous/Intraperitoneal Chemotherapy in Optimally Debulked Stage III Ovarian Cancer Patients: A GEICO Study.

Oaknin A, Roda D, González-Martín A, Chiva L, García-Donas J, de Juan A, Redondo A, Martínez S, García Y, Catot S, Ponce J, Del Campo JM, Cervantes A, Poveda A. Int J Gynecol Cancer. 2011 Jul 1.

Current management of uterine sarcomas.

García-Martínez E, Egea Prefasi L, García-Donas J, Escolar-Pérez PP, Pastor F, González-Martín A. Clin Transl Oncol. 2011 May;13(5):307-14.

From targeted therapy in ovarian cancer to personalizing therapy for ovarian cancer.

Gómez-Raposo C, Mendiola M, Barriuso J, Hardisson D, Redondo A. Expert Opin Investig Drugs. 2011 May;20(5):591-4.

Safety profile of trabectedin in combination with liposomal pegylated doxorubicin in relapsed ovarian carcinoma: considerations for optimal management.

González Martín A. Int J Gynecol Cancer. 2011 May;21(10 Suppl 1):S6-8.

Introduction. Trabectedin treatment in GYN cancers.

Poveda A. Int J Gynecol Cancer. 2011 May;21(10 Suppl 1):S1-2.

Early-stage ovarian cancer management: still a challenge.

González Martín A. Clin Transl Oncol. 2011 Feb;13(2):67-8.



El listado completo de publicaciones se encuentra disponible en la web del Grupo.

Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO)



Web: www.geino.es • Mail: secretaria@geino.es • Telf. Contacto: 93 434 44 12

Historia del Grupo

El Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO) es un grupo cooperativo sin ánimo de lucro legalmente constituido y registrado, compuesto de más de 120 investigadores principales adscritos a tantos otros Hospitales de España. Creado inicialmente en el ámbito de la Oncología Médica y contando con la participación de otras especialidades como Neurología, Anatomía Patológica, Radiología y Radioterapia, su finalidad fundamental es desde un enfoque multidisciplinar fomentar la investigación clínica y clínico-experimental en el campo de los tumores del Sistema Nervioso Central.

Entre los objetivos del grupo destaca la investigación clínica y traslacional, la difusión de sus resultados en congresos y publicaciones científicas así como la realización de actividades formativas y de mejora de la calidad asistencial. La actividad central del GEINO es, por tanto, el diseño y realización de ensayos clínicos con fármacos, en el marco de la cooperación multidisciplinar.

Desde los años ochenta se había demostrado una eficacia modesta, pero real, de la quimioterapia – fundamentalmente de las nitrosoureas – en el tratamiento de los gliomas, ratificada posteriormente en dos metaanálisis. Sin embargo, es en los últimos años cuando, gracias al desarrollo de nuevos fármacos y a la realización de estudios bien diseñados, el tratamiento farmacológico de estos tumores ha experimentado un fuerte impulso. Paralelamente se han producido avances sustanciales en otros campos, como la cirugía y la radioterapia, y se ha profundizado en el conocimiento de sus características genéticas y moleculares.

Fruto de la inquietud y entusiasmo de un grupo de profesionales, la reunión en la que se gestó el Grupo Español de Neu-

rooncología Médica (GENOM) tuvo lugar en noviembre de 1998, poniéndose en marcha poco después el primer ensayo clínico. En febrero de 2002 se obtuvo el reconocimiento oficial como asociación científica sin ánimo de lucro y actualmente cuenta con un buen número de hospitales adscritos. En Octubre de 2010 el grupo cambia de nombre al actual Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO) con la finalidad de ser un grupo multidisciplinar con una actividad investigadora importante y que contribuya de forma significativa al desarrollo de la Neurooncología en nuestro país.

GEINO está inscrito como Grupo Cooperativo dentro de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) con sede en Madrid.

Puntualmente GEINO colabora en protocolos de investigación clínica con otros grupos europeos de investigación en tumores cerebrales con el mismo objetivo, como EORTC.



SYMPOSIUM GEINO: Evento anual del que se han celebrado 3 ediciones en diferentes ciudades de España.

Investigación Clínica

El 26 de noviembre de 1998 se celebró la primera reunión que dio origen al grupo. En esta reunión acudieron representantes de 17 hospitales españoles interesados por el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central y se acordó crear un grupo de oncólogos médicos para la investigación en Neurooncología. Desde entonces, otros hospitales se han ido sumando hasta completar un total de 43 centros, que constituyen, en este momento, GEINO.

En estos años, el grupo ha desarrollado actividades en el ámbito asistencial, docente y de investigación. Las actividades de investigación clínica se iniciaron desde la primera reunión con la discusión de distintas propuestas de ensayos clínicos.

El Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO) es una asociación de carácter científico y sin ánimo de lucro que tiene como fines:

- Aglutinar y facilitar la labor investigadora de los oncólogos médicos y otros especialistas afines, en el campo de la Neurooncología.
- Promover y realizar actividades de investigación tanto clínicas como básicas en el campo de la Neurooncología, en especial a través de ensayos multicéntricos.
- Transmitir y diseminar, a través de presentaciones en congresos y publicaciones en revistas nacionales o internacionales, los resultados de sus investigaciones.
- Colaborar con otras entidades públicas o privadas de ámbito nacional o internacional, en actividades con fines de investigación y formación, así como en aquellas que se orienten hacia la mejora de la calidad científica y asistencial en esta área de competencia, la Neurooncología.
- Promover entre sus socios el intercambio de conocimientos y la mejora en el área de la Neurooncología.
- Proporcionar apoyo a sus socios para el desarrollo de la actividad científica propia del grupo.

Para la consecución de estos fines, el GEINO podrá realizar las siguientes actividades:

- Promoción y coordinación de ensayos clínicos, dentro del Estado español o formando parte de estudios internacionales.
- Establecimiento de relaciones con otras asociaciones afines, españolas, extranjeras o multinacionales, que pueden contribuir a alcanzar los objetivos de la asociación.
- Colaborar en publicaciones científicas u otros medios de comunicación.
- Creación de medios de información e intercomunicación entre sus socios.
- Cuantas actividades puedan contribuir al avance de la investigación y asistencia en el campo que le es propio.

Estudios y Ensayos Clínicos del Grupo

- **GENOM-001:** Estudio fase II de Temozolomida y Cisplatino como tratamiento primario en pacientes afectos de glioblastoma multiforme previo a tratamiento local. Coordinador: Dra. Carmen Balañá. CERRADO.
- **GENOM-002:** Estudio fase I/II con búsqueda de dosis máxima tolerable de idarrubicina en pacientes con gliomas de alto grado recurrentes. Coordinador: Dra. Carmen Balañá. CERRADO.
- **GENOM-003:** Estudio de tratamiento quimioterápico para pacientes adultos con meduloblastomas y tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) no cerebelosos. Coordinador: Dr. Miquel Gil. CERRADO.
- **GENOM-004:** Estudio fase IV de temozolomida en posología extendida en pacientes con gliomas de alto grado refractarios a temozolomida en posología convencional. Coordinador: Dr. Alfonso Berrocal. CERRADO.
- **GENOM-005:** Estudio fase II de tratamiento con Topotecan e irradiación holocraneal en metástasis cerebrales. Coordinador: Dra. Carmen Balañá. CERRADO.
- **GENOM-006:** Ensayo clínico Fase II para evaluar la actividad del régimen de alternancia semanal del tratamiento con Temozolomida en carcinomatosis leptomenígea en tumores sólidos de mama, de pulmón de célula no pequeña y melanoma. Coordinador: Dr. Pérez Segura. CERRADO.
- **GENOM-007:** Ensayo Fase I-II de Temozolomida Metronómica con intensificación intermitente e Irinotecán en pacientes con Glioblastoma recidivado. Coordinador: Dr. Reynés. CERRADO.

Junta Directiva

Presidente: Dr. Óscar Gallego Rubio.

Vicepresidente: Dr. Miguel Gil Gil.

Secretario - Tesorero: Dr. Pedro Pérez Segura.

Vocales:

- Dra. Carmen Balañá Quintero.
- Dr. Manuel Benavides Orgaz.
- Dr. Alfonso Berrocal Jaime.
- Dr. Gaspar Reynés Muntaner.
- Dr. Ángel Rodríguez Sánchez.
- Dr. Juan Manuel Sepúlveda Sánchez.
- Dra. M^a Ángeles Vaz Salgado.
- Dr. Javier Pardo Moreno.



CURSO DE NEUROONCOLOGÍA: Evento anual que se celebra en Madrid y va por su 7ª edición.

- **GENOM-008:** Ensayo Clínico abierto, fase II de tratamiento neo-adyuvante de Sunitinib (SU11248) previo al tratamiento con irradiación y concomitante a la misma en pacientes con Glioblastoma RPA V-VI y sólo biopsia esterotáxica. Coordinadora: Dra. Balañá. CERRADO.
- **GENOM-009:** Ensayo Clínico, fase II, aleatorizado de tratamiento neo-adyuvante con 2 ciclos de temozolomida a dosis extendidas, previos al tratamiento con temozolomida más irradiación y posterior adyuvancia con temozolomida versus el mismo esquema de tratamiento con bevacizumab, en glioblastomas no resecables. Coordinadora: Dra. Balañá. EN RECLUTAMIENTO.
- **GEINO-10:** Estudio prospectivo de las características de los pacientes con tumores cerebrales intra-axiales y manejo terapéutico, en instituciones españolas. Coordinador: Dr. Gil. ACTIVO.
- **GEINO-11:** Ensayo Clínico Fase II piloto, abierto, multicéntrico y prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de PF299804, un inhibidor pan-HER irreversible, en pacientes con glioblastoma recurrente con amplificación de EGFR o presencia de la mutación EGFRVIII. Coordinador: Dr. Sepúlveda. EN RECLUTAMIENTO.
- **Protocolo 2011** de tratamiento con bevacizumab en pacientes con glioma de alto grado tras progresión a radioterapia y temozolomida. Coordinador: Dr. Gil. ACTIVO.
- **FOTEGEINO:** Estudio del uso de fotemustina en pacientes con gliomas de alto grado. Coordinador: Dr. Pérez Segura. ACTIVO.

Publicaciones

- J. Neurooncol. 2010 Feb;96(3):417-22. Epub 2009 Aug 8. Extended-schedule dose-dense temozolomide in refractory gliomas. Berrocal A, Pérez Segura P, Gil M, Balañá C, García López J, Yaya R, Rodríguez J, Reynés G, Gallego O, Iglesias L; GENOM. Servicio de Oncología Médica, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.
- Congreso: SNO 2010 (Montreal, Canadá). Poster: Phase II trial of temozolomide (TMZ) for leptomeningeal metastases in solid tumors. P. Pérez Segura, M. Gil, C. Balañá, I. Chacón, J. Muñoz Langa, M. Martín.
- Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma showed high overall survival in a retrospective study. Poster son.
- Revista de Actualidad en Neurooncología nº 1 Julio 2010.
- Revista de Actualidad en Neurooncología nº 1 Diciembre 2010.
- Revista de Actualidad en Neurooncología nº 1 Mayo 2011.
- Manual Práctico de Tumores Cerebrales (2 Ediciones).
- Colección de monografías: Tratamiento Farmacológico y de Soporte de los Tumores Cerebrales (4 números).
- Tumores del SNC en el adulto y en la infancia. Enfoque multidisciplinar neurooncológico. 2ª Edición. Editores: Manuel Benavides, Miguel Ángel Arraez, Ismael Herruzo, Tomás Acha. Editorial: Grupo aulamédica 2012. ISBN13:978-84-7885-539-1.
- Bevacizumab plus irinotecan in recurrent malignant glioma shows high overall survival in a multicenter retrospective pooled series of the Spanish Neuro-Oncology Research Group (GEINO). Miguel J. Gil, Ramón de las Peñas, Gaspar Reyes, Carmen Balañá, Pedro Pérez Segura, Adelaida García-Velasco, Carlos Mesia, Óscar Gallego, Concepción Fernández-Chacón, María Martínez-García, Ana Herrero, Raquel Andrés, Manuel Benavides, Teresa Quintanar, Xavier Pérez-Martín.

Actividad y Eventos de GEINO

- **CURSO DE NEUROONCOLOGIA:** Evento anual que se celebra en Madrid y va por su 7ª edición.
- **SYMPOSIUM GEINO:** Evento anual del que se han celebrado 3 ediciones en diferentes ciudades de España.
- **WEB GEINO.**
- **CURSO ON LINE DE GEINO:** Curso dirigido a profesionales que desarrollen su actividad profesional en el campo de la oncología, implicados en el diagnóstico y tratamiento de los tumores del sistema nervioso.

Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)



Web: www.grupogeis.org • Mail: secretaria@grupogeis.org • Telf. Contacto: 93 434 44 12

Constitución del Grupo

El grupo GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas) fue fundado como asociación científica con entidad jurídica en diciembre de 1997. La primera junta directiva que se eligió estuvo constituida por el Dr. Buesa (Presidente), el Dr. Poveda (Vicepresidente), el Dr. López Pousa (Tesorero) y el Dr. Martín Broto (Secretario). Asimismo, se redactaron los Estatutos de la Asociación, en los que se reflejan los derechos y deberes de los miembros del grupo, se regulan las normas sobre publicaciones, etc.

El objetivo de crear dicho grupo fue fomentar el estudio y la investigación de los sarcomas de forma cooperativa entre los diversos hospitales de nuestro país, al ser una patología de escasa frecuencia, y llenar el vacío existente en aquel momento.

Reseña Histórica

Los acontecimientos que precipitaron la creación del Grupo GEIS se inició en 1994, donde un grupo de oncólogos mostró su inquietud por la necesidad de trabajar cooperativamente en el tratamiento médico de los Sarcomas de partes blandas. Tres reuniones sentaron las bases para la formación del grupo:

1. En el último trimestre de 1993 había tenido lugar en Zaragoza una reunión monográfica sobre sarcomas, patrocinada por la SEOM y dirigida por el Dr. A. Tres.
2. En el primer trimestre de 1994 se celebró en Valencia una reunión de trabajo, organizada por el Dr. A. Poveda y con la participación de miembros de la EORTC, sobre el manejo asistencial de los sarcomas de partes blandas.
3. En Junio de 1994 a iniciativa del Dr. Buesa, el Dr. Poveda, el Dr. López Pousa y el Dr. Martín Broto, se organizó la primera reunión de trabajo en Palma de Mallorca y a la que acudieron oncólogos de 12 hospitales españoles, creando las bases del grupo para su formación definitiva en Diciembre de 2004.

En la actualidad

La junta directiva está formada por cuatro miembros y varios asesores científicos o vocales. La renovación de la misma se realiza, según los estatutos, cada 2 años y la actual está constituida por:

Presidente: Dr. Javier Martín Broto.

ExPresidente: Dr. Xavier García del Muro.

Vicepresidente: Dr. Andrés Póveda.

Secretario: Dr. Joan Maurel.

Tesorero: Dra. Fina Cruzado.

Vocales:

- Dra. Carmen Balañá.
- Dr. Antonio López Pousa.
- Dr. José M^a Buesa.
- Dr. Javier Martín Brotó.
- Dr. Ricardo Cubedo.

En el directorio del GEIS figuran más de 100 centros hospitalarios que han solicitado formalmente su pertenencia al grupo. Desde el año 2003 se han incorporado diversos centros de Portugal en la estructura del Grupo.



Publicaciones del Grupo GEIS

1. Short Full-Dose Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Adult Soft Tissue Sarcomas: A Randomized Clinical Trial From The Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, Martin J, Lopez-Pousa A, Verderio P, Mariani L, Valagussa P, Miceli R, Stacchiotti S, Dei Tos AP, De Paoli A, Longhi A, Poveda A, Quagliuolo V, Comandone A, Casali PG, Picci P. J Clin Oncol. 2012 Mar 10;30(8):850-6.
2. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcomas: A Spanish group of research on sarcomas study. X. García del Muro, A. López-Pousa, J. Maurel, J. Martín, J. Martínez Trufero, A. Casado, A. Gomez España, J. Fra, J. Cruz, A. Poveda, C. Pericay, R. Cubedo, A. de Juan, N. Laynez, J.A. Carrasco, R. De Andrés and J.M. Buesa. J Clin Oncol Jun 20, 2011:2528-2533.

3. Efficacy of Sequential High-Dose Doxorubicin and Ifosfamide Compared With Standard-Dose Doxorubicin in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Open-Label Randomized Phase II Study of the Spanish Group for Research on Sarcomas. J. Maurel, A. López-Pousa, R. de las Peñas, J. Fra, J. Martín, J. Cruz, A. Casado, A. Poveda, J. Martínez-Trufero, C. Balañá, M.A. Gómez, R. Cubedo, O. Gallego, B. Rubio-Viqueira, J. Rubió, R. Andrés, I. Sevilla, J.J. de la Cruz, X. García del Muro, and J.M. Buesa. *Journal of Clinical Oncology*, 27: 1893-98, 2009.
4. Deletions Affecting Codons 557-558 of the c-KIT Gene Indicate a Poor Prognosis in Patients With Completely Resected Gastrointestinal Stromal Tumors: A Study by the Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS). Javier Martín, Andrés Poveda, Antonio Llombart-Bosch, Rafael Ramos, José A. López-Guerrero, Javier García del Muro, Joan Maurel, Silvia Calabuig, Antonio Gutierrez, José L. González de Sande, Javier Martínez, Ana-DeJuan, Nuria Laínez, Ferrán Losa, Valentín Alija, Pilar Escudero, Antonio Casado, Pilar García, Remei Blanco, José M. Buesa. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 25 (September 1), 2005: pp. 6190-6198.
5. Prognostic time dependence of deletions affecting codons 557 and/or 558 of KIT gene for relapse-free survival (RFS) in localized GIST: a Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Study. J. Martin-Broto, A. Gutierrez, X. Garcia-del-Muro, J. A. Lopez-Guerrero, J. Martinez-Trufero, L. M. de Sande, N. Lainez, J. Maurel, A. De Juan, F. Losa, R. Andres, A. Casado, P. G. Tejido, R. Blanco, J. Carles, J. Bellmunt, A. Gomez-España, R. Ramos, J. Martinez-Serra, A. Llombart-Bosch, and A. Poveda. *Ann Oncol* (2010) 21(7): 1552-1557.
6. Tumor Response Assessment by Modified Choi Criteria in Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma Treated With Chemotherapy. Silvia Stacchiotti, Paolo Verderio, Antonella Messina, Carlo Morosi, Paola Collini, Antonio Llombart-Bosch, Javier Martin, Alessandro Comandone, Jurado Cruz, Andrea Ferraro, Giovanni Grignani, Sara Pizzamiglio, Vittorio Quagliuolo, Piero Picci, Sergio Frustaci, Angelo Paolo Dei Tos, Paolo G. Casali, and Alessandro Gronchi: Italian Sarcoma Group/Spanish Sarcoma Group trial. *Cancer*, Article first published online: 17 MAY 2012, DOI: 10.1002/cncr.27624.
7. Adjuvant treatment of GIST with imatinib: solid ground or still quicksand? A comment on behalf of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group, the Italian Sarcoma Group, the NCRI Sarcoma Clinical Studies Group (UK), the Japanese Study Group on GIST, the French Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group (GEIS). Gronchi A, Judson I, Nishida T, Poveda A, Martin J, Reichardt P, Casali PG, Cesne AL, Hohenberger P, Blay JY. *Eur J Cancer*, 2009 May;45(7):1103-6.
8. Phase II trial of temozolamide as a 6-week, continuous, oral schedule I patients with advanced soft tissue sarcoma: A spanish group for research on sarcomas (GEIS) study. García del Muro X, López Pousa A, Martín J, Buesa JM, Martínez-Trufero J, Casado A, Poveda A, Cruz J, Boverl, Laurel J. *Cancer* 2005 Aug 30; 104(8): 1706-12.
9. Phase II trial of doxorubicin plus escalated high dose ifosfamide in patients with advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish group for research on sarcomas(GEIS). López Pousa A, Martín J, Montalar J, de las Peñas R, García del Muro X, Cruz J, Maurel J, Escudero P, Casado A, Buesa JM, Martínez-Trufero J, Bover I, Sevilla I, Balañá C, Paredes A, Carles J, Vicent J, Casinello J. *Sarcoma*, vol 6; article ID 26986, p1-8.

Ensayos en marcha / Próxima apertura

Nacionales:

- **GEIS 20:** "Fase II aleatorizado, abierto, multicéntrico, y prospectivo de doxorrubicina vs trabectedina y doxorrubicina en primera línea de pacientes con sarcoma de partes blandas avanzados no operables y/o metastásicos". Estudio coordinado por el Dr. Javier Martín.
- **GEIS 21:** "Ensayo clínico, fase II, abierto, no controlado, multicéntrico y prospectivo, de quimioterapia intensiva, cirugía y radioterapia en sarcoma de ewing de niños y adultos jóvenes". Estudio coordinado por el Dr. Jaume Mora.
- **GEIS 24:** Fase I/II de la combinación de Gemcitabina-Rapamicina en 2ª línea de SPB. Estudio liderado por el Dr. Xavier García del Muro. Actualmente en fase de aprobación por CEIC's tras haber concluido el fase I.
- **GEIS 27. EC10-150 RETRONEO:** Ensayo fase I/II multicéntrico y prospectivo de nilotinib y adriamicina como tratamiento neoadyuvante en liposarcomas y leiomiosarcomas de retroperitoneo. Convocatoria de Investigación Clínica Independiente 2010. Estudio coordinado por el Dr. Javier Martín. El estudio GEIS 27 inició el Fase I en enero 2012.
- **GEIS 29. EC11-444 OSTEOSARC:** Ensayo fase II multicéntrico y prospectivo con gemcitabina y rapamicina en segunda línea de osteosarcoma metastásico. Convocatoria de Investigación Clínica Independiente 2011. Se ha aprobado por el CEIC de referencia el 17 de junio. Pendiente de firma de contratos.

Internacionales:

- **GEIS 25. ISG-GEIS 10-01:** Sarcomas de partes blandas localizados de alto riesgo de extremidades y pared de tronco en adultos: Un enfoque integrador que incluye quimioterapia estándar vs. Histotipo-dirigida neoadyuvante. Estudio coordinado en España por el Dr. Javier Martín. El GEIS 25 comenzó las inclusiones en España en febrero 2012.
- **GEIS 28. CASPS:** Cediranib en el tratamiento del Sarcoma Alveolar de Partes Blandas. Se está llevando a cabo por una red de centros de distintas partes del Reino Unido, España, Italia, Francia y Australia. En España el estudio está coordinado por el Dr. Antonio López Pousa y está co-patrocinado por el Institute of Cancer Research conjuntamente con la Fundación NHS del Hospital Royal Marsden (Londres). El CEIC de referencia aprobó el ensayo el día 15 de junio 2012. Actualmente pendiente de firma de contratos.
- **GEIS 30:** Fase II multicéntrico en liposarcoma metastático o localmente avanzado Estudio que se ha presentado a CEIC's y AEMPS para su aprobación. Se llevará a cabo en 5 centros de España y 5 centros de Alemania bajo la coordinación de la Dra. Claudia Valverde.

Registros:

- **GEIS 23:** Análisis de cumplimentación de GPC en SPB y análisis de calidad asistencial. Estudio observacional con aprobación de CEIC para analizar más de 900 pacientes registrados en esta segunda fase de registro. Está en fase de queries y es esperable que en el último trimestre de 2012 podamos disponer de datos del análisis.
- **GEIS 26:** Registro de Sarcomas Raros. El grupo abre este nuevo registro liderado por los Dres. Fina Cruz y Javier Martínez Trufero, con parte retrospectiva y parte prospectiva para profundizar en sarcomas menos frecuentes por su elevado interés de nuevas estrategias terapéuticas. El estudio está aprobado por el CEIC el 31 de mayo y clasificado por la AEMPS el 26 de abril con 48 centros. La base de datos está activada desde el 5 de julio de 2012.

Actividades GEIS 2012

- Los días 15 y 16 de junio tuvo lugar en San Lorenzo del Escorial el IV Curso Avanzado de Sarcomas para residentes y adjuntos jóvenes en el cual participaron 47 residentes.
- El día 30 de noviembre se celebrará en el Palacio de Congresos de Zaragoza el X Simposio Internacional de Sarcomas: Vías de Señalización Relevantes en Sarcoma.

Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM)



Web: www.groupgem.org • Mail: secretaria@groupgem.org • Telf. Contacto: 93 434 44 12

Presentación

El Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM) es una asociación constituida en noviembre del 2008 para aunar esfuerzos entre los profesionales que tratan, diagnostican o investigan sobre melanoma, aumentar el conocimiento y contribuir al avance terapéutico en esta enfermedad.

Se trata por tanto de un grupo multidisciplinar de carácter científico que promueve el desarrollo de programas de investigación básica y clínica sobre melanoma; de carácter técnico para establecer criterios que orienten y asesoren a especialistas y centros en la atención integral a pacientes con melanoma; y también de carácter social puesto que proporciona canales de información que ayudan y facilitan a los pacientes al acceso al mejor diagnóstico y tratamiento posible.

En el GEM son bienvenidos todos los profesionales sanitarios que puedan realizar aportaciones, ideas o propuestas de investigación sobre melanoma, con especial énfasis en el tratamiento de la enfermedad avanzada o metastásica.

Se trata, por tanto de una iniciativa abierta a todos los profesionales que atienden a estos pacientes o investigan sobre esta enfermedad. En la actualidad el Grupo cuenta con 170 miembros en 109 hospitales de toda España y su Junta Directiva está compuesta por los doctores:

Presidente: Dr. Salvador Martín Algarra.

Vicepresidente: Dr. Alfonso Berrocal.

Secretaria: Dra. María González Cao.

Tesorero: Dr. Enrique Espinosa.

Vocales:

- Dr. Pablo Cerezuela.
- Dr. José Ignacio Mayordomo.
- Dr. José Antonio López Martín.



Estudios en curso

- Ensayo Clínico Fase II, no aleatorizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. Investigador Principal: Josep M. Piulach.
- Caracterización Clínica y Patológica del melanoma familiar en España. Investigador Principal: Ivan Márquez.
- Estudio traslacional prospectivo de determinación de factores predictivos de eficacia y toxicidad de ipilimumab en pacientes con melanoma. Investigador Principal: Miguel F. Sanmamed.
- Estudio de eficacia y toxicidad de Ipilimumab en melanoma metastásico en el Programa de Acceso Expandido. Experiencia del Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM). Investigador Principal: Alfonso Berrocal.

Propuestas de Estudios en fase de desarrollo

- Estudio Fase II e la combinación de Ipilimumab – RT holocraneal en metástasis cerebrales de melanoma.
- Estudio Fase II de combinación de Vemurafenib+Bevacizumab en melanoma metastásico.
- Experiencia de uso de Interferón adyuvante en melanoma de alto riesgo.

Publicaciones

- Informe para un Mejor Abordaje del Melanoma en España. Madrid, 16 de mayo de 2011.
- Advances in Cutaneous Melanoma. E. Espinosa. Clinical&Translational Oncology, 2012 May;14(5):325-32.
- Management of advanced melanoma in Spain: results of a national survey of centres involved in melanoma care in 2008. En prensa.

Abstracts

- Spanish experience with the ipilimumab expanded access program. A. Berrocal et al. J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr e19023).
- Spanish melanoma group (GEM) experience with ipilimumab in the expanded access programme (EAP). S. Martín Algarra. ESMO 2012 Congress.
- Ipilimumab in older patients: the experience of the participation of the spanish melanoma group (gem) in the expanded access programme. J.A. López-Martín. ESMO 2012 Congress.

Actividades GEM

- GEM celebra anualmente su Simposio Internacional con la participación de ponentes nacionales y extranjeros de primer nivel. Se han celebrado 3 ediciones. En la última edición se han presentados comunicaciones orales y posters de los estudios de investigación de los miembros del grupo.
- Registro estudios activos de melanoma.
- Alianza GEM – GEPAC para identificación de las necesidades de los pacientes con melanoma.
- Acuerdo de cooperación con Grupo Italiano de Melanoma.
- En septiembre 2012 está previsto realizar un curso on-line GEM de actualización en melanoma.

Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestivo (GEMCAD)



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR
EN CÁNCER DIGESTIVO

Mail: secretaria@gemcad.org • Telf. Contacto: 93 434 44 12 • Presidente: Dr. Joan Maurel Santasusana

Presentación

En noviembre de 2006 se constituyó GEMCAD con el objetivo de realizar estudios independientes en el ámbito de la Oncología Digestiva con la participación de las distintas especialidades implicadas en el manejo de pacientes con tumores digestivos. En estos momentos, el Grupo cuenta con 290 miembros en 100 hospitales de toda España.

El objetivo de GEMCAD es desarrollar proyectos de Investigación multidisciplinarios independientes en cáncer digestivo, para promover un mayor conocimiento en el diagnóstico, estadificación, tratamiento y prevención de estas enfermedades.

GEMCAD tiene acuerdos de colaboración con otras sociedades científicas como SEDIA y AEG y cuenta con el auspicio de SEOM.



Ensayos Clínicos GEMCAD

GEMCAD 0107: “Estudio fase I, multicéntrico para evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación de Sorafenib (BAY 43-9006), Gemcitabina y radioterapia concurrente en el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado”. Pacientes reclutados: n=12.

Situación del estudio: Estudio cerrado. Se ha escrito el manuscrito y se ha enviado a publicar en febrero de 2012.

GEMCAD 0802: “Estudio fase II, de la combinación de Oxaliplatino y Sorafenib en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado o metastásico, en progresión tras un esquema basado en cisplatino”. Pacientes reclutados: n=41.

Situación del estudio: Estudio cerrado por reclutamiento completo. Se ha presentado el abstract en ASCO 2012.

GEMCAD 0801: “Estudio fase II, multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de quimioterapia neoadyuvante con uso selectivo de radioterapia en pacientes con cáncer de recto de riesgo intermedio definidos con resonancia magnética”.

Situación del estudio: Reclutamiento completo. N° pacientes reclutados: 46. Se ha presentado 2 estudios (Radiología y clínico) de un análisis intermedio de los 28 primeros pacientes a ASCO 2012.

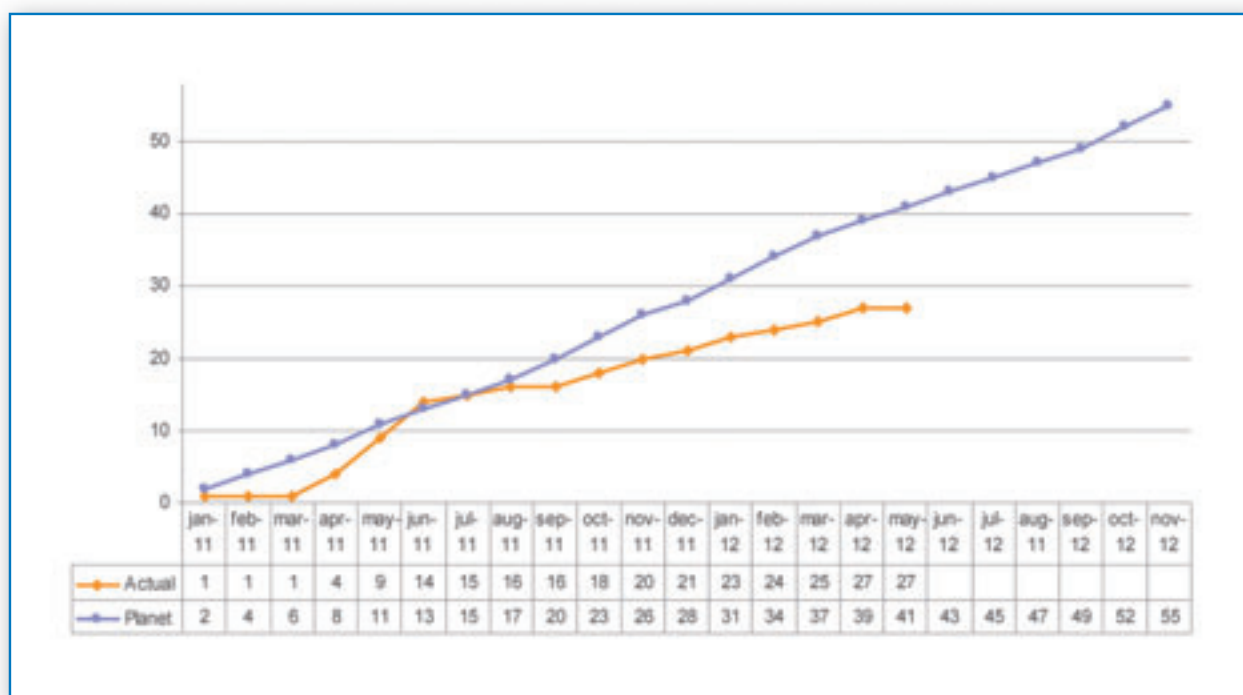
GEMCAD 0901: “Estudio abierto, no aleatorizado, multicéntrico, en fase II, para evaluar la eficacia y seguridad de Bevacizumab en combinación con Capecitabina y Oxaliplatino, como primera línea de tratamiento en pacientes ancianos con adenocarcinoma colorrectal metastásico indicados para recibir tratamiento poliquimioterápico.” N° pacientes reclutados: 69.

Situación del estudio: Reclutamiento completo.

GEMCAD 0902: “Estudio de fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de la quimiorradioterapia con 5-fluorouracilo, mitomicina C y panitumumab como tratamiento del carcinoma anal de células escamosas”.

Situación del estudio: Reclutando.

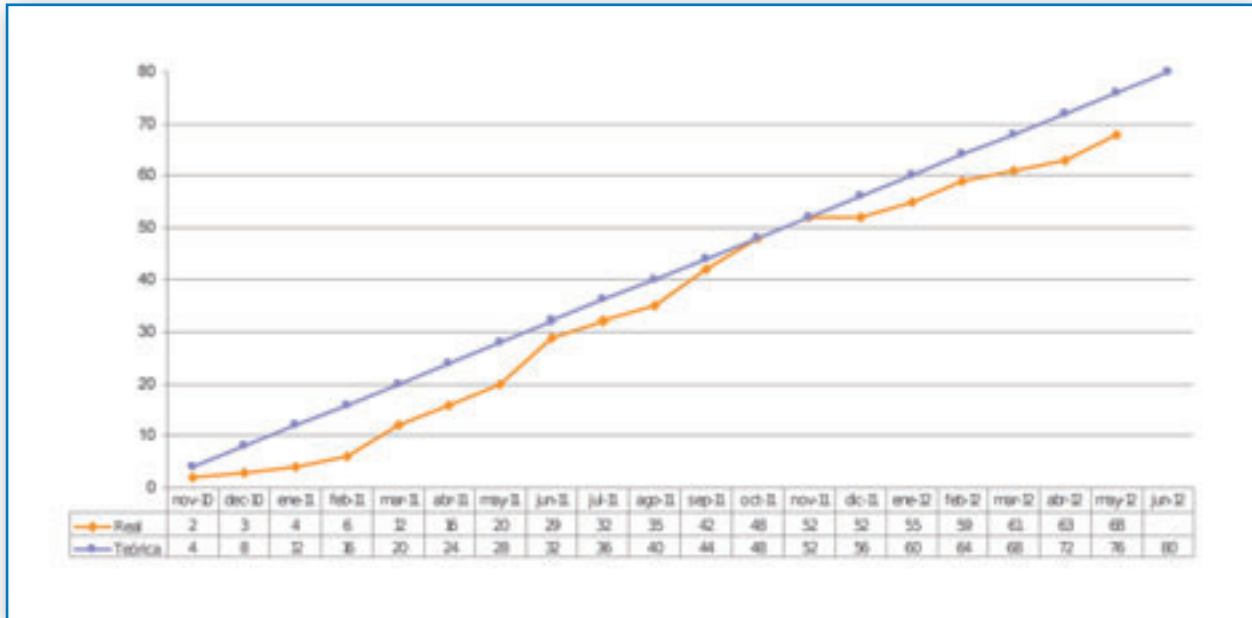
- N° Pacientes en screening: 29.
- N° Pacientes incluidos: 27.



GEMCAD 0903: “Estudio abierto de fase II para evaluar los posibles marcadores tumorales predictivos en pacientes con cáncer colorectal metastásico y tumor con KRAS no mutado tratados con FOLFOX 6m y panitumumab como tratamiento de primera línea”.

Situación del estudio: Reclutando.

- N° de pacientes screening: 152.
- N° de pacientes incluidos: 68.



GEMCAD 1001: “Estudio traslacional retrospectivo para la validación de una firma génica predictiva de respuesta en cáncer de recto”.

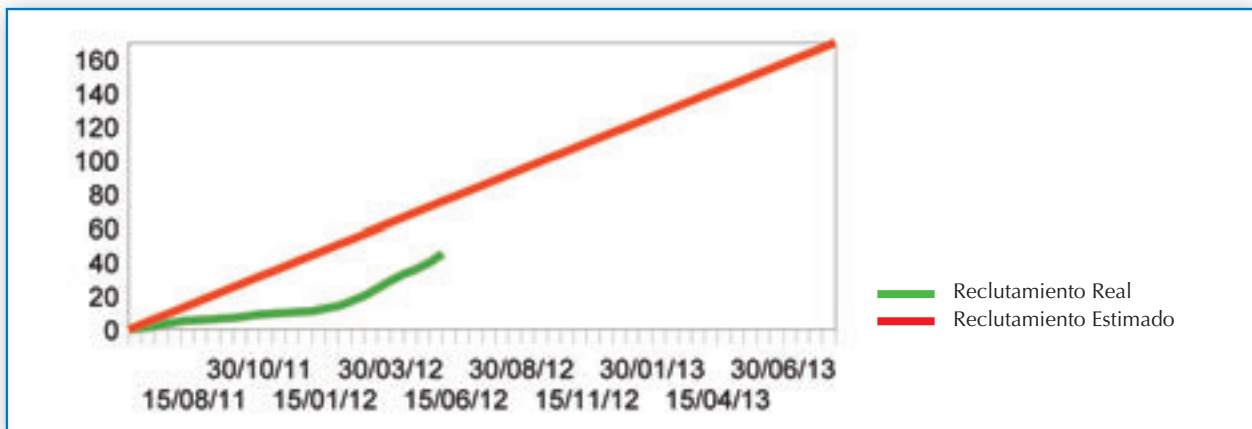
Situación del estudio: Recogiendo muestras. Se han enviado al servicio de Anatomía Patológica del Hospital Infanta Sofía.

- N: 202.

GEMCAD 1002: “Ensayo clínico prospectivo para la evaluación de biomarcadores independientes en cáncer colorrectal avanzado y/o metastásico”.

Situación del estudio: Reclutando.

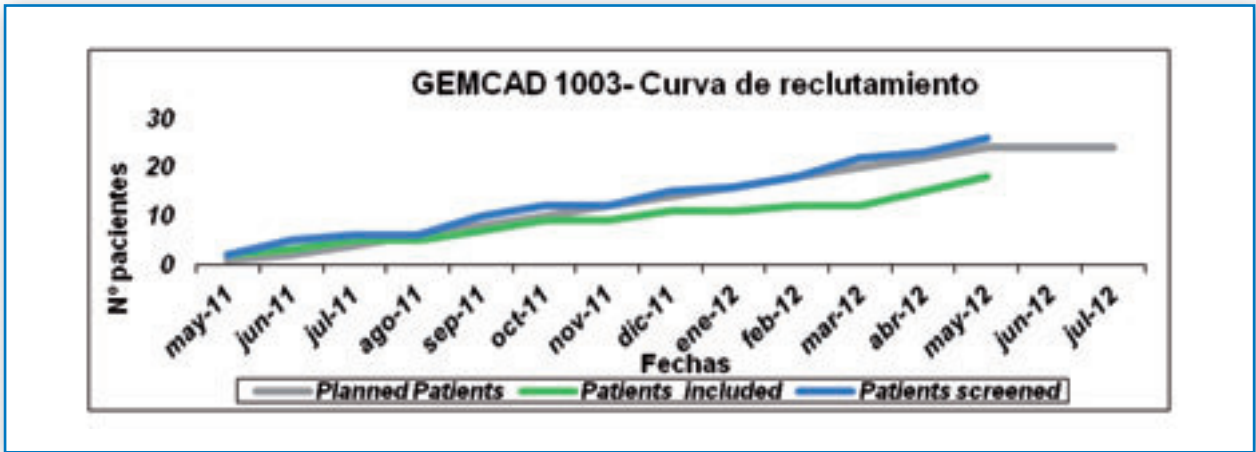
- N° pacientes en screening: 99.
- N° pacientes incluidos: 45.



GEMCAD 1003: “Estudio fase II abierto, no aleatorizado, para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante concomitante de Gemcitabina, Erlotinib y radioterapia en pacientes con adenocarcinoma reseccable de páncreas”.

Situación del estudio: Reclutando.

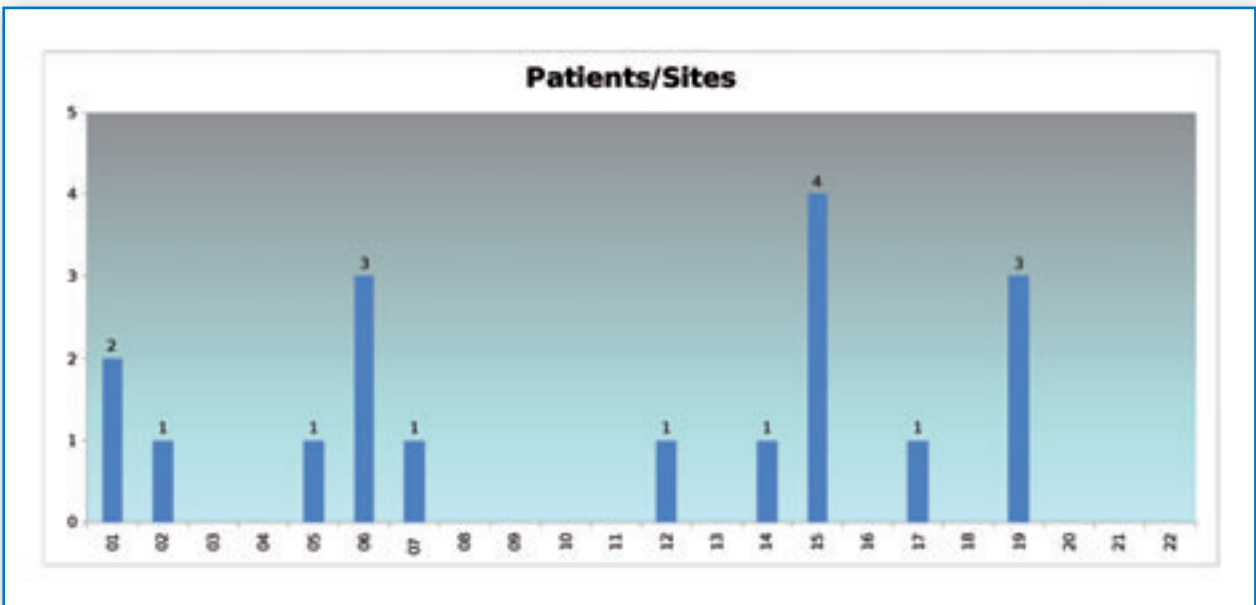
- N° pacientes en screening: 26.
- N° de pacientes incluidos: 18.



GEMCAD 1006: “Estudio Fase IV, multicéntrico, para evaluar la correlación de las respuestas objetivas globales según criterios RECIST v1.1 evaluadas por técnicas de imagen convencionales, con la respuesta morfológica mediante TAC y la respuesta patológica tras la reseccabilidad de las metástasis hepáticas secundarias a cáncer colorrectal tratadas con bevacizumab en combinación con Xelox.”

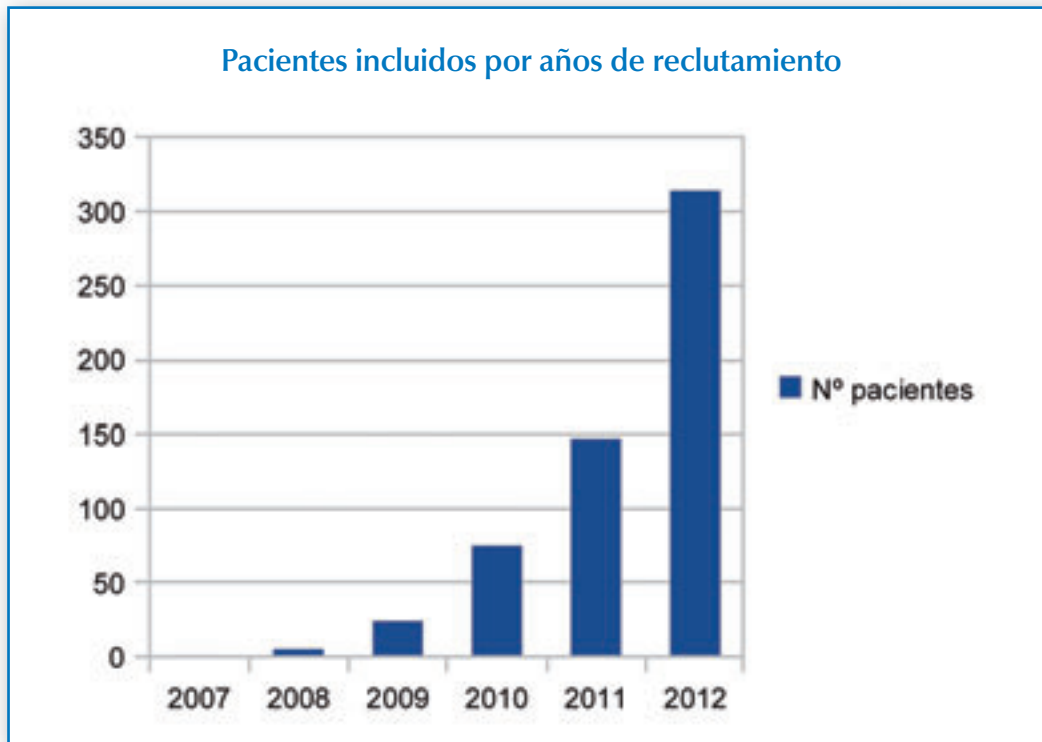
Situación del estudio: Reclutando.

- N° pacientes incluidos: 18.



Desde su creación en 2006 hasta el año 2012 GEMCAD ha puesto en marcha 10 ensayos en los cuales han participado un total de 850 pacientes.

Pacientes incluidos en el total de los estudios por años de reclutamiento



Propuestas de estudios en fase de desarrollo

Están en discusión en estos momentos nuevas propuestas en distintas áreas:

- Estudio gástrico en segunda línea.
- Estudio en c. escamoso y adk de esófago y de la unión.
- Estudio de neoadyuvancia en páncreas resecable.
- Estudio neoadyuvante en cáncer de recto.
- Estudio de biomarcadores pronósticos en cáncer de colon avanzado.
- Estudio de colon en pacientes ancianos.
- Estudio de páncreas en enfermedad metastásica.
- Estudio de cirugía en cáncer de colon.

Publicaciones

- “Co-expression of matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) and phosphorylated insulin growth factor receptor I (pI_GF-1R) correlates with poor prognosis in patients with wild-type KRAS treated with cetuximab or panitumumab a GEMCAD Study (Cancer Biology & Therapy 11:2, 1-7; January 15,2011)”.

- Así mismo se ha publicado una editorial de Shinya Ohashi, Mitsuteru Natsuizaka y Hiroshi Nakagawa (División de Gastroenterología, Universidad de Pennsylvania) sobre este artículo: "MMP7 and activation of IGF1R. A new insight into anti-EGFR therapeutic resistance in metastatic colorectal cancer. (Cancer Biology & Therapy 11:2,1-4; January 15,2011)".
- Design and endpoints of clinical and translational trials in advanced colorectal cancer. a proposal from GROUP Español Multidisciplinar en Cancer Digestivo (GEMCAD). (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21241233>).
- The role of capecitabine in rectal cancer. An up-to-date review. Fernández-Martos Carlos, Nogué Miguel, Cejas Paloma, Moreno-García Victor, Hernández Machancoses Ana, Feliu Jaime (3). (Drugs. In press).
- Conventional preoperative chemoradiotherapy (CRT) with induction CT followed by CRT and surgery in locallu advanced rectal cancer. Fernández-Martos Carlos, Estevan Rafael, Maurel Joan. (US Oncology and Hematology. In press).
- Abstracts presentados en ASCO 2011.
 - A phase I dose-finding study of sorafenib (S) in combination with gemcitabine (G) and radiotherapy (RT) in patients (pts) with unresectable pancreatic carcinoma (UPC). A GEMCAD study.
 - PULSE. An open-label, phase II study assessing Double positivity (pIGF-IR and MMP7 positive expression) as a predictive marker of resistance in previously untreated metastatic colorectal cancer (mCRC) Wild Type K-RAS patients (pts) treated with panitumumab plus mFOLFOX6. A GEMCAD study.
- Abstracts presentados en ASCO 2012.
 - Phase II study of oxaliplatin and sorafenib in advanced gastric cancer after failure to cisplatin-fluoropyrimidine(cp) treatment. GEMCAD 08-02 trial.
 - Neoadjuvant Capecitabine, Oxaliplatin (CAPOX) and Bevacizumab (B) in intermediate-risk rectal cancer (RC) patients defined by magnetic resonance (MR): GEMCAD 0801 trial.
 - Pharmacogenetic profiling for oxiliplatin-based adjuvant chemotherapy (CT) benefit in stage II-III colon cancer (cc) patients. A GEMCAD study.
 - 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.

Actividades GEMCAD

- Gemcad celebra bianualmente su symposium internacional con la participacion de ponentes extranjeros de primer nivel. Se han celebrado tres ediciones y la cuarta se celebrará en Madrid los días 18 y 19 de abril de 2013.
- El día 18 de junio de 2012 se celebró un Curso on line de metodología de Ensayos Clínicos.



Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI)



Web: www.gethi.org • Mail: secretaria@gethi.org • Telf. Contacto: 93 451 17 24

Junta Directiva

Presidente: Dr. Enrique Grande.

Secretario: Dr. Roberto Díaz.

Secretario: Dr. Jaume Capdevila.

Vocales:

- Dra. Nuria Rodríguez Salas.
- Dr. Javier Puente.
- Dr. Javier Martínez Trufero.
- Dr. Carlos López.
- Dr. Federico Longo.
- Dr. Juan Antonio Virizuela.
- Dra. Claudia Valverde.

Introducción

Los tumores raros suponen un reto en nuestra consulta diaria desde el punto de vista de su manejo diagnóstico y terapéutico.

Si partimos de la definición oficial de tumor raro entendido como aquel que se diagnostica en menos de 5 casos por cada 100.000 habitantes al año, tenemos que en su conjunto, estos tumores suponen alrededor del 20% del total de tumores sólidos pudiendo ser considerados de manera global como el tercer o cuarto tumor en incidencia. Sin embargo, generalmente estos tumores recaen en adjuntos recién llegados a los servicios o en un cajón de sastre en el que varios compañeros comparten lo que allí llega sin establecerse un liderazgo claro de la patología.

Con la ayuda y el apoyo de la SEOM, se ha constituido recientemente un nuevo Grupo Cooperativo denominado Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI) abierto a la participación y colaboración de todos los miembros de SEOM así como de todos aquellos compañeros de otras especialidades y profesionales del ámbito de la epidemiología y de la biología molecular relacionada con el cáncer.

Desde el GETHI, pretendemos crear una red de trabajo y de concienciación que permita ofrecer a nuestros pacientes primero una mejor atención y segundo la posibilidad de llevar a cabo investigación clínica y registros de pacientes de estas entidades poco frecuentes.

Formación del Grupo Cooperativo

De forma oficial, el 9 de Febrero del 2012 tuvo lugar en Madrid la constitución del GETHI dentro del marco de la Sociedad Española de Oncología Médica. Se constituyó la junta directiva de forma oficial, formada en un principio por 19 miembros de 17 hospitales españoles. El Dr. Enrique Grande fue elegido el primer presidente del Grupo.

Los objetivos de este grupo GETHI son los siguientes:

1. Elaborar una definición de trabajo de lo que entendemos por "TUMORES RAROS", en orden a acotar el tema y centrar los esfuerzos del grupo en aquellas patologías que resulten interesantes desde el punto de vista clínico y/o científico. Para ello, se partirá de la definición del estudio "RARECARE", que incluye unos 190 tumores, eliminando aquellos que se consideren poco interesantes o relevantes y se intentará agruparlos en 5-6 grupos para facilitar el trabajo.
2. Se intentará cuantificar la importancia sanitaria (incidencia, prevalencia, mortalidad...) en nuestro medio de ese grupo de enfermedades.
3. Promover la coordinación de los distintos "Registros de Tumores" de base poblacional existentes en nuestro país para disponer de datos reales y de calidad sobre los tumores raros y su importancia en España.
4. Solicitar la colaboración de las diferentes Unidades de Consejo Genético funcionantes en España y del grupo de trabajo de SEOM sobre Consejo Genético en Cáncer en los aspectos que puedan estar relacionados con tumores de baja incidencia y su prevención.
5. Elaborar una "Colección de Casos" de Tumores Raros, que incluya una información mínima y útil sobre los mismos, entre los hospitales participantes en el grupo e invitando al resto de hospitales españoles a colaborar con el mismo. Ello permitirá conocer datos reales en nuestro medio sobre tratamientos y evolución clínica en estos casos.
6. Impulsar la creación de un Registro biológico (Biobanco, Seroteca, etc...) sobre Tumores Raros, en paralelo a los "Registros de Tumores", con el objeto de desarrollar proyectos de investigación traslacional centrados en este grupo de enfermedades.
7. Promover y participar activamente en la formación continuada de los profesionales de la oncología en temas relacionados con los Tumores Raros. Para ello se podrá utilizar el portal web de SEOM como plataforma para ofrecer contenidos formativos y de acceso a la información científica y clínica disponible. Se establecerá una metodología del tratamiento de tumores raros. Se pretende llegar a una aproximación al paciente.
8. Elaboración de Guías de manejo de los pacientes sobre Tumores Raros (Algoritmos de diagnóstico y tratamiento).
9. Facilitar el acceso a nuevos fármacos y nuevas formas de tratamiento, cuando éstas pudieran estar indicadas en los casos de Tumores Raros, por medio de la opinión institucional de los expertos participantes en el grupo.
10. Colaborar desde SEOM en la divulgación social del problema sanitario que suponen los Tumores Raros.
11. Buscar y promover las relaciones institucionales y las alianzas estratégicas con otras entidades o proyectos que estén trabajando en el campo de las enfermedades huérfanas o poco frecuentes tanto nacionales (Ministerio de Sanidad, CNIO) e internacionales (Orphanet, RARECARE).

Actividades del Grupo

Entre las actividades del grupo que hemos puesto en marcha en estos primeros meses de funcionamiento, podemos destacar:

- La puesta en marcha de nuestra página web (www.gethi.org), en donde pretendemos incluir protocolos de tratamiento y esquemas de orientación diagnóstico-terapéutica en distintos grupos de tumores raros, ensayos clínicos en marcha, programas de registro de tumores, publicaciones (tanto del grupo GETHI como otras relevantes de la literatura médica en general), anuncios de cursos-simposios de interés y finalmente, enlaces de interés (páginas web, asociaciones de pacientes nacionales/internacionales, sociedades).
- Hemos iniciado la elaboración de los distintos registros de tumores raros, divididos en 13 grupos tumorales para facilitar la recogida de los datos. Estas bases de datos y registros tumorales se harán a partir de nuestra página web.
- Hemos iniciado una colaboración con el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) en la realización de webinarios de información y divulgación con los pacientes.
- Está prevista la realización de un Simposio de Tumores Raros en octubre del 2012 en Madrid dentro del marco del Segundo Simposio de la Sociedad Española de Oncología Médica.
- Hemos publicitado la participación en el GETHI como miembros para todos aquellos compañeros que estén interesados en formar parte del grupo. Este procedimiento se realiza de forma informatizada a través de nuestra página web.
- Hemos puesto en marcha la realización de distintas reuniones GETHI regionales en las distintas comunidades autónomas para publicitar al grupo, convencer a nuestros compañeros de la importancia de los registros de tumores, y liderar en cada área geográfica, el desarrollo clínico e investigacional en los tumores poco frecuentes.
- Hemos iniciado la participación y colaboración en distintos ensayos clínicos de importancia en el tratamiento de los tumores poco frecuentes, como el estudio GreKo (uso de ketoconazol en tumores de la granulosa del ovario).



Durante este año de puesta en marcha del grupo GETHI, y aprovechando la iniciativa ya creada del Concurso de Casos Clínicos de Tumores Raros en el Foro anual que se celebra en Formigal (Huesca), y que organiza el Hospital Miguel Servet de Zaragoza, ha nacido una nueva Revista, "Uncommon Oncology". Esta publicación pretende fomentar la divulgación y el conocimiento de los tumores raros por parte de los Oncólogos médicos, a través de la recopilación de casos clínicos, la mayoría presentados ya en el Foro de Formigal, y acompañados de revisiones sobre distintos temas relacionados con los tumores raros. Se trata de un revista muy orientada al tratamiento, intentando servir como una herramienta de orientación terapéutica para el oncólogo. El número 0 de la revista se lanzó en mayo de 2012, y el 2º número se pretende lanzar en Octubre. El Grupo GETHI actúa como promotor y forma parte en pleno del Comité editorial de la revista.

Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE)



Web: www.getne.org • Mail: getne@getne.org • Telf. Contacto: 93 451 43 66

Junta Directiva

Presidente: Dra. Rocío García Carbonero (ONCO).

Vicepresidente: Dr. Carles Villabona (END).

Secretario y Tesorero: Dr. Jaume Capdevila (ONCO).

Vocales:

- Dr. Daniel Castellano (ONCO).
- Dra. Encarnación González (ONCO).
- Dr. Javier Tebar (END).
- Dra. Isabel Sevilla (ONCO).
- Dr. Angel Díaz (END).
- Dra. Elena Martín (CIR).
- Dr. Enrique Grande (ONCO).
- Dra. Mónica Marazuela (END).
- Dr. Ángel Castaño (AP).
- Dra. Ruth Vera (ONCO).
- Dr. Javier Aller (END).
- Dra. Aurora Astudillo (AP).

Constitución del Grupo

El Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE) es un grupo cooperativo multidisciplinar ya consolidado que se creó en el año 2004 con el fin de aunar y coordinar esfuerzos en el ámbito nacional con varios objetivos fundamentales:

- Creación de documentos de consenso referentes a las recomendaciones sobre diagnóstico, estudio de extensión, seguimiento y guías terapéuticas de estos tumores.
- Establecer y facilitar los circuitos de derivación de pacientes para que puedan beneficiarse de técnicas de diagnóstico y tratamiento ya establecidos, o bien empleados como uso compasivo, de los que sólo se dispone en algunos centros, tanto a nivel nacional como internacional.
- Establecer contactos con el grupo europeo ENET (European Neuroendocrine Tumors).
- Realizar ensayos clínicos y protocolos de investigación colaborativos, dentro del contexto GETNE/ENET.
- Llevar a cabo actividades de difusión de los trabajos que se realicen (reuniones científicas, publicaciones, etc.).
- Favorecer la creación de un grupo de ayuda gestionado por pacientes.

Desde su creación, la dimensión y actividad del grupo ha ido creciendo exponencialmente, lo cual está contribuyendo de manera notable a dar mayor visibilidad a esta patología de relevancia creciente, tanto por su incidencia en continuo ascenso, como por los importantes avances diagnósticos y terapéuticos alcanzados en los últimos años. Todo ello redundará en una mejora en la calidad asistencial que se brinda a los pacientes afectados de tumores neuroendocrinos (TNE).

Desde el punto de vista epidemiológico, el Registro Nacional de TNE, que desde sus comienzos desarrolló el grupo GETNE, cuenta ya con más de 1500 casos registrados, siendo ya uno de los registros de mayor dimensión dentro del marco europeo. En este contexto se continúan implementando modificaciones en la base de datos con el fin de mejorar la calidad de la información recogida, y estamos trabajando intensamente en el seno de ENETS para la puesta en marcha de un Registro Europeo.

En cuanto a las actividades de divulgación del conocimiento, además de los múltiples cursos de formación que se han ido desarrollando en diversas autonomías, se ha potenciado mucho a lo largo del último año el desarrollo de la página web del grupo, con el fin de facilitar el acceso a la información y comunicación tanto de los profesionales como de los pacientes de habla hispana, tanto a nivel nacional como internacional. Así mismo, GETNE ha elaborado un manual de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos, en estos momentos en fase de actualización, que pretende facilitar a los distintos especialistas el manejo de estos pacientes en la práctica clínica diaria, y colabora activamente en la elaboración de múltiples artículos de revisión de diversos aspectos relevantes relacionados con esta patología en revistas de alto impacto. El gran desarrollo que ha experimentado el grupo desde su creación queda reflejado en la calidad científica creciente del Simposio de TNE que organiza anualmente, al cual atiende un número cada vez mayor tanto de asistentes como de ponentes de gran prestigio internacional.

Finalmente, GETNE pretende fomentar de manera importante la investigación, como pilar fundamental generador de conocimiento. Así, desde 2011 convoca anualmente una beca para financiar proyectos de investigación en este ámbito, hay ya 4 ensayos clínicos activos coordinados por el grupo evaluando nuevos fármacos en esta enfermedad (sorafenib/ bevacizumab, everolimus/octeotride, pazopanib, axitinib), y se están desarrollando diversos proyectos de investigación en colaboración con distintos grupos de investigación básica (CNIO, IDIBELL, IBIS) que esperamos den frutos muy positivos en un futuro cercano.

En la Web del Grupo (www.getne.org) exponemos un resumen de las diferentes actividades en marcha del grupo que esperamos sea de vuestro interés, y sirvan de estímulo para el continuo desarrollo del conocimiento en el ámbito de la patología que nos ocupa.

Sevilla 19 de octubre de 2012 / 19th October 2012

VIII SIMPOSIO INTERNACIONAL GETNE

Sede / Venue:
Ayre Hotel Sevilla
Avda. de Kansas City, 7
Sevilla
Telf.: 95 491 97 97

Organizado por:
Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos

Grupo Germinal Oncológico (GG)



Web: www.germinal.e-crd.net • Mail: gberenguer@ico.scs.es • Telf. Contacto: 93 260 73 32

Presentación

El GG comenzó su andadura como grupo cooperativo nacional en marzo de 1994 liderado por el Dr. José Ramón Germà-Lluch, junto a 10 hospitales más. Es una asociación científica, sin ánimo de lucro y no gubernamental. Está dirigida al estudio y tratamiento de los tumores de células germinales (gonadales –testiculares, ováricos- y extragonadales).

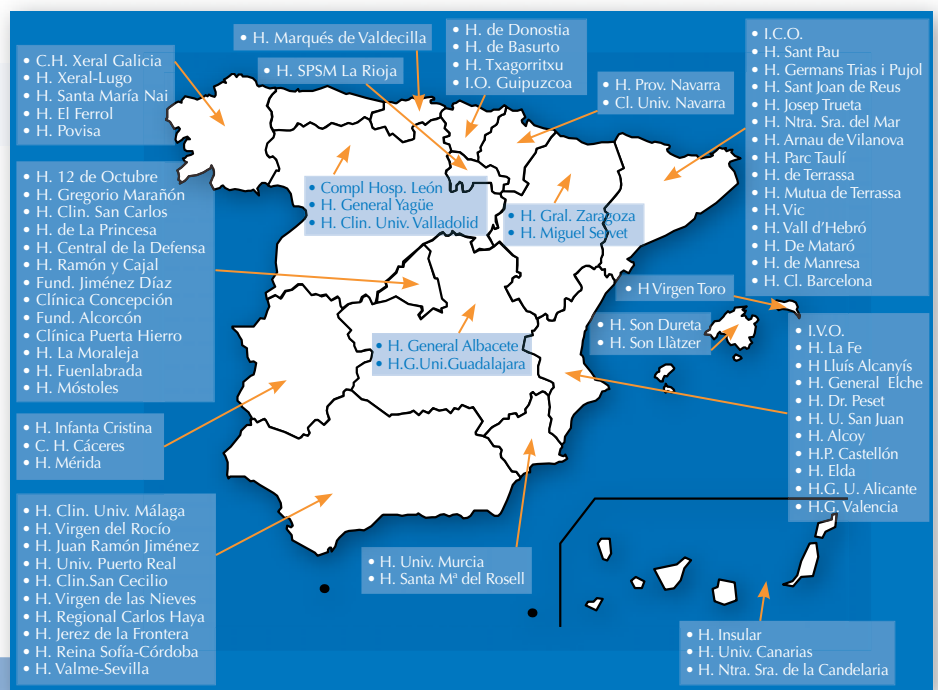
Se constituyó en junio de 2000 en sociedad científica acogiendo a la ley 191/64 de 24 de diciembre, siguiendo el modelo obligatorio de estatutos y estructura legal para aspectos fiscales y organizativos. Su sede actual se encuentra en la SEOM (c/Velázquez 7, Madrid) y la Secretaría está ubicada, desde 1994, en el ICO-L'Hospitalet. Dispone de una página web propia (www.grupogerminal.org) con información accesible a todos y con una parte restringida sólo accesible a los miembros del grupo.

Junta Directiva

- Presidente:** Dr. Jorge Aparicio.
Presidente Saliente: Dr. José Ramón Germà.
Vice-Presidente: Dr. Pablo Maroto.
Secretario: Dr. Javier Sastre.
Tesorero: Dr. Xavier García del Muro.
Vocales:
- Dr. Emilio Alba.
 - Dr. José Ángel Arranz.
 - Dra. Regina Gironés.

Actualmente forman parte del Grupo 90 hospitales distribuidos a lo largo de todo el territorio nacional:

Hospitales del GG, ámbito nacional (2010)



Desde su fundación y como característica diferencial, todos sus miembros comparten un protocolo diagnóstico y terapéutico común que se actualiza periódicamente y que garantiza la homogeneidad en el manejo de los tumores germinales en nuestro país. Como canal de comunicación interno, existe un boletín que se envía trimestralmente (Germinal News) a todos los miembros del GG con la finalidad de informar de las novedades relacionadas con los estudios del grupo, además de recordar aquellas noticias de interés.

Desde 1998 existe una base de datos online que se actualiza en tiempo real y constituye un verdadero **Registro Nacional de Tumores Germinales**. Actualmente existen más de 6.000 casos registrados en él, lo que permite realizar estudios descriptivos y analizar los resultados de supervivencia. Varias publicaciones han mostrado que nuestros resultados terapéuticos son superponibles a los de otros grupos y centros internacionales de referencia [1,2]. En 2011 se puso en marcha una tercera herramienta organizativa: la **consultoría centralizada** de casos clínicos a través de la cual los centros que lo desean pueden solicitar una segunda opinión colegiada desde el Comité Científico del grupo.



Foto grupal VIII Simposium de Tumores Germinales (2010)

A lo largo de los 18 años de trabajo del GG, sus principales líneas de investigación (reflejadas en sus correspondientes publicaciones) han sido:

- Tratamiento adaptado al riesgo en los tumores germinales en estadio I, tanto seminomas [3-5] como no seminomas [6]. Promovemos el seguimiento clínico estrecho en general y la quimioterapia adyuvante selectiva en los grupos de riesgo, evitando tanto la linfadenectomía como la radioterapia profilácticas.
- Quimioterapia como alternativa a la radioterapia en los seminomas en estadio II [7,8].
- Estudio de factores pronóstico y tratamiento de los pacientes de alto riesgo [9-12] o refractarios [13].

El GG ha formado parte del comité elaborador de los documentos de consenso en las tres Conferencias de Consenso Europeas sobre tumores germinales y ha colaborado activamente con los grupos ingleses [13] y la EORTC [11,12] en varios estudios. Actualmente forma parte del G3 de ámbito mundial (Global Germ-Cell Cancer Cooperative Group) [10]. Su objetivo es promover estudios no comerciales, de orientación académica, que permitan avanzar en el conocimiento de los tumores germinales, una neoplasia que se ha convertido en el paradigma de una enfermedad curable.

Referencias

1. Germà JR, García del Muro X, Maroto P et al, en nombre del Grupo Germinal. Patrón clínico y resultados terapéuticos obtenidos en el tumor germinal testicular en España basado en una serie consecutiva de 1250 pacientes. *Med Clín (Barc)* 2001; 116: 481-486.
2. Germa-Lluch JR, García del Muro X, Maroto P et al, on behalf of the Spanish Germ Cell Cancer Group (GG). Clinical pattern and therapeutic results achieved in 1490 patients with germ-cell tumours of the testis through the experience of the Spanish germ-cell cancer group (GG). *Eur Urol* 2002; 42: 553-562.
3. Aparicio J, García del Muro X, Maroto P et al. Multicenter study evaluating a dual policy of postorchietomy surveillance and selective adjuvant single-agent carboplatin for patients with clinical stage I seminoma. *Ann Oncol* 2003; 14: 867-872.
4. Aparicio J, Germà JR, García del Muro X et al. Risk-adapted management for patients with clinical stage I seminoma: the Second Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8717-8723.
5. Aparicio J, Maroto P, García del Muro X et al. Risk-adapted treatment in clinical stage I testicular seminoma: the third Spanish Germ Cell Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4677-4681.
6. Maroto P, García del Muro X, Paz-Ares L et al, on behalf of the Spanish Germ Cell Cancer Cooperative Group (GG). Multicenter risk-adapted management for stage I non seminomatous germ cell tumors. *Ann Oncol* 2005; 16: 1915-1920.
7. Arranz Arija JA, García del Muro X, Gumà J et al. E400P in advanced seminoma of good prognosis according to the international germ cell cancer collaborative group (IGCCCG) classification: the Spanish Germ Cell Cancer Group experience. *Ann Oncol* 2001; 12: 487-491.
8. Garcia-del-Muro X, Maroto P, Gumà J et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stage IIA and IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5416-5421.
9. Germa-Lluch JR, García del Muro X, Tabernero JM et al, for the Spanish Germ-Cell Cancer Group. BOMP/EPI intensive alternating chemotherapy for IGCCCG poor-prognosis germ-cell tumours: the Spanish Germ-Cell Cancer Group experience. *Ann Oncol* 1999; 10: 289-293.
10. The International Prognostic Factors Study Group. Prognostic Factors in Patients With Metastatic Germ Cell Tumors Who Experienced Treatment Failure With Cisplatin-Based First-Line Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4906-4911.
11. Daugaard G, Skoneczna I, Aass N et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor-prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). *Ann Oncol* 2010.
12. De Wit R, Skoneczna I, Daugaard G et al. Randomized phase III study comparing paclitaxel-bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: intergroup study EORTC 30983. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 792-799.
13. Maroto P, Huddart R, Garcia del Muro X et al. Brief report: phase II multicenter study of temozolomide in patients with cisplatin-resistant germ cell tumors. *Oncology* 2011; 80: 219-222.

Grupo Oncológico para el Tratamiento de las Enfermedades Linfoides (GOTEL)



Grupo Oncológico para el
Tratamiento y Estudio de los Linfomas

Web: www.grupolinfomas.es • Mail: secretaria@grupolinfomas.es • Telf. Contacto: 91 191 71 47

Introducción



GOTEL es una asociación científica sin ánimo de lucro, encuadrada dentro de la Sociedad Española de Oncología Médica, y constituida por una red de Servicios de Oncología de alto nivel distribuidos por España.

Nuestro interés fundamental es investigar en todos los aspectos del diagnóstico, tratamiento, biología e investigación traslacional en Linfomas. Para conseguir estos objetivos fundamentales es necesaria la colaboración de distintos Hospitales y Servicios Médicos. GOTEL trata de constituir una red de Centros de excelencia en el tratamiento y estudio de Linfomas que contribuyan a vehicular y organizar estudios clínicos y de tratamiento de los Linfomas.

Pensamos que es imprescindible la colaboración con otras especialidades, fundamentalmente con Anatomía Patológica o Grupos de Biología Molecular y otros como Cirugía, Hematología y Radioterapia para mejorar la atención al paciente con linfoma. Igualmente, nuestra intención es colaborar con otros grupos internacionales para la realización de estudios de investigación. Cada dos años organizamos un Curso de Formación en Linfomas.



La página web del grupo www.grupolinfomas.es está dirigida tanto a profesionales de la salud como al público en general que precise información. La información que proporcionamos se plantea para apoyar, no reemplazar, la relación que existe entre un paciente o visitante de este sitio web y, su médico. En esta página, usted encontrará la forma de comunicarse con nosotros, asociarse, participar en ensayos clínicos o conocer nuestra producción científica.

Grupo GOTEL

En el 27 de noviembre de 2002 en Madrid, se constituye la Asociación denominada Grupo Oncológico para el Tratamiento de las Enfermedades Linfoides (GOTEL) que se acoge a lo dispuesto en la Ley orgánica 1/2002 de 22 de marzo, reguladora del derecho de Asociación, y al amparo de lo dispuesto en el artículo 22 de la Constitución, careciendo de ánimo de lucro.

Pueden formar parte de la asociación todas las personas físicas y jurídicas que desarrollen su actividad profesional en cualquier campo relacionado con la biología o la clínica de las neoplasias linfoides y que, libre y voluntariamente, tengan interés en el desarrollo de los fines de la asociación.

En esta sección le proporcionamos información sobre nuestros objetivos, datos estadísticos de actividad, y la forma de asociarse. Disponemos de una estructura organizativa con dos ámbitos de decisión por una parte una Junta Directiva y por otra una Comisión Científica. Sin embargo, la Asamblea General es el órgano supremo de gobierno de la Asociación; integrado por todos los asociados por derecho propio irrenunciable y en igualdad absoluta, que adopta sus acuerdos por el principio mayoritario o de democracia interna.

Estructura organizativa del Grupo

GOTEL está constituido por una red de Servicios de Oncología de alto nivel distribuidos por España. Se constituye como una asociación sin ánimo de lucro, cuya sede oficial se encuentra en Madrid, en la dirección de la SEOM c/ Velázquez 7, 3ª planta, 28001 Madrid.

El gobierno de la asociación recae en la Junta Directiva, formada por el Presidente, el Tesorero, Secretario, y dos vocales. Existe una Dirección Científica que evalúa la conveniencia de las propuestas de estudios propuestos en el Grupo.

Junta Directiva

Presidente: Dr. Mariano Provencio.

Secretario: Dr. Francisco Ramón García Arroyo.

Tesorero: Dr. Francisco Lobo Samper.

Vocales:

- Dr. Antonio Rueda.
- Dr. Luis de la Cruz.

Comité Científico:

- Dr. Mariano Provencio.
- Dr. Francisco Ramón García Arroyo.
- Dr. Francisco Lobo Samper.
- Dr. Antonio Rueda.
- Dr. Delvys Rodríguez.
- Dra. Marta Llanos.
- Dr. José Gómez Codina.

Secretaría Técnica: Sandra Cerdeira.

Objetivos y fines del Grupo

Es objeto o finalidad primordial de la asociación estimular el estudio y la investigación de las neoplasias linfoides y procurar la homologación de criterios clínico-terapéuticos en el diagnóstico y tratamiento de las mismas, a cuyo fin se propone:

- Promover el desarrollo de los medios terapéuticos idóneos, con su investigación a todos los niveles: biológico, experimental y clínico.
- Procurar la coordinación de estos medios de forma armónica y complementaria.
- Estimular la uniformidad de criterios para el tratamiento de las diferentes formas histológicas de las neoplasias linfoides.
- Colaborar en la divulgación a la población general de conocimientos acerca de la naturaleza de estas enfermedades.

Para el desarrollo de los fines enumerados en el artículo anterior, se realizarán las siguientes actividades:

1. Elaboración y coordinación de guías para el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias linfoides.
2. Promover el desarrollo de ensayos clínicos, fundamentalmente fase II y fase III, ya sea por iniciativa de la asociación, de otros Grupos Cooperativos nacionales o internacionales o de la industria farmacéutica.
3. Profundizar en el estudio de la biología de las neoplasias linfoides, fundamentalmente en los aspectos que pudieran tener aplicación pronóstica o terapéutica.
4. Participar en iniciativas encaminadas a la elaboración de un registro epidemiológico nacional de las neoplasias linfoides.
5. La organización de reuniones científicas, periódicas o extraordinarias, cursos y otros medios de establecer y mantener contacto entre los miembros de la asociación y entre éstos y otros científicos nacionales o extranjeros.
6. El establecimiento de relaciones con asociaciones o grupos de trabajo dedicados a actividades similares o ciencias afines, en España o en el extranjero, en tanto ella pueda contribuir eficazmente al desarrollo de los fines de la asociación y a la labor científica de sus componentes.
7. Fomentar el conocimiento del trabajo de la asociación a través de comunicaciones a congresos y publicaciones en revistas científicas, nacionales o internacionales, de la actividad de sus miembros.
8. Promover actividades de divulgación para la población general a nivel nacional.

Publicaciones y Comunicaciones a Congresos

En los últimos cinco años se han publicado 18 artículos en revistas internacionales y 12 en revistas nacionales; y se han presentado 8 comunicaciones a congresos internacionales y 7 nacionales.

Asociación para la Investigación del Cáncer de Pulmón en Mujeres (ICAPEM)



Web: www.icapem.es • Mail: secretaria@icapem.es • Telf. Contacto: 93 434 44 12

Información

ICAPEM, Asociación para la investigación del Cáncer de Pulmón en Mujeres, es una asociación médica sin ánimo de lucro, fundada en diciembre de 2010, cuyos objetivos son:

- Promover la difusión del conocimiento sobre el impacto del cáncer de pulmón, en particular en mujeres.
- Colaborar en la prevención del cáncer de pulmón en especial en la lucha antitabaco.
- Buscar recursos para aumentar la investigación sobre las diferencias en cáncer de pulmón según el sexo.
- Promover a jóvenes investigadores en el desarrollo de su carrera profesional en cáncer de pulmón.

Es una Asociación abierta a todos los profesionales involucrados en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de pulmón que actualmente cuenta con 45 miembros de 23 hospitales de toda España.

Actualmente la Junta Directiva del Grupo está compuesta por:



Presidente:
Dra. Enriqueta Felip



Secretaria:
Dra. Dolores Isla



Vicepresidente:
Dra. Pilar Garrido



Tesorera:
Dra. Nuria Viñolas

Vocales:



Dra. Margarita
Majem



Dr. Ángel
Artal



Dr. Javier
de Castro

Investigación

Investigación epidemiológica: Estudio epidemiológico prospectivo de las características del cáncer de pulmón y sus tratamientos en mujeres atendidas en instituciones españolas (WORLD07). Nº pacientes incluidos: 1.724, Nº total pacientes previstos: 2.000.

Encuesta poblacional sobre el grado de conocimiento del hábito tabáquico y sus consecuencias en mujeres. Encuesta realizada el año 2012.

Actividades ICAPEM

- ICAPEM celebra anualmente su Simposio internacional con la participación de ponentes extranjeros de primer nivel. Se han celebrado dos ediciones:
 - I Simposio de Cáncer de Pulmón en Mujeres. Madrid, octubre 2010.
 - II Simposio de Cáncer de Pulmón en Mujeres. Madrid, febrero 2012.
- ICAPEM ha desarrollado diversas iniciativas de colaboración con sociedades y asociaciones de otras especialidades, y con asociaciones de pacientes.
- Talleres de Maquillaje: destinados a mujeres con cáncer de pulmón, organizados durante el mes de Noviembre 2011 en Madrid, Barcelona y Valencia, en colaboración con la Asociación Europea WALCE (Women Against Lung Cancer in Europe).
- ICAPEM dispone de página web, www.icapem.es y de Facebook.

Publicaciones

- Cáncer de Pulmón en Mujeres. Informe 2012.
- Abstracts Congreso ASCO 2012:
 - ***Never-smoking women with lung cancer from the spanish WORLD07 database.***
Dolores Isla, Mariano Provencio, Margarita Majem, Enriqueta Felip, Nuria Vinolas, Rosario García Campelo, Ramon de las Penas, Enric Carcereny, Vicente Alberola, Manuel Domine, Remei Blanco, Javier Dorta, Reyes Bernabé, Carmen Guillén, Catalina Vadell, Inmaculada Maestu, Delvys Rodríguez, Belén Rubio-Viqueira, Salvador Figueroa, Pilar Garrido. J Clin Oncol 2012;30;93S. Poster Discussion.
 - ***Menstrual status and lung cancer in female patients from the spanish WORLD07 database.***
Blanca Cantos, Margarita Majem, Pilar Garrido, Nuria Vinolas, Dolores Isla, Rosario García Campelo, Silvia Catot, Pilar Lianes, Ángel Artal, Isabel Bover, Josefa Terrasa, Ana Blasco, Christian Diego Rolfo, Javier De Castro, José Luis González Larriba, Martín Lazaro Quintela, Ángel Izquierdo, Sergio Vázquez Estévez, Salvador Figueroa, Enriqueta Felip. Abstract e12000.
 - ***Population survey to assess the knowledge of smoking habit and its consequences on women (w) in Spain.***
Margarita Majem, Ángel Artal, Javier De Castro, Enriqueta Felip, Pilar Garrido López, Dolores Isla, Juan Ramón Bujosa, Rosana Cajal, Nuria Viñolas. Abstract e12012.

Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG)



Web: www.sogug.es • Mail: sogug@tacticsmd.net • Telf. Contacto: 93 451 17 24

Fundación del Grupo y breve historia

El grupo SOGUG (“Spanish Oncology Genito Urinary Group”) es una asociación sin ánimo de lucro que fue establecida en el año 1998.

El SOGUG surge debido a la inquietud de un grupo de oncólogos del ámbito nacional especializados en el tratamiento de tumores del aparato genitourinario (tumores de próstata, riñón y vejiga). El objetivo fundamental del grupo ha sido **promover el desarrollo de programas específicos de estudio e investigación** en el campo de los tumores urológicos, así como **estandarizar los tratamientos en esta área de la oncología** en todo el país.

Se han desarrollado estudios de investigación en distintas etapas (fase I-II y fase III) en diferentes patologías. En **cáncer de vejiga** se han completado importantes ensayos de adyuvancia y en enfermedad avanzada y se colabora en ensayos de la organización europea para investigación y tratamiento del cáncer (EORTC) como grupo asociado.

También se han desarrollado estudios fase II en **Cáncer de Próstata Resistente a la Castración** y actualmente está en marcha un estudio en enfermedad localizada de mal pronóstico.

En los últimos años, debido al cambio espectacular que ha sufrido el tratamiento del **carcinoma renal**, se han desarrollado nuevos esquemas de tratamiento así como guías clínicas de actuación y se han completado estudios fase I-II con diferentes combinaciones.

Además durante la singladura a lo largo de estos años se ha intentado estrechar las uniones con los distintos facultativos y Sociedades Científicas responsables del tratamiento de estos enfermos como son los urólogos y oncólogos radioterápicos mediante la promoción de actividades docentes-investigadoras conjuntas.



Objetivos y fines del Grupo SOGUG

- Desarrollar, estimular y coordinar estudios en todos los aspectos de la prevención, diagnóstico y tratamiento de los tumores genitourinarios.
- Organizar congresos, simposios, cursos y actividades de formación continuada para promover la difusión de los conocimientos en este área de la oncología a todo el Estado Español.
- Elaborar Guías Clínicas en patología Uro-oncológica y mantenerlas actualizadas.
- Establecer una red asistencial de centros que garantice el tratamiento óptimo de cada paciente con independencia de su lugar de residencia.
- Potenciar la creación e integración de Unidades Funcionales en patología Uro-oncológica.
- Promover y potenciar la relación con otros Grupos Cooperativos de esta área de la oncología tanto a nivel nacional como internacional.

Junta Directiva

Presidente: Dr. Daniel Castellano Gauna.

Vicepresidente: Dr. Joan Carles Galcerán.

Secretario: Dr. Ignacio Durán Martínez.

Tesorero: Dra. Arancha González Del Alba Baamonde.

Vocales:

- Dr. Miguel Ángel Climent.
- Dr. Juan Antonio Virizuela Echaburu.
- Dr. José Ángel Arranz Arija.
- Dr. José Luís Pérez Gracia Ramos.
- Dr. Jesús García-Donas Jiménez.
- Dr. Albert Font Pous.
- Dr. Javier García Del Muro Solans.

Presidentes SOGUG

Presidente en la actualidad:

- **Dr. Daniel Castellano Gauna.**
Desde 2009.

Presidentes anteriores:

- **Dr. Joaquim Bellmunt Molins.**
Periodo: 2002 – 2009.
- **Dr. Vicente Guillem Porta.**
Periodo: 1990 – 2002.

1^{er} CURSO SOGUG
de Cáncer de Próstata y Vejiga
Viernes 21 y sábado 22 de septiembre de 2012

Valencia

SEDE:
Hotel Meliá Valencia
Av. Cortes Valencianas, 52
Valencia
Tel.: 96 303 00 00

DIRECTOR:
Dr. Miguel Ángel Climent,
Instituto Valenciano
de Oncología,
Valencia

ORGANIZADO POR:
SOGUG

Grupo Cooperativo de Investigación especializado en Cáncer de Mama (SOLTI)

Innovación en Investigación del Cáncer de Mama



Web: www.gruposolti.org • Mail: info@gruposolti.org • Telf. Contacto: 93 343 63 02

Información

Desde España y de cara al mundo

SOLTI, grupo cooperativo de investigación clínica especializado en cáncer de mama, fue creado por un Comité Constitutivo en 1992 con el objetivo de promover el desarrollo de programas específicos de estudio e investigación en tumores sólidos.

En 1995, SOLTI se constituye como una asociación sin ánimo de lucro, de acuerdo a la legislación española, centra sus estudios en el cáncer de mama.

En el año 2002 inicia su participación en estudios multinacionales de grupos cooperativos internacionales, así como de la industria farmacéutica y en el 2003 refuerza su oficina de operaciones con el objetivo de coordinar el diseño y, por tanto, consolidar su liderazgo en la realización de ensayos clínicos.

SOLTI colabora con diversas redes cooperativas internacionales tales como el Breast International Group (B.I.G.), la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), el International Breast Cancer Study Group (IBC-SG) y la Fondazione Michelangelo así como grupos de investigación de Suiza, Estados Unidos, Brasil, Perú, el Reino Unido y Alemania.

Misión: terapias dirigidas para una medicina personalizada

El cáncer de mama no es una única enfermedad. Avances en investigación básica y traslacional ponen cada vez más en evidencia la necesidad de clasificar los tumores según sus características intrínsecas y adecuar las terapias a éstas.

Es por esto que SOLTI tiene como uno de sus objetivos, desarrollar y colaborar en ensayos clínicos que respondan a preguntas biológicas sobre los diversos subtipos tumorales y sus respuestas a tratamientos novedosos. La **búsqueda de biomarcadores predictores de respuesta y toxicidad** que optimicen el uso de las terapias dirigidas se considera prioritario, así como trabajar por el desarrollo de **tratamientos personalizados**.

Como parte de su misión, los objetivos por los que se guía el grupo son:

- Desarrollar estudios de vanguardia en investigación clínica que conduzcan a la reducción de la morbilidad y la mortalidad en cáncer de mama.
- Desarrollar ensayos clínicos con agentes contra diana novedosos e incorporar investigación traslacional innovadora.
- Impulsar la participación en las redes internacionales de investigación en el cáncer de mama.
- Promover la excelencia en el manejo del cáncer de mama entre sus socios.

En este sentido, es determinante la red de colaboración internacional que SOLTI ha establecido ya que la realización de estudios clínicamente relevantes en subpoblaciones de pacientes requiere un adecuado reclutamiento y la necesidad de establecer sinergias con el propósito de complementar experiencia, tecnologías y conocimiento.

No puede dejar de mencionarse aquí el apoyo de la industria farmacéutica con el que SOLTI ha contado durante todos estos años.

De Grupo Cooperativo a Organización Académica de Investigación

SOLTI responde a lo que recientemente se ha denominado **Organizaciones Académicas de Investigación**, es decir, organizaciones independientes que cuentan no sólo con la plataforma científica, sino también con la capacidad de gestión de estudios y demás actividades intrínsecas a la planificación y gestión de ensayos clínicos.

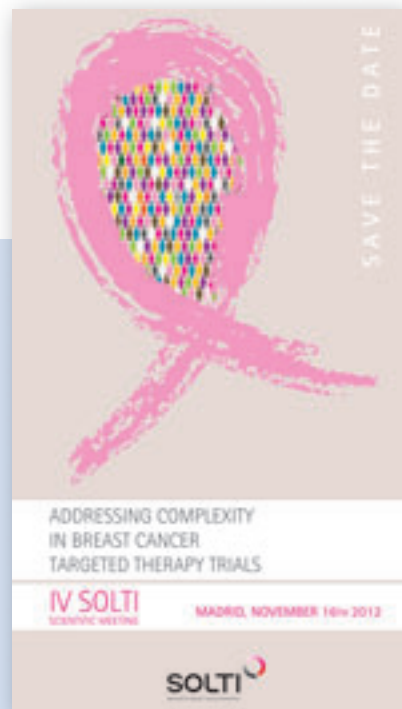
Lo que se inició como un grupo de investigadores con intereses científicos comunes se ha transformado en una estructura sólida que dispone del apoyo de una oficina central para la coordinación de sus actividades y que asegura el desarrollo de ensayos clínicos de calidad.

Por estas razones no es de extrañar que SOLTI haya contribuido de manera significativa a mejorar el tratamiento del cáncer de mama, mediante la investigación de nuevas estrategias terapéuticas que han llegado a modificar la práctica clínica.

Liderazgo: investigadores comprometidos con la investigación clínica de vanguardia

SOLTI esta constituido por una Asamblea General, integrada por más de 150 socios mayoritariamente oncólogos y también otros especialistas, que trabajan en una amplia red de centros hospitalarios líderes, 54 en la actualidad, situados en **España, Portugal, Francia e Italia**.

Actualmente SOLTI lidera o colabora en 26 ensayos clínicos en los que participan más de 2.000 pacientes, abarcando los diferentes subtipos de cáncer de mama.



El Comité Científico, conformado por investigadores reconocidos a nivel internacional, traza la estrategia científica, asegurando que se encuentre alineada con la misión del grupo.

La Junta Directiva, que rige las actividades del grupo, es elegida cada cuatro años por la Asamblea General.

La actual Junta Directiva de SOLTI está integrada por:

Presidente: Dr. José Baselga Torres.

Coordinador de Relaciones con Investigadores (Presidente Honorífico):

- Dr. Hernán Cortés Funes.

Coordinador del Comité Científico: Dr. Antonio Llombart.

Tesorero: Dr. Belén Ojeda González.

Vocales:

- Dra. Eva Ciruelos.
- Dr. Javier Cortés.
- Dr. José Gustavo Catalán.
- Dr. Miguel Climent Durán.
- Dra. Ana Lluch Hernández.

Eventos SOLTI

Reunión Científica SOLTI

Desde 2009, la Reunión Científica SOLTI se ha convertido en una actividad anual de referencia que proporciona una oportunidad única para la interacción entre especialistas nacionales y extranjeros dedicados a la investigación del cáncer de mama. Los objetivos de la reunión son fomentar el intercambio de información científica de vanguardia y la colaboración multidisciplinaria entre investigadores.

Para obtener mayor información se puede consultar la página de la Reunión: www.reunioncientificasolti.org

Taller de Diseño de un Ensayo Clínico

Dentro del marco del Programa Jóvenes Investigadores, una iniciativa que busca promover la investigación clínica del cáncer de mama entre las nuevas generaciones de especialistas de múltiples disciplinas, SOLTI organiza el Taller “Diseño de un Ensayo Clínico”. Este evento se lleva a cabo cada año en noviembre y es conducido por expertos locales y extranjeros, quienes instruyen a los participantes en las complejidades de la investigación clínica en un formato práctico y altamente participativo.

Contribuciones científicas más importantes

El modelo neoadyuvante: acelerando el desarrollo clínico de tratamientos para el cáncer de mama

Los ensayos clínicos neoadyuvantes, o de tratamiento preoperativo, tienen dos ventajas significativas para el avance del manejo del cáncer de mama. La primera es que proporcionan una estrategia para la rápida evaluación de la actividad clínica de fármacos nuevos, ya que la respuesta clínica, usualmente dada por la respuesta patológica completa, es medible en el lapso de meses. La segunda ventaja consiste en la posibilidad de obtener biopsias y evaluaciones del tumor primario antes, durante y después del tratamiento lo que ofrece una oportunidad única para el estudio de la biología del tumor y el descubrimiento de biomarcadores de respuesta a terapias, y por ende, la medicina personalizada.

Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ha desarrollado el borrador de una guía de recomendaciones para el uso de la respuesta patológica completa y los estudios neoadyuvantes como estrategias de aprobación reguladora de fármacos. SOLTI ha formado parte crucial en los estudios que han llevado a esta iniciativa.

A lo largo de los últimos años, SOLTI se ha consolidado como un grupo experto en ensayos neoadyuvantes, tanto desde el punto de vista científico y clínico, como de gestión, contando con un experimentado soporte para el manejo de biospecímenes. En la actualidad, SOLTI desarrolla propuestas de nuevos estudios que continúen potenciando esta metodología.

Estudios y publicaciones importantes

Estudio HERA: Trastuzumab en adyuvancia aumenta la supervivencia global.

El estudio HERA ha sido el primer ensayo en establecer el gran beneficio de incluir trastuzumab como parte la terapia adyuvante. Resultados de este estudio han demostrado que un año de trastuzumab después de la quimioterapia adyuvante mejora significativamente la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Seguimientos posteriores de dos y cuatro años confirman el beneficio clínico, el cual se extiende a un aumento en la supervivencia global de las pacientes. **Este estudio ha modificado la práctica médica, convirtiendo a trastuzumab en parte de la terapia adyuvante estándar para las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Los datos de este estudio han sido utilizados para la aprobación de esta indicación.**

- Gianni L, Dafni U, Gelber R, Azambuja E, Muehlbauer S, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Baselga J, Jackisch C, Cameron D, Mano M, Pedrini JL, Veronesi A, Mendiola C, Pluzanska A, Semiglazov V, Vrdoljak E, Eckart M, Shen Z, Skiadopoulou G, Procter M, Pritchard K, Piccart-Gebhart M, and Bell R, for the Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. [Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70033-X). *Lancet Oncol*. 2011;12:236–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70033-X.

- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, Gianni L, Baselga J, Bell R, Jackisch C, Cameron D, Dowsett M, Barrios CH, Steger G, Huang CS, Andersson M, Inbar M, Lichinitser M, Láng I, Nitz U, Iwata H, Thomssen C, Lohrisch C, Suter TM, Rüschoff J, Suto T, Greaotex V, Ward C, Straehle C, McFadden E, Dolci MS, Gelber RD. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. [Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER-positive breast cancer](#). N Engl J Med. 2005;353(16):1659-72.
- Smith I, Procter M, Gelber RD, Guillaume S, Feyereislova A, Dowsett M, Goldhirsch A, Untch M, Mariani G, Baselga J, Kaufmann M, Cameron D, Bell R, Bergh J, Coleman R, Wardley A, Harbeck N, Lopez RI, Mallmann P, Gelmon K, Wilcken N, Wist E, Sánchez Rovira P, Piccart-Gebhart MJ; HERA study team. [Two-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial](#). Lancet. 2007 Jan 6;369(9555):29-36.

NOAH: Trastuzumab en neoadyuvancia mejora la respuesta clínica y patológica.

El estudio NOAH ha demostrado que el trastuzumab neoadyuvante más quimioterapia mejora significativamente la tasa de respuesta patológica completa, así como la supervivencia libre de eventos de las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado. Asimismo, el uso de trastuzumab disminuyó significativamente la necesidad de realizar mastectomías. **Los datos de este estudio han sido utilizados para la aprobación de esta indicación, mejorando así la práctica médica y la calidad de vida de las pacientes.**

- Semiglazov V, Eiermann W, Zambetti M, Manikhas A, Bozhok A, Lluch A, Tjulandin S, Sabadell M, Caballero A, Valagussa P, Baselga J, Gianni L. [Surgery following neoadjuvant therapy in patients with HER2-positive locally advanced or inflammatory breast cancer participating in the NeOAdjuvant Herceptin \(NOAH\) study](#). Eur J Surg Oncol. 2011 Oct 1;37(10):856-63.
- Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Clement MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. [Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer \(the NOAH trial\): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort](#). Lancet. 2010 Jan 30;375(9712):377-84.

NeoALTO: Doble bloqueo anti-HER2 en cáncer de mama localmente avanzado.

Este primer estudio aleatorizado de la combinación de trastuzumab y lapatinib ha proporcionado los primeros indicios del beneficio del doble bloqueo. El considerable componente traslacional del estudio aún continúa generando datos que serán muy útiles para correlacionar beneficio clínico y biomarcadores de respuesta.

- Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, Gómez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang TW, Horváth Z, Coccia-Portugal M, Domont J, Tseng LM, Kunz G, Sohn JH, Semiglazov V, Lerzo G, Palacova M, Probachai V, Pusztai L, Untch M, Gelber RD, Piccart-Gebhart M; on behalf of the NeoALTO Study Team. [Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer \(NeoALTO\): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial](#). Lancet. 2012 Feb 18;379(9816):633-40. Epub 2012 Jan 17.

MINDACT: comparando el uso de microarrays versus los criterios clínico-patológicos estándar para una mejor selección de la terapia adyuvante en pacientes con ganglios negativos.

- Rutgers E, Piccart-Gebhart MJ, Bogaerts J, Delaloge S, Veer L V, Rubio I T, Viale G, Thompson A M, Passalacqua R, Nitz U, Vindevoghel A, Pierga J Y, Ravdin P M, Werutsky G, Cardoso F. [The EORTC 10041/BIG 03-04 MINDACT trial is feasible: results of the pilot phase](#). Eur J Cancer. 2011 Dec; 47(18):2742-9.

ECTO II: Optimización de regímenes neoadyuvantes.

- Zambetti M, Mansutti M, Gomez P, Lluch A, Dittrich C, Zamagni C, Ciruelos E, Pavesi L, Semiglazov V, De Benedictis E, Gaion F, Bari M, Morandi P, Valagussa P, Luca G. [Pathological complete response rates following different neoadjuvant chemotherapy regimens for operable breast cancer according to ER status, in two parallel, randomized phase II trials with an adaptive study design \(ECTO II\)](#). Breast Cancer Res Treat. 2011 Jul 13; DOI 10.1007/s10549-011-1660-6.

Investigando el rol de la inhibición de mTOR en cáncer de mama.

- Baselga J, Semiglazov V, Van Dam P, Manikhas A, Bellet M, Mayordomo J, Compone M, Kubista E, Greil R, Bianci G, Steinseifer J, Molloy B, Tokaji E, Gardner H, Phillips P, Stumm M, Lane HA, Dixon JM, Jonat W, Rugo HS. [Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer](#). J Clin Oncol. 2009; 27:2630-7.

Ensayos clínicos

Ensayos clínicos en reclutamiento

SOLTI cuenta con 26 ensayos clínicos activos, **cinco de ellos están actualmente reclutando pacientes.**

APHINITY

Estudio de trastuzumab y quimioterapia con o sin pertuzumab como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. El objetivo del estudio es investigar el rol del doble bloqueo anti-HER2 en esta indicación.

RESILIENCE

Estudio de sorafenib en cáncer de mama HER2 negativo metastásico. Este ensayo busca valorar si la adición de este inhibidor multi-quinasa a la capecitabina proporciona un beneficio clínico a este grupo de pacientes.

SU2C

Estudio traslacional de BKM120, un inhibidor de PI3K, como tratamiento del cáncer de mama metastásico, que tiene como objetivo el identificar biomarcadores de respuesta a este novedoso agente.

NeoEribulin

Estudio farmacogenómico de eribulina, un agente anti-microtubulos en cáncer de mama HER2 negativo. El objetivo de este estudio, promovido por SOLTI, es identificar firmas génicas y otros biomarcadores respuesta a este medicamento.

Opti-HER HEART

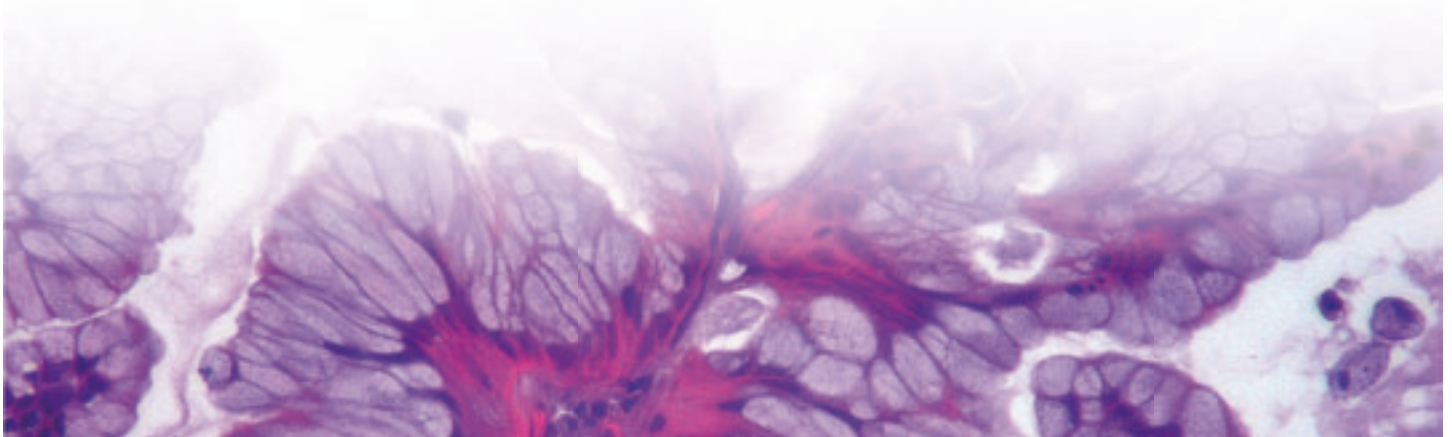
Estudio promovido por SOLTI que busca estudiar la seguridad cardiaca del doble bloqueo anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab más taxano y antraciclina liposomal.

Ensayos clínicos por iniciarse

En lo que resta del 2012, SOLTI prevé abrir:

NeoPhoebe

SOLTI colabora con el Breast International Group (BIG) y el German Breast Group (GBG) en este importante ensayo que busca definir el rol de la adición de BKM120, un inhibidor de PI3K, a la terapia neoadyuvante estándar del cáncer de mama HER2 positivo. El estudio cuenta con un componente traslacional significativo que tiene como objetivo identificar biomarcadores de respuesta.



Para mayor información sobre estos estudios, consulte la página web de SOLTI,
www.gruposolti.org o www.clinicaltrials.gov

Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC)



Web: www.tccgrupo.org • Mail: ttcc@serini3.es • Telf. Contacto: 91 378 82 75

Información

El Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello "TTCC" se constituyó en el año 2001 como una asociación científica sin ánimo de lucro con los siguientes objetivos:

- Fomentar el estudio molecular de la génesis de los tumores de cabeza y cuello.
- Fomentar estudios clínicos que promuevan una mejora en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello.
- Fomentar estudios epidemiológicos y moleculares.
- Mejorar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con tumores de cabeza y cuello.
- Difundir e informar al público general sobre la prevención para este tipo de tumores.

En el momento de su constitución, el TTCC estaba formado por 15 miembros.



Fotos de la constitución del TTCC, año 2001

Desde el año 2001, el TTCC ha ido desarrollando y ampliando sus objetivos y, actualmente, está constituido por 95 hospitales y 135 oncólogos médicos, con presencia prácticamente en todo el territorio nacional y en Portugal.

Para el desarrollo óptimo de su actividad, el TTCC dispone de una sólida organización que cuenta con los siguientes estamentos:

La Junta Directiva es elegida en la Asamblea General cada cuatro años y compuesta actualmente por:

Presidente: Dr. Juan Jesús Cruz Hernández.

Vicepresidente: Dr. Juan José Grau de Castro.

Secretaria: Dra. Elvira del Barco Morillo.

Tesorero: Dr. José Ángel García Sáenz.

Vocales:

- Dr. Alfonso Berrocal Jaime.
- Dra. Yolanda Escobar Álvarez.
- Dr. Carlos García Girón.
- Dr. Ricardo Hitt Sabag.
- Dr. Julio Lambea Sorrosal.
- Dr. Antonio López Pousa.
- Dr. Javier Martínez Trufero.
- Dr. Ricard Mesia Nin.
- Dr. Miguel Pastor Borgoñón.
- Dr. Antonio Rueda Domínguez.

Comité de ensayos clínicos: Se constituye anualmente con los coordinadores de estudios abiertos y en reclutamiento, y los 5 investigadores de los centros más reclutadores.

Asesoría Jurídica: Asesotec.

Secretaria técnica: Serini3, S.L.

La Asamblea general, máximo órgano de toma de decisiones, se reúne una vez al año.

El TTCC tiene una serie de grupos de trabajo que son los responsables de gestionar, implementar y desarrollar los diferentes proyectos del grupo y son:

- Ensayos clínicos.
- Coordinación con otras sociedades.
- Congresos y reuniones científicas.
- Difusión/formación/publicaciones.
- Investigación básica y traslacional.
- Calidad.

En el terreno de la investigación, el TTCC ha realizado o está realizando actualmente, 7 estudios fase II, 3 estudios fase III, 1 estudio fase IV, 2 estudios de investigación básica y 1 estudio epidemiológico. Esto representa más de 1.400 pacientes tratados y más de 15 publicaciones entre artículos nacionales, internacionales, libros y comunicaciones en revistas de alto impacto científico y congresos médicos.

En el campo de la docencia y formación continuada, el TTCC realiza las siguientes iniciativas:

- Reunión Internacional del Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (Periodicidad bienal).
- Curso de Formación Conjunta en Tumores de Cabeza y Cuello (Periodicidad anual).
- Becas de rotación para residentes en el extranjero. (Dana Farber Cancer Institute de Boston, University of Chicago Medical Center, Institute Gustave Roussy de París).

Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD)



Web: www.ttdgroup.org • Mail: ttd@ttdgroup.org • Telf. Contacto: 618 179 500

Historia

En el año 1986, aunque formalmente constituida, la Oncología Médica española se encontraba dando sus primeros pasos. Por aquel entonces, el número de unidades acreditadas para la docencia y por tanto para la formación de residentes era escasa, lo que estaba fundamentalmente motivado por la parca infraestructura de medios y personal en los hospitales. Muchas unidades oncológicas estaban empezando su funcionamiento y su labor era exclusivamente asistencial. En su inmensa mayoría los oncólogos médicos éramos autodidactas sin haber tenido una formación reglamentada como afortunadamente hoy ocurre.

En lo que concierne a la investigación clínica su situación era aún peor. Algunos oncólogos, los menos, tenían la oportunidad de trabajar en el seno de los grupos internacionales, pero no así la mayoría, que por otra parte estaban deseosos de comenzar la andadura de los ensayos clínicos, y conocer al detalle su metodología. Aún más, el campo de los tumores digestivos era especialmente crítico, con numerosos pacientes y alta presión asistencial y sin protocolos considerados estándar, de modo que la actitud oncológica era muy controvertida.

En este ambiente y con tal estado de cosas, un grupo de oncólogos médicos de diversos hospitales consideramos llegado el momento de poner en marcha un grupo de trabajo orientado a los tumores digestivos. Las dificultades eran máximas, pero inferiores a la ilusión que pusimos.

Sin apenas darnos cuenta en la primera reunión del grupo que denominamos Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (en anagrama TTD) éramos 15 hospitales, poniéndose rápidamente en marcha algunos protocolos. Costó trabajo, pero poco a poco fuimos escuchados en los foros internacionales. El impacto se hizo notar a todos los niveles y redundó en la consolidación del grupo.

Hoy el Grupo TTD es una Asociación científica independiente legalmente constituida. Nació con la misión de constituirse en Grupo Cooperativo con el fin de investigar y desarrollar protocolos en la esfera de los tumores digestivos bajo la premisa, en un principio, de mejorar la calidad asistencial.

Con el paso del tiempo, su consolidación a todos los niveles se ha hecho patente y evidente y en la actualidad 273 socios (oncólogos médicos, patólogos y oncólogos radioterápicos) de 133 hospitales españoles y extranjeros integran este Grupo Cooperativo.

El Grupo TTD participa y desarrolla proyectos internacionales con otros Grupos Cooperativos de referencia, y de hecho pertenece a la denominada Liaison Office que sobre tumores digestivos tiene la EORTC. Precisamente a través de esta organización se conoce con detalle los protocolos que los diversos grupos europeos están llevando a cabo, lo que evita repeticiones innecesarias y el poder desarrollar ideas con un amplio conocimiento de la situación. Igualmente, hay miembros del grupo que pertenecen al Comité de expertos de revisión de protocolos de la EORTC, IDMC (Independent Data Monitoring Committee), así como al Comité Ejecutivo del PETACC (Pan-European Trials in adjuvant Colon Cancer). La participación del Grupo ha sido muy activa en los diferentes protocolos de tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal desarrollados hasta el momento, PETACC-1, 2, 3 y 8.

A nivel nacional y con el fin de aunar esfuerzos en el tratamiento multidisciplinar de los tumores digestivos, el Grupo TTD ha establecido acuerdos de colaboración con Grupos Cooperativos de otras especialidades. Sirva como ejemplo, la puesta en marcha de un protocolo TTD- GICOR (Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica) de



III► quimio-radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en la patología de esófago.

La actividad en investigación clínica y traslacional llevada a cabo por el Grupo TTD en colaboración con la mayoría de los hospitales de España, así como con prestigiosos centros de Europa, Estados Unidos y Canadá, a lo largo de estos 25 años, se ha visto plasmada en las numerosas publicaciones y comunicaciones en Congresos de ámbito nacional e internacional que se detallan en la presente memoria. Estos resultados, tanto en enfermedad avanzada como en tratamientos de adyuvancia, han permitido aumentar la supervivencia, el porcentaje de curación y la calidad de vida de los pacientes con tumores digestivos.

Además de la labor investigadora, el Grupo TTD desarrolla una labor educativa y formativa con el estímulo y la organiza-

ción de reuniones internacionales con el objetivo de presentar y debatir los últimos avances en diagnóstico y tratamiento de los tumores digestivos, así como las líneas de futuro y de investigación. En este sentido, merece especial relevancia el Simposio Internacional que anualmente celebra el Grupo, considerado como uno de los de mayor relevancia en la actualidad dentro de nuestra especialidad. Adicionalmente, el Grupo TTD desarrolla una línea de trabajo dirigida a la elaboración de documentos de consenso con el objetivo de establecer recomendaciones de tratamiento que sirva de referente a toda la comunidad médica implicada en el manejo de esta patología.

A todo lo dicho, necesario para desarrollar una labor docente e investigadora, hay que añadir el enriquecimiento de un grupo humano. La convivencia, la tolerancia y la comprensión han determinado una resultante verdaderamente inigualable.

Objetivos

Los objetivos que el grupo TTD se marcó hace veinticinco años fueron los siguientes:

- Desarrollo de protocolos de investigación clínica en la esfera de los tumores gastrointestinales.
- Implementar la calidad de la asistencia gracias a una mejor formación oncológica de sus miembros.
- Trabajar en el seno de un grupo cooperativo.
- Llevar a cabo publicaciones sobre los estudios realizados con el objetivo de tener un impacto internacional.

Junta Directiva TTD (Junio 2012)

Presidente



Dr. Enrique Aranda

Vicepresidente



Dr. Fernando Rivera

Secretario



Dr. Javier Sastre

Tesorero



Dr. Antonio Antón

Presidente Hon.



Dr. Eduardo Díaz-Rubio

Vocales



Dr. Albert Abad



Dr. Manuel Benavides



Dr. Alfredo Carrato



Dra. Pilar García Alfonso



Dr. Jesús García-Foncillas



Dra. Cristina Grávalos



Dr. Bartomeu Massuti



Dr. Ramón Salazar



Dr. Josep Mª Tabernero



Dr. Manuel Valladares



Dr. José Mª Viéitez

Publicaciones: 59. Publicaciones en Revistas

Revista	Nº	%
Journal of Clinical Oncology	5	8%
The Oncologist	3	5%
Annals of Oncology	8	14%
Cancer	1	2%
European Journal of Cancer	4	7%
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics	2	3%
Critical Reviews in Oncology/Hematology	3	5%
British Journal of Cancer	1	2%
Acta Oncológica	1	2%
Cancer Chemotherapy and Pharmacology	1	2%
Clinical Colorectal Cancer	3	5%
Cancer Investigation	1	2%
Anticancer drugs	2	3%
Oncology	2	3%
Oncology Reports	1	2%
Clinical and Translational Oncology	10	17%
Methods Find Exp Clin Pharmacol	1	2%
Tumori	2	3%
Journal of Infusional Chemotherapy	2	3%
Gastroenterología y Hepatología	1	2%
Metástasis óseas	1	2%
Cancer Treatment and Update. Springer-Verlag. Paris.	1	2%
Advances in gastrointestinal cancer	1	2%
Colorectal Cancer. A clinical guide to therapy. Editorial Martin Dunitz	1	2%
Avances en Oncología. Editorial Noesis	1	2%

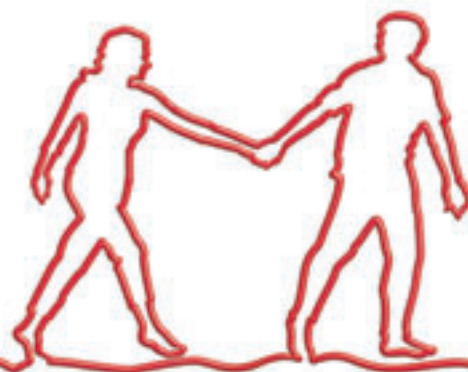
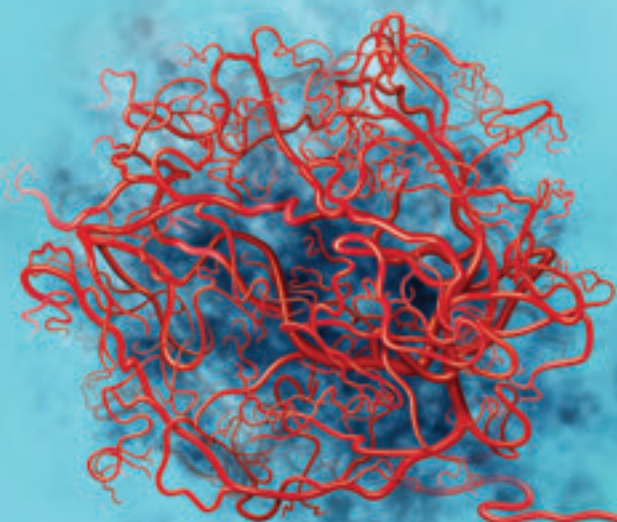
Congresos: 142

Congreso	Nº	%
American Society of Clinical Oncology (ASCO).	44	31%
European Society for Medical Oncology (ESMO) European Multidisciplinary Cancer Congress (ECCO)	35	24%
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	33	23%
International Conference on Biology, Prevention and Treatment of Gastrointestinal Malignancies.	8	6%
Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO)	5	3%
World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC)	5	3%
International Congress on Anti-cancer Chemotherapy (ICACC)	3	2%
EORTC Symposium on Research, Diagnosis and Treatment of Gastrointestinal Cancer	2	1%
American Association for Cancer Research (AACR)	1	1%
Asociación de Medicina de la Industria farmacéutica (AMIFE)	1	1%
International Congress on Anti-Cancer Treatment (ICACT)	1	1%
Advances in Oncology and Sympososium on Molecular Medicine	1	1%
NCI-EORTC symposium on new drugs in cancer therapy	1	1%
Quatrieme Congres International sur la Chimiotherapie Anti-Cancereuse	1	1%
The Third Annual Global Oncology Young Investigators s Meeting	1	1%

1ª LÍNEA CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER2-

AVASTIN® PROLONGA LA SLP* (SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN)*

- **Duplica la SLP*** en pacientes con cáncer de mama **TRIPLE NEGATIVO** (1)
- Consigue una **SLP* de más de 1 año** en pacientes con cáncer de mama **HER2-/Receptores Hormonales positivos candidatas a QT*** (2)



Bibliografía: 1. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, et al. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4966-72. 2. O'Shaughnessy J et al. Comparison of subgroup analyses of PFS from three phase III studies of bevacizumab in combination with chemotherapy in patients with HER2-negative metastatic breast cancer. *Cancer Research* 2009;69 (24, suppl 1) Poster 207.

*Combinado con paclitaxel vs. paclitaxel solo.
SLP: Supervivencia Libre de Progresión. QT: Quimioterapia.

12.12-AVA-A42

AVASTIN®
bevacizumab
Liderando la inhibición
de la angiogénesis

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Avelin 25 mg/ml concentrado para solución para perfusión. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada ml contiene 25 mg de bevacuzumab. Cada vial contiene 100 mg de bevacuzumab en 4 ml o bien 400 mg en 16 ml, correspondiente a 14 o 163 mg/ml cuando se diluye según se recomienda. Bevacuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Concentrado para solución para perfusión. Líquido de incoloro a color amarillento y de transparente a ligeramente opalescente. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** Avelin (bevacuzumab) está indicado en combinación con quimioterapia basada en fluoropiridinas 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 HZ, ver sección 5.1. 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 antitirocinos. Los pacientes que han recibido regímenes de tratamiento que contengan taxanos y antitirocinos en el entorno adyuvante en los últimos 12 meses deben ser excluidos de 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 platino, 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 250 mg cada 3 semanas para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de células renales RCC, IRCC y Y. Y. metastásico. Avelin está indicado en combinación con capecitabina y paclitaxel para el tratamiento en primera línea del cáncer avanzado de células REC, IRCC y Y. de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneal primitivo. **4.2. Profilaxis 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 temporariamente como se indica en la sección 4.4. **Carcinoma metastásico de color o recto (CMR).** La dosis recomendada de Avelin es de 15 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas (o de 15 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas). Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subjetiva 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 administrados como perfusión intravenosa). Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subjetiva o hasta toxicidad insoportable. **Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).** Avelin se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Avelin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Avelin es de 7.5 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 de 7.5 mg/kg o de 10 mg/kg. Para más información, ver sección 5.1. Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subjetiva o hasta toxicidad insoportable. **Cáncer de células renales avanzado (Y) o metastásico (CM).** 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 subjetiva o hasta toxicidad insoportable. **Cáncer de Ovario Epitelial, Trompa de Falopio, o Peritoneal Primitivo.** Avelin se administra en combinación con capecitabina y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Avelin en monoterapia hasta progresión de la enfermedad hasta un máximo de 15 meses o toxicidad insoportable, lo que ocurra primero. La dosis recomendada de Avelin es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. **Indicaciones especiales.** Pacientes de edad avanzada. No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Insuficiencia renal. No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal. Insuficiencia hepática. No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. **Diabetes mellitus.** No se ha establecido la seguridad y la eficacia de bevacuzumab en niños y adolescentes. Bevacuzumab no debe aplicarse en la población pediátrica para las indicaciones aprobadas. Los datos actualmente disponibles se encuentran en la sección 5.2 y en la sección 5.3, un ensayo no se puede hacer una recomendación posológica. **Ejemplo de administración:** La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 30 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. **Precaución:** que deben tenerse 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 6.3. 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 hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados. **Embarazo** (ver sección 4.6). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Perforación gastrointestinal (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 perforación gastrointestinal, 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. Fístula (ver sección 4.8). Los pacientes pueden tener un riesgo aumentado de desarrollar fístulas durante el tratamiento con Avelin. En pacientes con fístula traumática (FT) o con cualquier fístula de grado 4 se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con Avelin. Se dispone de información limitada acerca de uso continuado de Avelin en pacientes con otro tipo de fístulas. En aquellos casos de fístulas interna 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 inyectarse la mezcla antes de los 30 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente. Se interrumpir la administración de Avelin en aquellos pacientes que presenten complicaciones de la coagulación durante el tratamiento, hasta que la herida haya cicatrizado completamente. Se debe suspender el tratamiento cuando seayan a realizar intervenciones quirúrgicas programadas. Hipertensión (ver sección 4.8). Se ha observado una mayor incidencia de hipertensión en pacientes tratados con Avelin. Las dosis de seguridad clínica sugieren que es probable que la incidencia de hipertensión sea dependiente de la dosis. Se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente 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 la mayoría de los casos, la hipertensión se controla satisfactoriamente utilizando el tratamiento antihipertensivo estándar adecuado para la situación individual del paciente afectado. En pacientes que reciban un tratamiento de quimioterapia basado en oxaliplino no se aconseja la utilización de dulcificantes 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 una hipertensión o encefalopatía hipertensiva. Síndrome de hinchazón pulmonar posterior reversible (SLRP) (ver sección 4.8). Se han notificado casos de casos de pacientes tratados con Avelin que han desarrollado signos y síntomas que concuerdan con el Síndrome de Hinchazón Pulmonar Posterior Reversible (SLRP), un trastorno neurológico que se puede presentar con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales, o agitación, con o sin hipertensión asociada. Un diagnóstico del SLRP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral. En los pacientes que desarrollen SLRP, 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 reiniciación de la terapia con Avelin en pacientes que hayan experimentado previamente el SLRP. Proteinuria (ver sección 4.8). Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden tener un mayor riesgo de proteinuria durante el tratamiento con Avelin. Existen datos que sugieren que la proteinuria 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 proteinuria mediante análisis de orina espaciados tras recibir antes y durante la terapia. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (diuresis forzada, tromboembolismo arterial) (ver sección 4.8) (ver sección 4.8) o grado 3, la incidencia de casos de tromboembolismo arterial, incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (MI), ha mayor en los pacientes que reciben 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 embolismo pulmonar. El tratamiento con Avelin se debe interrumpir en pacientes con acontecimientos tromboembólicos que amenacen la vida (grado 4) incluyendo el embolismo pulmonar. Los pacientes con acontecimientos tromboembólicos o 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 historias de mujeres o los signos y síntomas, los pacientes con metastásico no resecable localizados en el SNC fueron excluidos de los ensayos clínicos con Avelin. Por tanto, el riesgo de hemorragia en el SNC es tal vez superior al que se ha evaluado de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes con signos y síntomas de hemorragia en el SNC, y se debe interrumpir el tratamiento con Avelin en caso de hemorragia intracerebral. No existe información sobre el perfil de seguridad de Avelin en pacientes con diabetes hemorrágica compleja, coagulopatía adquirida o en aquellos que están recibiendo dosis completas de anticoagulantes para el tratamiento de tromboembolismo arterial derivado de la terapia con Avelin, o si 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 desarrollen trombos venosa durante el tratamiento aparentemente no tuvieron una mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior cuando fueron tratados con dosis completas 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 mortal. Los pacientes con hemorragia pulmonar/hemoptias (grado 2-5) al no ser capaz de beber ser tratado 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 aguda o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo hasta la ICC sintomática, requiriendo tratamiento u 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 hablan recibiendo previamente tratamiento con antitirocinos, trastuzumab o la pared torácica izquierda o los otros factores de riesgo para el desarrollo de ICC. En los pacientes del ensayo clínico AP30969 que recibieron tratamiento con antitirocinos y que no tenían recibo antitirocinos anterior, no se observó aumento en la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo tratado con antitirocinos + bevacuzumab en comparación con el grupo tratado solo con antitirocinos. Los eventos de ICC de grado 1 o superiores fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacuzumab en combinación con quimioterapia que en los pacientes tratados sólo con quimioterapia. Esto concuerda con los resultados en pacientes de otros ensayos en cáncer de mama metastásico que no recibieron tratamiento concomitante con antitirocinos (ver sección 4.8). Neutropenia e infecciones (ver sección 4.8). En pacientes tratados con algunos regímenes de quimioterapia metastásica junto con Avelin se ha observado un aumento de la incidencia de neutropenia grave, neutropenia febril e infección asociada o no 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 platino o taxano en el tratamiento del CPNM y en CM. **Reacciones de hipersensibilidad:** reacciones a la perfusión (ver sección 4.8). Existe el riesgo de que los pacientes presenten una reacción o un efecto o reacción de hipersensibilidad. Se recomienda una observación estrecha del paciente durante y después de la administración de bevacuzumab, al igual que con cualquier otra 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. Oclusiones del miélin (ver sección 4.8). Se han notificado casos de OMI en pacientes esquizofrénicos tratados con Avelin. La mayoría de los casos habían recibido tratamiento previo o concomitante con litoterapia por vía intravenosa y en estos casos la OMI se resolvió definitivamente. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Avelin y litoterapia (i. e. Litoterapia). Los procesos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Avelin se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo litoterapia o debe evitarse los procesos dentales invasivos siempre que sea posible. Tratamiento ocular. Se han notificado reacciones adversas tipo ocular: iritis/litotaxo faveo de iridocyclitis. Estas reacciones incluyen iridocyclitis, inflamación intraciliar como endoftalmio, uveítis, uveítis, y otros, dependiendo de la vía. Degeneración del epitelio pigmentado de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraciliar como hemorragia del vítreo o hemorragia vitrea y hemorragia conjuntival. Algunas reacciones son más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacuzumab en combinación con quimioterapia que en la terapia de la mujer (ver secciones 4.4 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 minimizar la fertilidad. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacuzumab. 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 250 mg cada 3 semanas (FI, FI-FLUC, carboplatin/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o oxaliplatin/gemcitabina). Efecto de bevacuzumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos. Los resultados de un ensayo de interacción farmacológica demostraron que bevacuzumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de irinotecán y de la metotrexato activo 500G. Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer colorectal metastásico demostraron que bevacuzumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de capecitabina y de metotrexato, ni en la farmacocinética de oxaliplino, lo que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total. Los resultados de un ensayo en pacientes con cáncer renal demostraron que bevacuzumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética del irinotecán 250G. Se investigó el posible efecto de bevacuzumab en la farmacocinética de oxaliplino y gemcitabina en pacientes con CPNM no escamoso. Los resultados del ensayo demostraron que bevacuzumab no tiene un efecto significativo en la farmacocinética de oxaliplino. Debido a la gran variabilidad interindividual y a la disponibilidad de nuestras limitadas para análisis, los resultados de este ensayo no permiten sacar conclusiones firmes acerca del efecto de bevacuzumab en la farmacocinética de gemcitabina. Combinación de bevacuzumab y metáso de sustrato. En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notó una aneuploidia hemocítica microangiopática (HMA) en 17 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacuzumab 10 mg/kg cada dos semanas y metáso de sustrato 50 mg diarios. HMA es un trastorno hemocítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), cefalea severa y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la interrupción de bevacuzumab y metáso de sustrato (ver Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Hinchazón Pulmonar Posterior Reversible en la sección 4.8). Combinación con tratamientos basados en platino 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 tempas basados en platino o taxano en el tratamiento del CPNM o CM. Precaución. No se debe estudiar 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 existe 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 los glóbulos rojos de la placenta, se espera que Avelin inhiba la angiogénesis en el 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 bevacuzumab se excreta en la leche materna. Dado que la IgG materna se excreta en la leche y que bevacuzumab puede afectar negativamente al crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), se debe interrumpir la lactancia materna durante la terapia y durante el mes o 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 bevacuzumab podría tener un efecto adverso sobre la fertilidad femenina (ver sección 5.3). Un subgrupo de mujeres premenopáusicas de un ensayo en fase II para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de color, mostró una mayor incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica en el grupo de bevacuzumab comparado con el grupo control. En la mayoría de las pacientes, tras retirar el tratamiento con bevacuzumab se recuperó la función ovárica. Se disminuyó el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacuzumab 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 2500 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: «Perforación gastrointestinal» (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, fístula o asbesta, diarrea y dolor abdominal). Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria 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 brazo control, al menos con una diferencia de 2% (reacciones NC-CTC de grado 3-5 o del 10% reacciones NC-CTC de grado 1-5, en el menor uno de los ensayos clínicos pletivos). Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 1 se clasifican en los siguientes categorías: más frecuentes (> 10% y frecuentes) (> 10% a < 10%), según la incidencia más alta observada en cualquiera de los ensayos clínicos pletivos. 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 sí misma, el síndrome de hinchazón pulmonar posterior o la neuropatía sensorial periférica con paclitaxel y oxaliplatin, no obstante, no se puede descartar una exacerbación por el tratamiento con Avelin.

Tabla 1. Reacciones adversas más frecuentes y frecuentes.

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones NC-CTC de grado 3-5 (frecuencia > 2% entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)		Reacciones de todos los grados (frecuencia > 10% entre los brazos de tratamiento en al menos uno de los ensayos clínicos)
	Muy frecuente	Frecuente	
Infecciones e inflamaciones		Sepsis, Absceso, Infección	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia Trombocitopenia, Neutropenia	Anemia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Dehidratación	Anorexia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cabeas	Digresia, Cefalea, Ostratia
Trastornos oculares			Traotario ocular, Aumento de lagrimas
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva, Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolismo arterial, Trombos venosa profunda, Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediásticos		Embolia pulmonar, Dires, Hipoxia, Epistaxis	Dires, Epistaxis, Finitis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náusea, Vómitos	Perforación intestinal (le), Obstrucción intestinal, Dolor abdominal, Traotario gastrointestinal, Estomatitis	Estomatitis, Estomatitis, Hemorragia rectal, Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de hinchazón pulmonar posterior	Dermatitis exfoliativa, Pel seca, Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular, Mialgia, Artralgia	Artralgia
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, Infección del Tracto Urinario	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Adreia/Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa	Presca, Adreia, 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 en tratamiento. *Basado en un subgrupo del NSAP C-09 con 285 pacientes.

Información adicional sobre reacciones adversas graves seleccionadas. Perforación gastrointestinal (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 hasta un 2% en pacientes con cáncer colorectal metastásico o en pacientes con cáncer de ovario 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. Más diferencia en el tipo y gravedad de estas reacciones, comprendiendo desde la presencia de un fístulo detectado en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desarrollo mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de otros quistes, necrosis tumoral, divertículo o de colitis asociada a la quimioterapia. Fístula (ver sección 4.4). El uso de Avelin se ha asociado con casos graves de fístulas incluyendo acontecimientos con desarrollo mortal. Se han notificado fístulas gastrointestinales en ensayos clínicos con una incidencia de hasta el 2% en pacientes con cáncer colorectal metastásico, aunque también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer. En varios indones que se observaron casos poco frecuentes (> 1% y < 1%) de otro tipo de fístulas que implican a otros partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (i. e. fístulas broncopulmonares, urongélicas y biliares). También se han notificado fístulas 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, produciendo la mayoría de los casos dentro de los 6 primeros meses de tratamiento. Coagulación de heridas (ver sección 4.8). Dado 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 osciló entre el 10% (R40) y el 20% (D15). 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 bevacuzumab frente al 0.7% del brazo control. Hipertensión (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión todos los grados (hasta un 34% 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 requiriendo medicamento antihipertensivo oral se produjo en 0.4% a 0.3% de los pacientes tratados con Avelin. La hipertensión de grado 4 (presión hipertensiva) se produjo en hasta un 0.2% 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. Para ver los efectos de 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. Proteinuria (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos, se han notificado casos de proteinuria en un intervalo desde el 0.7% hasta el 38% de los pacientes tratados con Avelin. La gravedad de la proteinuria varió

desdó cinco años de estancia, transitoria, indicios de progresión hasta síndrome metastásico, siendo la gran mayoría de los casos primarios de grado 1. Se registró progresión de grado 3 en < 1% de los pacientes tratados, en embargo, en pacientes en tratamiento por el carcinoma de células renales metastásico y/o avanzado se registró en hasta un 7% en pacientes con mínima o ninguna progresión al inicio del estudio. La progresión de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4% de los pacientes tratados. Los pacientes observados en los ensayos clínicos no se asoció a insuficiencia renal y rara vez requirió la interrupción permanente del tratamiento. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los ensayos clínicos donde las niveles de proteinuria en la orina fueron $\geq 2 \text{ g/dl}$, el tratamiento con Avastin fue suspendido hasta la recuperación de niveles $< 2 \text{ g/dl}$. Hemorragia (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos en todos 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 Avastin, 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/hemoptoica grave o masiva se la observó principalmente en ensayos con Avastin en comparación con ciclofosfamida o cisplatino (CPM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antineoplásicos/inmunomoduladores, tratamiento con antiácidos, osteoporosis, tratamiento con Avastin, historia médica previa de abscesos/ciela, localización del tumor central y coagulación de tumores antes o durante el tratamiento. Los datos estadísticos que mostraron una asociación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con Avastin y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPM con un tipo histológico descriptivo de células escamosas u otro histología de tipo celular más común predominantemente de células escamosas se excluyeron de los ensayos fase II posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral descriptiva se incluyeron. En pacientes con CPM incluyendo los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 18% en los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con el 5% en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Las reacciones de grado 3-4 se han observado en hasta el 2,2% de los pacientes tratados con Avastin + quimioterapia comparado con < 1% con quimioterapia sola. La hemorragia pulmonar/hemoptoica grave o masiva pudo presentarse de forma espontánea y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal. En pacientes con cáncer observaron se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron con hemorragias asociadas al tumor. También se observaron casos de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metastasis en el SNC (ver sección 4.4). No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos abstractados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metastasis no tratados localizados en el SNC que recibieron bevacizumab. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 15 ensayos abstractados tratados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes de 9 (0,3%) con metastasis cerebral experimentaron hemorragia del SNC (dos de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1%) cuando no fueron tratados con bevacizumab. En dos ensayos prospectivos en pacientes con metastasis cerebral tratadas (que incluyen alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad prospectivo se notificó un caso de grado 4 de hemorragia en el SNC (1,2%) en los 80 pacientes tratados con bevacizumab. Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50% de los pacientes tratados con Avastin. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según la escala NCI-CTC que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con Avastin. 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). Tromboembolismo arterial. En los pacientes tratados con Avastin en todos las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de acontecimientos trombocitopenicos arteriales, incluyendo acontecimientos trombocitopenicos, infartos de miocardio, ataques isquémicos transitorios y otros acontecimientos trombocitopenicos arteriales. En los ensayos clínicos, la incidencia global de los acontecimientos trombocitopenicos arteriales fue de hasta un 1,8% en los brazos que incluyeron Avastin comparado con hasta el 1,7% en los brazos de quimioterapia control. Se notificó desearde arterial en el 1,3% de los pacientes tratados con Avastin comparado con el 0,5% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificaron acontecimientos trombocitopenicos (incluyendo ataques isquémicos transitorios) en hasta el 1,2% de los pacientes tratados con Avastin 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 Avastin en combinación con quimioterapia comparado con el 0,7% de los pacientes tratados con quimioterapia sola. En un ensayo clínico para evaluar Avastin en combinación con 5-fluorouracilo (5-FU), AV2102g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal tratándose que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecan. En este ensayo se observaron acontecimientos trombocitopenicos arteriales en el 11% (11/102) de los pacientes con Avastin en el grupo de quimioterapia control. Tromboembolismo venoso. En los ensayos clínicos de Avastin en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron solo la quimioterapia control. Los acontecimientos trombocitopenicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombocitopenia. En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de acontecimientos trombocitopenicos venosos osciló desde 2,8% hasta 17,2% de los pacientes tratados con Avastin en comparación con el 2,2% hasta 10,9% en los brazos control. Se han notificado acontecimientos trombocitopenicos venosos de grado 3-4 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 trombocitopenico venoso pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con Avastin en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola. Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). En los ensayos clínicos con Avastin, 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 (AV2171g, AV2172g, AV2173g y AV2174g) se notificó hasta en un 2,5% de los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia (CC) de grado 3 o superior en comparación con hasta un 3,9% en los brazos control. En los pacientes del ensayo AV2174g que recibieron antihistamínicos 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 antihistamínicos + bevacizumab y 3% en el brazo de antihistamínicos + placebo). Además, el ensayo AV2174g las incidencias de CC de cualquier grado fueron similares entre el brazo de antihistamínicos + Avastin (8,2%) y el de antihistamínicos + placebo (8,2%). Tras la terapia clínica asociada, se observó una mejoría 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 Avastin, 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 ICC en esta población. La exposición previa a antihistamínicos y/o a terapia previa sobre a 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 5 grados, se observó un incremento de la incidencia de CC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 200 mg/m². Este ensayo clínico fue el comparó etumab (combinación doxorubicina + etumab) frente a etumab (sin doxorubicina) más bevacizumab con + O-OP en bevacizumab. Mientras que la incidencia de CC fue, en ambos brazos, superior a la observada previamente para la terapia de doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de + O-OP 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 200 mg/m² 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 anafiláticas y de tipo anafilático con mayor frecuencia en los pacientes que habían recibido Avastin en combinación con quimioterapia que en los que habían recibido quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos con Avastin se fue hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab. Paciente de edad avanzada. En los ensayos clínicos abstractados, la edad ≥ 65 años está asociada con un aumento del riesgo de acontecimientos trombocitopenicos arteriales incluyendo acontecimientos trombocitopenicos, ataques isquémicos transitorios e infartos de miocardio. Otras reacciones durante el tratamiento con Avastin que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 y neutropenia, diarrea, náuseas, vómitos y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad < 65 años (Tromboembolismo, ver secciones 4.4 y 4.8). No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la diálisis, hipertensión, proteinuria, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada > 65 años tratados con Avastin en comparación con los pacientes < 65 años tratados con Avastin. Pérdida de peso. No se ha establecido la seguridad de Avastin en niños y adolescentes. Insuficiencia cardíaca congestiva (ver secciones 4.4 y 4.8). En el ensayo NSARP-COL, fase II de Avastin en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 255 mujeres premenopausadas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como aumento de 7 o más meses, nivel de FSH ≥ 20 mIU/ml, y/o valor negativo de HCG por tres días de estro. Nuevos casos de insuficiencia ovárica se notificaron en un 21% de la pacientes de grupo FOLFOX-4 en comparación con un 39% del grupo FOLFIRI-4-bevacizumab. En un 86,2% de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la retirada del tratamiento con bevacizumab. Se decreta 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 proteinuria en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con Avastin. En los ensayos clínicos, igualmente, las siguientes anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 que ocurrieron en pacientes tratados con Avastin con el menos un 7% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hipocalcemia, hiponatremia, disminución de la hemoglobina, hipoproteinemia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la creatinina sérica, aumento de la creatinina intrarenal (IR).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones (frecuencia)
Trastornos del sistema nervioso	Ecefalopatía hipertensiva (may rare ver sección 4.4 e hipertensión de la sección 4.8) Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (rare ver sección 4.8)
Trastornos vasculares	Micangiopatía 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, tóraxicos y mediastínicos	Perforación del septum nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Distrofia (frecuencia)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepato biliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes manifestaciones posibles: dificultad respiratoria, ruborización/eritema/erupción, hipertensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor tóraxico, 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 (OMM) en pacientes tratados con Avastin, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de OMM, en concreto la exposición a bifosfonatos (x y/o antecedenentes de enfermedad dental que requirió procesos dentales invasivos (ver también sección 4.4)

Si es específica, la frecuencia se la obtiene de los datos de los ensayos clínicos.

4.9 Interacción. La dosis más alta estudiada en humanos (21 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 farmacodinámico: antiangiogénico, inhibidor del factor de crecimiento de ácido sulfúrico (VEGF), factor clave de la angiogénesis y la progresión, inhibiendo así la unión de este a sus receptores R1 y R2 (VEGFR 1 y 2) y KDR (VEGFR 2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de las tumores, normaliza la vascularización residual del tumor e inhibe la neo vascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. Efectos farmacodinámicos. La administración de bevacizumab o del anticuerpo murino correspondiente en ratones inmunodeficientes (nude) reveló hipertensión (medida de control); resultó en una amplia actividad intrínseca sobre varios tipos de células tumorales, incluyendo: células, mama, páncreas y próstata. Se inhibió la progresión de la enfermedad metastásica y se redujo la permeabilidad microvascular. Eficacia clínica. Carcinoma metastásico de color o recto (CMCR) La seguridad y la eficacia de la dosis estándar (5 mg/kg de peso corporal cada dos semanas) en carcinoma metastásico de color o recto fueron estudiadas en

los ensayos clínicos abstractados controlados con comparador activo, en combinación con una quimioterapia de primera línea basada en fluoropiridina. Avastin se combinó con dos regímenes quimioterápicos: AV2102g (un esquema semanal de irinotecán + fluorouracilo e hidocortisona biológico (FU) durante un total de 4 semanas de cada ciclo de 8 semanas (Régimen de Seguimiento -AV2102g) En combinación con 5-FU durante un total de 6 semanas de cada ciclo de 8 semanas (Régimen de Roswell Park) -AV2102g) En combinación con 5-FU en bolo/FU durante un total de 8 semanas de cada ciclo de 8 semanas (Régimen de Roswell 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 (AV2103g) y segunda línea (E202) de tratamiento del carcinoma metastásico de color o recto, con Avastin administrado en combinación con FOLFIRI o FOLFOX (Capotecina/Dactinolisina) en los siguientes regímenes posológicos: AV2103g Avastin a una dosis de 7,5 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino intravenoso (XELOX) o 5-FU de Avastin cada 3 semanas en combinación con leucovorin + 5-Fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-Fluorouracilo con oxaliplatino intravenoso (FOLFIRI-4-AV2103g) En este ensayo clínico fase II, elavastado, doble ciego y controlado con comparador activo se evaluó Avastin en combinación con FU, como tratamiento de primera línea del carcinoma metastásico de color o recto. Se aleatorizaron 103 pacientes para ser tratados con FU + placebo (Brazo 1) o FU + Avastin (5 mg/kg) cada 2 semanas. Brazo 2 (ver Tabla 2). Un tercer grupo de 103 pacientes recibió 1 FU en bolo/FU + Avastin (Brazo 3). Y y como estaba planificado, se interrumpió la inclusión de pacientes en el Brazo 3 una vez que se determinó y se consideró aceptable la seguridad de Avastin con el régimen de FU. Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La media de edad fue de 58,4 años. En la escala ECOG Eastern Cooperative Oncology Group) de calidad de vida, el 35,8% de los pacientes tenía una puntuación de 1, el 43% tenía un ECOG 1 y el 14% un ECOG 2. Previamente, el 15,8% habían recibido radioterapia y el 25,4% quimioterapia. La variable principal de eficacia del ensayo fue la supervivencia global. La adición de Avastin a FU, 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, estadiación general, localización del tumor primario, número de lugares adyuvantes y duración de la enfermedad metastásica. Los resultados de eficacia de Avastin en combinación con quimioterapia FU, se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resultados de eficacia del ensayo AV2102g.

	AV2102g	
	Brazo 1 FU + placebo	Brazo 2 FU + Avastin
Numero de pacientes	411	402
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	15,6	20,3
Intervalo de confianza del 95%	14,29 - 16,29	18,46 - 24,18
Razón de riesgo*	0,692	Valor de p = 0,0004
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	6,2	10,6
Razón de riesgo	0,54	Valor de p = 0,0001
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	34,8	44,8
		Valor de p = 0,0006

* 5 mg/kg cada 2 semanas. * Relativo al brazo control.

Entre los 110 pacientes abstractados al Brazo 3 (5-FU + Avastin), 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. AV2102g. Ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego controlado con comparador activo, en el que se evaluaron la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con 5-FUFA como tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no eran candidatos óptimos para el tratamiento de primera línea con irinotecan. Se aleatorizaron 105 pacientes en el brazo de 5-FUFA + placebo y 104 pacientes en el brazo de 5-FUFA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Todos los tratamientos se administraron hasta progresión de la enfermedad. La adición de Avastin 5 mg/kg cada dos semanas a 5-FUFA aumentó la tasa de respuesta global, prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión y mostró una tendencia a una supervivencia más larga si se comparó con el tratamiento con 5-FUFA solo. AV2103g. Ensayo clínico fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se investigó Avastin en combinación con 5-FUFA para el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastásico. La media de edad fue de 64 años. El 19% de los pacientes habían recibido quimioterapia y el 14% radioterapia previa. Se aleatorizaron 71 pacientes para ser tratados con 5-FUFA en bolo + 5-FUFA + Avastin (5 mg/kg cada 2 semanas). Un tercer grupo de 33 pacientes fue tratado con 5-FUFA en bolo + Avastin (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 global y la supervivencia libre de progresión. La adición de 5 mg/kg de Avastin cada dos semanas a 5-FUFA do lugar a un aumento en la tasa de respuesta global, a la prolongación de la supervivencia libre de progresión y una tendencia a supervivencia más larga en comparación con 5-FUFA solo (ver Tabla 4). Los datos de eficacia son concordantes con los resultados obtenidos en el ensayo AV2102g. Los datos de eficacia de los ensayos AV2102g y AV2103g, en los que se investigó Avastin en combinación con 5-FUFA se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de eficacia de los ensayos AV2102g y AV2103g.

	AV2102g		AV2103g		
	5-FUFA	5-FUFA + Avastin	5-FUFA + Avastin	5-FUFA + Placebo	5-FUFA + Avastin
Numero de pacientes	36	35	33	105	104
Supervivencia global					
Mediana del tiempo (meses)	13,6	17,7	15,2	13,9	16,6
Intervalo de confianza del 95%				10,35 - 19,06	13,83 - 19,32
Razón de riesgo*	-	0,52	1,01	-	0,79
Valor de p	-	0,013	0,878	-	0,16
Supervivencia libre de progresión					
Mediana del tiempo (meses)	9,2	9,0	7,2	9,5	9,2
Razón de riesgo	-	0,44	0,69	-	0,5
Valor de p	-	0,0048	0,217	-	0,0002
Tasa de respuesta global					
Tasa (%)	16,7	40,3	24,2	15,2	36
Intervalo de confianza del 95%	7,0 - 23,5	24,4 - 57,8	11,7 - 42,6	9,2 - 23,9	18,1 - 35,8
Valor de p	-	0,029	0,43	-	0,055
Duración de la respuesta					
Mediana del tiempo (meses)	NR	9,3	5,0	6,8	9,2
Percentil 25-75 (meses)	5,5 - NR	6,1 - NR	3,8 - 7,8	5,99 - 8,17	5,88 - 13,01

* 5 mg/kg cada 2 semanas. * 10 mg/kg cada 2 semanas. * Relativo al brazo control. NR = no alcanzado.

AV2103g. Ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego para bevacizumab, en el que se investigó Avastin a una dosis de 7,5 mg/kg en combinación con capecitabina oral y oxaliplatino (XELOX), administrado en un esquema de 3 semanas; o Avastin a una dosis de 5 mg/kg en combinación con leucovorin con 5-Fluorouracilo en bolo, seguido de una perfusión de 5-Fluorouracilo con oxaliplatino (FOLFIRI-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 FOLFIRI-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, FOLFIRI-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFIRI-4 + Avastin). En la Parte II la asignación del tratamiento fue doble ciego con respecto a Avastin. Se aleatorizaron aproximadamente 300 pacientes en cada uno de los 4 brazos de la Parte II del ensayo clínico.

Tabla 5. Regímenes de tratamiento en el ensayo AV2103g (CCAP).

	Tratamiento	Dosis inicial	Esquema
FOLFIRI-4	Oxaliplatino	85 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino el día 1
	o Leucovorin	200 mg/m ² IV 2 h	Leucovorin los días 1 y 2
	5-Fluorouracilo	400 mg/m ² IV en bolo, 800 mg/m ² IV 22 h	5-Fluorouracilo IV en bolo/perfusión, cada uno los días 1 y 2
FOLFIRI-4 + Avastin	Placebo o Avastin	5 mg/kg IV 30-60 min	Día 1, antes de FOLFIRI-4, cada 2 semanas
	XELOX	Oxaliplatino 130 mg/m ² IV 2 h	Oxaliplatino el día 1
XELOX + Avastin	Capecitabina	1000 mg/m ² oral 2 veces al día	Capecitabina oral 2 veces al día durante 2 semanas (seguido de 1 semana de descanso)
	Placebo o Avastin	7,5 mg/kg IV 30-60 min	Día 1, antes de XELOX, cada 2 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 superior frente a FOLFIRI-4 y mostrar que Avastin en combinación con FOLFIRI-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 FOLFIRI-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 Avastin 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 Avastin (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 NCI995)

Variable (meses)	FOLFIRI + XELOX + placebo (n= 791)	FOLFIRI + XELOX + bevacizumab (n= 798)	Valor de p
Variable principal			
Mediana de SLP (meses) ^a	8,0	8,4	0,022
Razón de riesgos IC del 97,5%	0,83 (0,72-0,95)		
Variables secundarias			
Mediana de SLP durante el tratamiento (meses) ^b	7,9	10,4	<0,001
Razón de riesgos IC del 97,5%	0,63 (0,52-0,75)		
Tasa de respuesta (Evaluación de investigadores) ^c	49,2%	46,5%	
Mediana de supervivencia global ^d	16,8	21,2	0,016
Razón de riesgos IC del 97,5%	0,86 (0,76-1,02)		

^a Análisis de supervivencia global en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2007. ^b Análisis principal en la fecha de corte de datos clínicos: 31 de enero de 2008. ^c Evento a brazo control.

El subgrupo de tratamiento con FOLFIRI, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 8,6 meses en los pacientes tratados con placebo y de 8,4 meses en los tratados con bevacizumab, razón de riesgos (hazard ratio [HR]) = 0,86, IC del 97,5% = [0,75; 1,00] valor de p = 0,161, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 7,4 frente a 8,2 meses, HR = 0,71, IC del 97,5% = [0,63; 0,84] valor de p = 0,0026. En el subgrupo de tratamiento con FOLFIRI, 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 97,5% = [0,75; 1,00] valor de p = 0,4937, siendo los resultados correspondientes en el subgrupo de tratamiento con XELOX de 18,2 frente a 21,4 meses, HR = 0,84, IC del 97,5% = [0,68; 1,04] valor de p = 0,0099, ECOG E2020. En este ensayo clínico fase III, 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 10 mg/kg en combinación con irroratoxina con 5-fluorouracilo en bolo y después 5-fluorouracilo en perfusión con oxaliplatino (FOLFIRI+X), administrado en un esquema de 2 semanas. En los brazos con quimioterapia se utilizó un régimen de FOLFIRI+X con el mismo esquema y dosis que se muestra en la Tabla 6 para el ensayo NCI995. 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 290 recibieron FOLFIRI+X, 293 Avastin + FOLFIRI+X y 244 Avastin en monoterapia). La adición de Avastin a FOLFIRI+X de como resultado una prolongación de la supervivencia estadísticamente significativa. También se observaron mejores estadísticas significativas en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de respuesta objetiva (ver Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de eficacia del ensayo E2020

Variable	E2020	
	FOLFIRI+X	FOLFIRI+X + Avastin
Número de pacientes	292	293
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	16,8	21,2
Intervalo de confianza del 95%	10,12 - 11,88	
Razón de riesgo ^d	0,751 (valor de p= 0,0012)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	4,5	7,5
Razón de riesgo	0,518 (valor de p< 0,0001)	
Tasa de respuesta objetiva		
Tasa	6,6%	22,2%
	(valor de p< 0,0001)	

^a 10 mg/kg cada 2 semanas. ^b 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 FOLFIRI+X. 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 FOLFIRI+X. En ensayos clínicos aleatorizados no se ha estudiado si tratar nuevamente con Avastin beneficia a los pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían sido tratados previamente con Avastin. Cáncer de mama metastásico [CM]. Se diseñaron dos grandes ensayos fase III con el fin de investigar el efecto del tratamiento de Avastin en combinación con dos agentes quimioterápicos de forma individual, en los que se midió como variable principal la SLP. En ambos ensayos se observó una mejora clínicamente y estadísticamente significativa en SLP. A continuación se resumen los resultados de SLP para los agentes quimioterápicos de forma individual incluidos en la indicación: *Ensayo E2108 (paclitaxel): Mediana de SLP aumentó 1,6 meses, razón de riesgo 0,42 (valor de p < 0,0001, IC del 95% 0,34; 0,516). *Ensayo AF3504 (capecitabina): Mediana de SLP aumentó 2,3 meses, razón de riesgo 0,89 (valor de p = 0,0002, IC del 95% 0,58; 0,84). A continuación se proporcionan los detalles de cada ensayo y sus resultados. ECOG E2100: El ensayo E2100, multicéntrico, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, en el que se evaluó Avastin en combinación con paclitaxel 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 paclitaxel solo (85 mg/m² 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 solo en aquellos casos en los que hubiera sido completada al menos 12 meses antes de la incorporación al ensayo. De los 702 pacientes del ensayo, la mayoría eran pacientes con tumores HER2 negativos (96%), salvo un pequeño número con estatus HER2 desconocido (8%) o HER2 positivo (2%), que habían sido tratados previamente con trastuzumab o no se consideraron candidatas para trastuzumab. Además, el 85% de los pacientes habían recibido quimioterapia en adyuvancia, incluyendo un 19% con tratamiento previo de tamoxifeno y un 49% con tratamiento previo de antraciclinas. Se excluyeron aquellos pacientes con metastasis 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 ^a		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Paclitaxel (n= 254)	Paclitaxel/Avastin (n= 398)	Paclitaxel (n= 254)	Paclitaxel/Avastin (n= 398)
Mediana de SLP (meses)	5,8	11,4	5,8	11,3
Razón de riesgos IC del 95%	0,421 (0,343; 0,516)		0,483 (0,385; 0,607)	
Valor de p	< 0,0001			
Tasa de respuesta (pacientes con enfermedad medible)				
	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Paclitaxel (n= 213)	Paclitaxel/Avastin (n= 252)	Paclitaxel (n= 243)	Paclitaxel/Avastin (n= 278)
% pacientes con respuesta objetiva	23,4	48,0	22,2	49,9
Valor de p	< 0,0001			

^a análisis principal

Supervivencia global	Paclitaxel (n= 254)	Paclitaxel/Avastin (n= 398)
Mediana de supervivencia global (meses)	24,8	28,5
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 metastasis, la quimioterapia adyuvante previa y el estatus de los receptores de estrógenos [RE]). AF3504: El ensayo AF3504, fase III, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo fue 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 recidivante 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 incluyeron capecitabina, taxanos (paclitaxel unido a proterinas, docetaxel), agentes basados en antraciclinas (doxorubicina, epirubicina, ciclofosfárido), 5-fluorouracilo/doxiciclicina, 5-fluorouracilo/doxiciclicina, 5-fluorouracilo/epirubicina/ciclofosfárido. Avastin + placebo fueron administrados a una dosis de 10 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 1) pacientes que recibieron capecitabina en combinación con Avastin o placebo; 2) pacientes que recibieron quimioterapia basada en taxanos o en antraciclinas en combinación con Avastin o placebo. La variable principal del ensayo fue la SLP evaluada por el investigador. Adicionalmente, la variable principal fue también evaluada por un Comité de revisión independiente (CRe). 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 analizada independientemente en el ensayo AF3504. También se presentan los resultados de un análisis de supervivencia global exploratorio que incluyó un seguimiento adicional de 7 meses (aproximadamente el 40% de los pacientes habían fallecido). El porcentaje de pacientes que recibieron Avastin en la fase abierta fue del 82,1% en el brazo de capecitabina + placebo y del 49,1% en el brazo de capecitabina + Avastin.

Tabla 9. Resultados de eficacia para el ensayo AF3504 - Capecitabina y Avastin/Placebo (Cap+ Avastin/P)

Supervivencia libre de progresión ^a	Evaluación de los investigadores		Evaluación del Comité de revisión independiente	
	Cap + P (n= 298)	Cap + Avastin (n= 438)	Cap + P (n= 298)	Cap + Avastin (n= 438)
Mediana de SLP (meses)	5,7	6,5	6,1	6,8
Razón de riesgos frente brazo placebo IC del 95%	0,69 (0,56; 0,84)		0,68 (0,54; 0,86)	
Valor de p	0,0002			
Tasa de respuesta (pacientes con enfermedad diagnoscable) ^b				
	Cap + P (n= 181)		Cap + Avastin (n= 325)	
% pacientes con respuesta objetiva	23,6		28,4	
Valor de p	0,0287			
Supervivencia global ^c				
Razón de riesgos IC del 95%	0,89 (0,68; 1,15)			
Valor de p (exploratorio)	0,33			

^a 1000 mg/d administrados vía oral dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas. ^b El análisis estadístico incluyó todos los acontecimientos de progresión y fallecimiento excepto aquellos donde la fecha fuera de protocolo (NP) ya iniciada 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 para 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. Cáncer de pulmón no broncoscópico [CPNM]. En los ensayos E489 y BC1174 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 pulmón no broncoscópico (CPNM) con un tipo histológico no primario de células escamosas. En el ensayo E489 se ha demostrado un beneficio en la supervivencia global con una dosis de bevacizumab de 10 mg/kg cada 3 semanas. El ensayo BC1174 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. E489: En el ensayo E489 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo se evaluó Avastin como tratamiento en primera línea de pacientes con CPNM localmente avanzado (estado IIIb con detección pleural maligna), metastásico o recidivante con un tipo histológico no primario de células escamosas. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia basada en platino (PC: paclitaxel 200 mg/m² y carboplatino AUC = 6,2) ambos mediante perfusión IV el día 1 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 ciclos o PC en combinación con Avastin a una dosis de 10 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% (219/678) de los pacientes recibió entre 7-12 administraciones de Avastin y el 21,7% (324/678) 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 E489

	Brazo 1	Brazo 2
	Carboplatino/Paclitaxel	Carboplatino/Paclitaxel + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
Número de pacientes	444	434
Supervivencia global		
Mediana del tiempo (meses)	10,3	12,3
Razón de riesgos	0,80 (p= 0,002) IC del 95% (0,68; 0,93)	
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	4,8	6,4
Razón de riesgos	0,65 (p< 0,0001) IC del 95% (0,56; 0,76)	
Tasa de respuesta global		
Tasa (%)	13,9	29,2 (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. BC1174: En el ensayo BC1174 fase III aleatorizado, doble ciego de Avastin asociado a cisplatino y gemtina controlado frente a placebo, cisplatino y gemtina se incluyeron pacientes con CPNM localmente avanzado (estado IIIb con metástasis de ganglios linfáticos supraclaviculares o con detección pleural maligna o metastásico o recidivante con un tipo histológico no primario 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 85 mg/m² IV de cisplatino en el día 1 y perfusión de 1250 mg/m² IV de gemtina en los días 1 y 8 de cada ciclo de 3 semanas hasta 6 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 / 293) de los pacientes incluídos seguían recibiendo bevacizumab en monoterapia en el ciclo 7. Una alta proporción de pacientes (aproximadamente el 62%) continuó recibiendo diferentes regímenes anticancerígenos no especificados 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 BC1174

	Cisplatino/Gemtina + Placebo	Cisplatino/Gemtina + Avastin 7,5 mg/kg cada 3 semanas	Cisplatino/Gemtina + Avastin 15 mg/kg cada 3 semanas
	Número de pacientes	347	345
Supervivencia libre de progresión			
Mediana del tiempo (meses)	6,1	6,7 (p= 0,0026)	6,5 (p= 0,0001)
Razón de riesgos	0,75 (0,62; 0,91)		
Tasa de mejor respuesta global ^a	20,1%	34,1% (p< 0,0001)	30,4% (p< 0,0023)

^a Pacientes con enfermedad diagnoscable al inicio.

Supervivencia global	Placebo + FN	B1 + FN
Mediana (meses)	13,1	13,6 (p= 0,4029)
Razón de riesgos	0,90 (0,78; 1,11)	
	1,03 (0,88; 1,22)	

Cáncer de Células B/linfomas avanzado y/o metastásico [CB]. Avastin en combinación con Interferón alfa-2a para el Tratamiento en Primera Línea del Cáncer de Células B/linfomas Avanzado y/o Metastásico (BC1170): Se realizó un ensayo clínico fase III aleatorizado, doble ciego, en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de Avastin en combinación con Interferón IFN alfa-2a (Piferon®) frente a IFN alfa-2a en monoterapia como tratamiento en primera línea del CB. Los 540 pacientes aleatorizados (341 tratados) tienen un estadió funcional de Ann Arbor (RFS) = 70%, no tenían metastasis en el sistema nervioso central y tenían una adecuada función orgánica. Los pacientes fueron reclutados por carcinoma primario de células B reiales. 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 MU tres veces por semana, permitiendo una reducción de la dosis a 3 MU tres veces por semana en 2 etapas. Los pacientes fueron estratificados 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/placebo y 55% Avastin/FN) recibieron tras el ensayo diferentes tratamientos anticancerígenos no especificados, incluyendo agentes antineoplásicos, 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 BC1170

	BC1170	
	Placebo + FN	B1 + FN
Número de pacientes	322	327
Supervivencia libre de progresión		
Mediana del tiempo (meses)	5,4	10,2
Razón de riesgos IC del 95%	0,52 (0,45; 0,75 (valor de p< 0,0001))	
Tasa de respuesta objetiva (%) en pacientes con enfermedad medible		
n	288	308
Tasa de respuesta	13,8%	21,4%
	(valor de p< 0,0001)	

^a Interferón alfa-2a 9 MU 3 veces por semana. ^b Bevacizumab 10 mg/kg cada 2 semanas.

Supervivencia global	Placebo + FN	B1 + FN
Mediana (meses)	21,3	23,3
Índice de riesgos IC del 95%	0,91 (0,78; 1,10 (valor de p= 0,2330))	

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, pérdida de peso corporal en los 3 meses anteriores a entrar en el ensayo, número de localizaciones metastásicas, suma del diámetro mayor de las lesiones diana, puntuación de Wistar. Cuando se realizó el análisis de estos factores basales el resultado fue un tratamiento con un índice de riesgo de 1,78 [IC del 95% 0,92-3,06], $p=0,0718$, indicando una reducción del riesgo de muerte del 22% para los pacientes del brazo Asatin + FN a la 24 h en comparación con los del brazo FN a la 24 h. En 87 pacientes en el brazo de FN a la 24 h y en 172 pacientes en el brazo de Asatin se realizó el dato de FN a la 24 h y 9 MU hasta 413 MU las veces por semana, según lo especificado en el protocolo. En base a los resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) libre de eventos a lo largo del tiempo, la reducción de dosis de FN a la 24 h se asoció a la eficacia de la combinación de Asatin + FN a la 24 h y como se demostró por el análisis de subgrupos. Los 137 pacientes en el brazo de bevacizumab + FN a la 24 h que recibieron y mantuvieron la dosis de FN a la 24 h a 1,7 MU durante el ensayo, presentaron resultados de la tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) libre de eventos a lo largo de 10, 12 y 13 meses del 70, 52 y 21%, respectivamente, en comparación con el 41, 40 y 17% de la población total de los pacientes que recibieron bevacizumab + FN a la 24 h. A los 26 meses del estudio se realizó un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, en el que se investigó Asatin 10 mg/kg en un esquema de 2 semanas frente a la misma dosis de Asatin en combinación con 150 mg de etirastatina, en pacientes con Carcinoma Renal de células claras con metástasis. En este ensayo, un total de 104 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento: 53 con Asatin 10 mg/kg cada 2 semanas + placebo y 51 con Asatin 10 mg/kg cada 2 semanas en combinación con etirastatina 150 mg diariamente. El análisis objetivo de la variable principal de eficacia no mostró diferencia entre el brazo de Asatin + Placebo y el brazo de Asatin + Etirastatina (mediana de SLP 5,5 frente a 6,3 meses). Seis pacientes en cada brazo mostraron una respuesta objetiva. La adición de etirastatina a bevacizumab no mostró una mejora en la supervivencia global (SG) (tasa de riesgo = 1,74; $p=0,1789$), duración de la respuesta objetiva 6,7 frente a 8,1 meses o el tiempo hasta la progresión de las lesiones (tasa de riesgo = 1,72; $p=0,0316$, AFR088). Se realizó un ensayo clínico fase II aleatorizado para comparar la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a placebo. Se aleatorizó un total de 178 pacientes para recibir bevacizumab 1 mg/kg cada 2 semanas ($n=89$), 10 mg/kg cada 2 semanas ($n=33$), o placebo ($n=44$). 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 (tasa de riesgo = 2,32; $p<0,001$). Hubo una pequeña diferencia, en favor de la significación estadística, entre el tiempo a la progresión de la enfermedad en el grupo de 2 mg/kg y el grupo placebo (tasa de riesgo = 1,28; $p=0,033$). Cinco pacientes mostraron una respuesta objetiva (parcial), y todos estos habían recibido la dosis de 10 mg/kg de bevacizumab; la tasa de respuesta global (FR) 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 Asatin en el tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneo primario en dos ensayos fase III (GOG-0216 y SW1107) diseñados para evaluar el efecto de Asatin en combinación con carboplatino y paclitaxel en comparación con un régimen de quimioterapia solo. GOG-0216 fue un estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de tres brazos, que evaluó el efecto de la adición de Asatin a un régimen de quimioterapia aprobado (carboplatino y paclitaxel) en pacientes con cáncer avanzado (estados FIGO IIIb, IC y IV) de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneo primario. Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (p.ej., quimioterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con inhibidores de la tirasa tirosina, o tratamiento hormonal o radioterapia previa en el abdomen o pelvis). Se aleatorizó en proporciones iguales un total de 1833 pacientes en las siguientes tres ramas: *Brazo CPP: Cinco ciclos de placebo (comenzando en el ciclo 2) en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m²) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento. *Brazo CPB: Cinco ciclos de Asatin (5 mg/kg) cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2 en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m²) durante 6 ciclos seguido de placebo solo, hasta un total de 15 meses de tratamiento. *Brazo CPB+: Cinco ciclos de Asatin (5 mg/kg) cada tres semanas, comenzando en el ciclo 2 en combinación con carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m²) durante 6 ciclos seguido del uso continuado de Asatin como monoterapia (5 mg/kg) cada tres semanas, hasta un total de 15 meses de tratamiento. La mayoría de las pacientes incluídas en el estudio fueron de raza blanca (87% en los tres brazos); la mediana de la edad fue de 60 años en los brazos CPP y CPB y de 58 años en el brazo CPB+; y el 28% de las pacientes en los brazos CPP + CPB y el 26% de las pacientes en el brazo CPB+ tenían más de 65 años. En general, aproximadamente el 35% de las 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 las pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (82% en los brazos CPP y CPB, 85% en el brazo CPB+), seguido de cáncer peritoneo primario (18% en el brazo CPP, 15% en el brazo CPB, 12% en el brazo CPB+) y cáncer de trompa de Falopio (7% en el brazo CPP, 2% en el brazo CPB, 2% en el brazo CPB+). La mayoría de las pacientes tenían una histología de adenocarcinoma seroso (91% en los brazos CPP y CPB, 88% en el brazo CPB+). En general, aproximadamente el 34% de las pacientes tenían un estadio FIGO III con enfermedad residual macroscópica tras una citoreducción óptima: enfermedad residual macroscópica, el 45% un estadio II con una citoreducción sub-óptima, y el 28% pacientes en estadio II. La variable principal fue la SLP evaluada por el investigador como progreso de la enfermedad y en base a las exploraciones radiológicas o a los niveles de CA-125, o al deterioro sintomático 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 medida en la SLP. Las pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 1 mg/kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (CPB+) tuvieron una mejora clínica y estadísticamente significativa de la SLP en comparación con las pacientes tratadas sólo con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) en el tratamiento de primera línea. En las pacientes que sólo recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia y que no continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia (CPB), no se observó una mejora clínicamente significativa. Los resultados de este ensayo se presentan en la Tabla 11.

Tabla 12. Resultados de eficacia del ensayo GOG-0216

Supervivencia libre de progresión ¹			
	CPP (n = 625)	CPB (n = 625)	CPB+ (n = 625)
Mediana SLP (meses)	16,8	14,6	14,7
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		0,89 (0,76; 1,03)	0,75 (0,61; 0,91)
Valor de p ³		0,0437	< 0,0001
Tasa de respuesta objetiva ¹			
	CPP (n = 386)	CPB (n = 383)	CPB+ (n = 403)
% pts con respuesta objetiva	53,4	66,3	66,3
Valor de p		0,0341	0,0341
Supervivencia global ¹			
	CPP (n = 625)	CPB (n = 625)	CPB+ (n = 625)
Mediana SG (meses)	38,4	37,9	43,4
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		1,14 (0,98; 1,31)	0,90 (0,74; 1,08)
Valor de p ³		0,0869	0,1293

¹Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para MPT antes de progresión de la enfermedad) con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010. ²Relativo al brazo control, razón de riesgos estratificada. ³Valor de p de log-rank unilaterales. ⁴Sueto a un límite del valor de p de 0,0151. ⁵Pacientes con enfermedad medible al inicio. ⁶Análisis de supervivencia global realizado cuando aproximadamente el 30% de las pacientes habían muerto.

Se llevaron a cabo análisis prospectivos de SLP, todos ellos con fecha de corte de datos clínicos del 29 de septiembre de 2009. Los resultados de estos análisis prospectivos fueron los siguientes: ⁶Análisis de la SLP evaluado por el investigador según se especifica en el protocolo (sin censurar la progresión por CA-125 o MPT) muestra una razón de riesgo estratificada de 0,71 (IC del 95% 0,61-0,85, valor de p de log-rank unilaterales <0,0001) cuando se compara CPB+ con CPP, con una mediana de SLP de 10,4 meses en el brazo CPP y de 14,1 meses en el brazo CPB+. ⁷Análisis principal de la SLP evaluado por el investigador (censurando la progresión por CA-125 o MPT) muestra una razón de riesgo estratificada de 1,62 (IC del 95% 1,32-0,75, valor de p de log-rank unilaterales <0,0001) cuando se compara CPB+ con CPP, con una mediana de SLP de 13,6 meses en el brazo CPP y de 16,2 meses en el brazo CPB+. ⁸El análisis de la SLP determinado por el comité de revisión independiente (censurando para MPT) muestra una razón de riesgo estratificada de 1,62 (IC del 95% 1,50-0,17, valor de p de log-rank unilaterales <0,0001) cuando se compara CPB+ con CPP, con una mediana de SLP de 13,1 meses en el brazo CPP y de 18,1 meses en el brazo CPB+. ⁹Análisis por subgrupos de la SLP según el estadio de la enfermedad y el grado de la citoreducción se presenta en la Tabla 14. Estos resultados demuestran la robustez de los análisis de la SLP que se muestran en la Tabla 12.

Tabla 14. Resultados de SLP del ensayo GOG-0216 por estado de la enfermedad y grado de la citoreducción

Pacientes aleatorizadas con estado II y citoreducción óptima ¹			
	CPP (n = 218)	CPB (n = 204)	CPB+ (n = 218)
Mediana SLP (meses)	12,4	14,3	17,9
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		0,91 (0,62; 1,05)	0,66 (0,50; 0,86)
Pacientes aleatorizadas con estado III y citoreducción sub-óptima ¹			
	CPP (n = 253)	CPB (n = 256)	CPB+ (n = 242)
Mediana SLP (meses)	10,1	10,9	13,9
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		0,93 (0,71; 1,14)	0,76 (0,60; 0,96)
Pacientes aleatorizadas con estado IV de la enfermedad			
	CPP (n = 153)	CPB (n = 165)	CPB+ (n = 165)
Mediana SLP (meses)	6,5	10,4	12,8
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		0,90 (0,70; 1,16)	0,64 (0,48; 0,82)

¹Análisis de la SLP según se especifica en el protocolo GOG evaluado por el investigador (sin censurar para progresiones de CA-125 ni para MPT antes de progresión de la enfermedad) con los datos de la fecha de corte del 25 de febrero de 2010. ²Con enfermedad residual macroscópica. ³1,7% de todas las pacientes aleatorizadas tenían estado III de la enfermedad. ⁴Relativo al brazo control.

BC11707 (COM). El ensayo BC11707 fue un estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado, controlado, abierto y de dos brazos que evaluó el efecto de la adición de Asatin a carboplatino más paclitaxel tras cirugía, en pacientes con estado FIGO I o IA (Grado 3 o 4) de histología celular clara (n=142), estado FIGO III-IV (todas las etapas) y todas las tipos de histología, n=786) de cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio, o peritoneo primario. Se excluyeron del estudio aquellas pacientes que habían recibido tratamiento previo con bevacizumab o tratamiento sistémico para el cáncer de ovario (p.ej., quimioterapia, tratamiento con anticuerpos monoclonales, tratamiento con inhibidores de la tirasa tirosina, o tratamiento hormonal o radioterapia previa en el abdomen o pelvis). Se aleatorizó en proporciones iguales un total de 1528 pacientes en las siguientes dos ramas: *Brazo CP: Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración. *Brazo CPB: Carboplatino (AUC 6) y paclitaxel (75 mg/m²) durante 6 ciclos de 3 semanas de duración más Asatin (5 mg/kg) cada tres semanas hasta 12 meses (el tratamiento con Asatin comenzó en el ciclo 2 de la quimioterapia) en el tratamiento se inició en la 4ª semana 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 las pacientes incluídas 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 las pacientes tenía 65 años o más en el brazo de tratamiento y aproximadamente el 32% de las pacientes tenían una puntuación de ECOG PS 1, el 7% de las pacientes en cada brazo de tratamiento

tenían una puntuación de ECOG PS 2. La mayoría de las pacientes tenían cáncer de ovario epitelial (97,7%) seguido de cáncer peritoneo primario (8,9%) y cáncer de trompa de Falopio (3,7%) en una mezcla de los tres tipos de cáncer (7,7%). La mayoría de las pacientes tenían estado FIGO II (68% en ambos brazos) seguido de estado FIGO III (20% y 14%), estado FIGO I (10% y 11%), estado FIGO IV (9% y 7%). Al inicio del estudio, la mayoría de las 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 93% de las pacientes en cada brazo de tratamiento tenían histología de adenocarcinoma seroso. La variable principal fue la SLP evaluada por el investigador usando criterios RECIST. El ensayo alcanzó su variable principal de medida en la SLP. Las pacientes que recibieron bevacizumab con una dosis de 1,3 mg/kg cada tres semanas en combinación con quimioterapia y que continuaron recibiendo bevacizumab en monoterapia hasta 18 meses, tuvieron una mejora estadísticamente significativa de la SLP en comparación con las pacientes tratadas sólo 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 BC11707 (COM)

Supervivencia libre de progresión		
	CP (n = 764)	CPB+ (n = 764)
Mediana SLP (meses) ¹	16,9	19,3
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		0,86 (0,75; 0,98) (valor de p = 0,0165)
Tasa de respuesta objetiva ¹		
	CP (n = 277)	CPB+ (n = 270)
Tasa de respuesta	34,9%	64,7%
		(valor de p = 0,0088)
Supervivencia Global ¹		
	CP (n = 764)	CPB+ (n = 764)
Mediana (meses)	No alcanzado	No alcanzado
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		0,85 (0,70; 1,04) (valor de p = 0,1765)

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

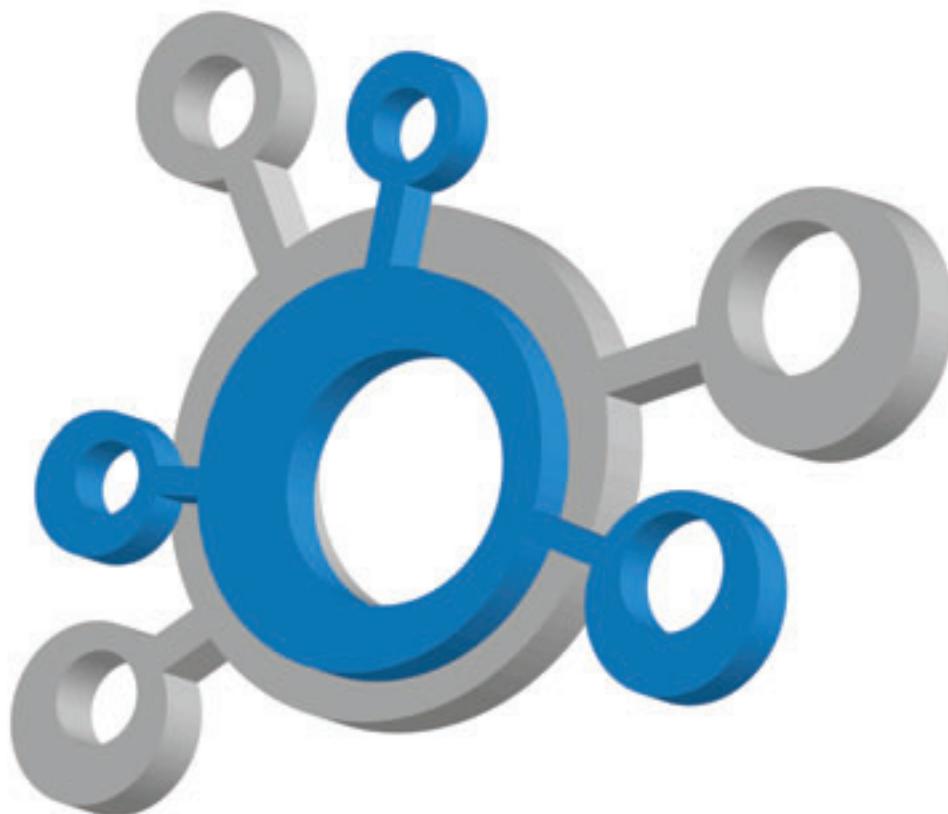
El análisis principal de la SLP evaluado por el investigador en la fecha de corte de datos de 28 de febrero de 2010, muestra una razón de riesgo no estratificada de 0,73 (IC del 95% 0,68-0,79, valor de p de log-rank unilaterales 0,0010), con una mediana de SLP de 16,5 meses en el brazo CP y de 18,3 meses en el brazo CPB+, $n=277$ vs $n=270$. El análisis por subgrupos de la SLP según el estado de la enfermedad y el grado de la citoreducción se presenta en la Tabla 16. Estos resultados demuestran la robustez del análisis principal de la SLP que se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Resultados de SLP del ensayo BC11707 (COM) por estado de la enfermedad y grado de la citoreducción

Pacientes aleatorizadas con estado II y citoreducción óptima ¹		
	CP (n = 366)	CPB+ (n = 363)
Mediana SLP (meses)	17,7	19,3
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		0,89 (0,74; 1,07)
Pacientes aleatorizadas con estado III y citoreducción sub-óptima ¹		
	CP (n = 154)	CPB+ (n = 143)
Mediana SLP (meses)	16,1	16,9
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		0,67 (0,52; 0,87)
Pacientes aleatorizadas con estado IV de la enfermedad		
	CP (n = 67)	CPB+ (n = 104)
Mediana SLP (meses)	10,1	10,5
Razón de riesgos (IC del 95%) ²		0,74 (0,55; 1,01)

¹Análisis de la SLP evaluado por el investigador con los datos de la fecha de corte del 30 de noviembre de 2010. ²Con un enfermedad residual macroscópica. ³3,8% de todas las pacientes aleatorizadas tenían estado III de la enfermedad. ⁴Relativo al brazo control.

Patología pediátrica: La Agencia Europea de Medicamentos ha emitido el título de la obligación de controlar los resultados de los ensayos realizados con bevacizumab en los diferentes grupos de la 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 renal (incluyendo neurinomas, neurofibromas, sarcoma de células claras, nefroma medular, carcinoma de la médula renal y tumor sólido del hígado, carcinoma urotelial (incluyendo adenocarcinoma y tumores de células germinales), carcinoma de trompa de Falopio (incluyendo adenocarcinoma y tumores de células germinales) y carcinoma peritoneo (incluyendo linfomas y sarcoma). **12 Propiedades farmacológicas.** Los datos farmacológicos de bevacizumab producidos por 10 ensayos clínicos realizados en pacientes con tumores sólidos. En todos los ensayos clínicos, bevacizumab se administró en perfusión IV. El tiempo de infusión se estableció en base a la tolerabilidad, con una duración de 90 minutos para la administración inicial. La farmacocinética de bevacizumab fue lineal en un intervalo de dosis de 1 a 15 mg/kg. Distribución. El valor medio del volumen central (V_c) fue de 2,7 l por mujeres y 3,2 l por hombres, los cuales están en el intervalo descrito para las IgG y otros anticuerpos monoclonales. Cuando bevacizumab se administró junto con agentes antiproliferativos, el valor medio del volumen periférico (V_p) fue de 1,8 l (por mujeres y 2,2 l por hombres). Tras coagular en el tubo del peso corporal, los tiempos de eliminación (t_{1/2}) fueron de las mujeres, 44 días. La evaluación del metabolismo de bevacizumab en conexión tras la administración de una dosis única IV de 125 bevacizumab indicó que su perfil metabólico es similar al esperado para una IgG tal que no se altera al VEGF. El metabolismo y la eliminación de bevacizumab no depende 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 unión al receptor FcγR protege la IgG del metabolismo celular, resultando en una prolongada semivida de eliminación terminal. Eliminación. El valor del aclaramiento, por término medio, (quai 1,18 y 1,03 l/día por mujeres/hombres respectivamente). Tras coagular en el tubo del peso corporal, los tiempos de eliminación de bevacizumab más alto (>17%) que los hombres. Según el modo biofarmacológico, 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 el 33 % más rápido en pacientes con un nivel bajo de albúmina sérica y el 7% más rápido en pacientes con un alto carga tumoral cuando se comparó con un paciente con valores medios de albúmina y carga tumoral. **Farmacocinética en poblaciones especiales.** Se realizó 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. **Influencia 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. **Influencia 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. **Patología 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. **13 Datos preclínicos sobre seguridad.** El estudio de hasta 28 semanas de duración realizado con macaca (rhesus cromosómico), se observó diuresis días 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 consecuencia, se ha observado que bevacizumab inhibe la cartilago de hasta dos veces a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la cartilago son completamente reversibles. No se han realizado estudios para evaluar el potencial mielotóxico y cartilago 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 (menor) ya que en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales, se ha observado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución del cuerpo lúteo y una disminución asociada del peso de ovarios y útero así como una disminución en el número de células ováricas. Se ha observado que bevacizumab es embriotóxico y teratogénico en coneja. Entre los efectos observados se incluyen disminución del peso corporal materno y fetal, aumento del número de resacas letales y aumento de la incidencia de malformaciones neonatales específicas y específicas del feto. Las consecuencias negativas sobre el feto se observaron con todas las dosis estudiadas. Con la dosis más baja empleada, 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 Uso de excipientes.** Señalar detalles Farnesol hidrato sódico; 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:** 7 años. Se ha demostrado la estabilidad química física en un rango de 2°C y 30°C durante 48 horas en su estado con una solución inyectable de 3 mg/ml (0,5%) 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 solamente no deberán ser superiores a 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la disolución se haya realizado bajo condiciones estrictamente 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 protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación del medicamento tras su disolución, ver sección 6.3. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** 4 ml de solución en un vial (sodio tipo) con tapón (goma butílica) que contiene 100 mg de bevacizumab, 16 mg de solución en un vial (sodio tipo) con tapón (goma butílica) que contiene 40 mg de bevacizumab. Envase de 1 vial. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Asatin debe ser preparado por un profesional sanitario empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la disolución preparada. Se deberá evitar la cantidad necesaria de bevacizumab y diluir con solución inyectable de 9 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 1,4-16,2 mg/ml. Los medicamentos de uso parenteral deben conservarse cuidadosamente antes de la administración para detectar la posible existencia de partícula o decoloración. Asatin es de uso solo, 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 Asatin y el soporte de perfusión o las bolsas de solución de polioleína o polioleína. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Roche Registration Limited, 4 Fallowfield Way, Stone Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Reino Unido. **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** ECH/04/330/001 - val de 100 mg/ml; ECH/04/330/002 - val de 400 mg/ml. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN 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 2010. **11. PRECIOS AUTORIZADOS:** Asatin 100 mg vial en 1 vial: PVL 341,71 €; PVP 302,02 €; PVP IVA 432,62 €; Asatin 400 mg vial en 1 vial: PVP 1.273,88 €; PVP IVA 1.128,80 €; PVP IVA 1.387,36 €. Las indicaciones de Asatin en cáncer de pulmón y en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico en combinación con capecitabina están pendientes de revisión de precio y seméforo. **12. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Especialidad farmacéutica de uso hospitalario. **13. CÓDIGOS NACIONALES:** Asatin 100 mg/ml vial en 1 vial CN 03832.2; Asatin 400 mg/ml vial en 1 vial CN 03832.1. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) http://www.ema.europa.eu.



Dossier SEOM

Grupos Cooperativos Nacionales de Investigación en Oncología Médica

2012

El cáncer constituye un importante problema socio-sanitario por su elevada incidencia, prevalencia y mortalidad. A pesar del gran desarrollo tecnológico y farmacológico producido durante los últimos años, el cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en nuestro país.

La investigación es imprescindible para lograr nuevos avances en el diagnóstico y tratamiento del cáncer que permitan, a su vez, alcanzar una mayor tasa de curaciones, una supervivencia más prolongada y una mejor calidad de vida de los pacientes.

La investigación clínica y traslacional académica, también denominada independiente, es la promovida por los propios investigadores, es decir, por la comunidad científica. Los Grupos Cooperativos son una red estable de investigación independiente en cáncer cuyos comienzos en España se remontan a hace más de dos décadas. Son organizaciones sin ánimo de lucro con carácter multidisciplinar, constituidas por oncólogos médicos y otros especialistas en cáncer. La labor de los Grupos Cooperativos es crucial para desarrollar los fármacos en situaciones en las que la industria farmacéutica no está interesada en investigar.

Listado de Grupos Cooperativos Nacionales en Oncología Médica

- Grupo Español de Investigación en Cáncer de Pulmón (GECp).
- Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM).
- Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario (GEICO).
- Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO).
- Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS).
- Grupo Español Multidisciplinar de Melanoma (GEM).
- Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestivo (GEMCAD).
- Grupo de Estudio de las Stem Cell en Oncología (GESTO).
- Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI).
- Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE).
- Grupo Español de Tumores Germinales (GG).
- Grupo Oncológico para el Tratamiento y Estudio de los Linfomas (GOTEL).
- Asociación para la Investigación del Cáncer de Pulmón en Mujeres (ICAPEM).
- Grupo Español para el Estudio del Cáncer Urológico (SOGUG).
- Grupo Español de Estudio y Tratamiento de Intensificación y otras estrategias experimentales en Tumores Sólidos (SOLTI).
- Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC).
- Grupo Español de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD).



1 Objetivos de los Grupos Cooperativos

El objetivo principal de los Grupos Cooperativos es fomentar la investigación académica independiente en el campo de la Oncología Médica aplicada a un tipo tumoral concreto o a varios tipos de cáncer, según el ámbito de su actuación, para que esta investigación se traduzca en una aplicabilidad práctica para los pacientes.

Otros objetivos son la divulgación de los resultados obtenidos, contribuyendo así a la evidencia científica, la difusión de los conocimientos, la docencia y la formación continuada.

Por último, en aquellas enfermedades neoplásicas en las que existe un movimiento social originado por pacientes que han sufrido una determinada neoplasia, la interacción con estos grupos asociativos es otro de los objetivos asumidos así como la realización de acciones de concienciación social.

Este documento ha sido elaborado por la Secretaría Científica de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) a partir de la información que los Grupos Cooperativos nacionales han remitido a SEOM en marzo 2012.

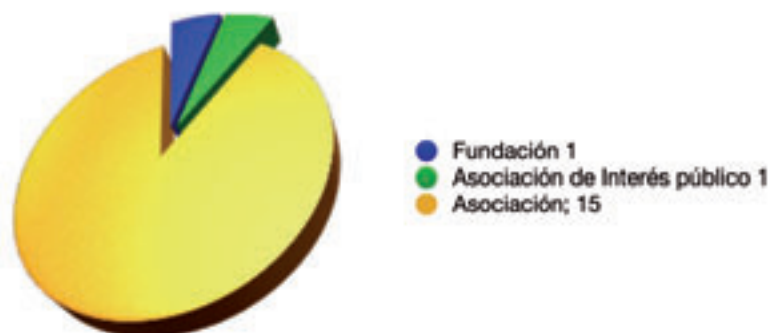
2

Información General

Actualmente existen en España diecisiete Grupos Cooperativos nacionales activos. Atendiendo a la fecha de su constitución como asociación, los más antiguos son el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECPC) (1991), el Grupo Español de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD) (1995), el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) (1995) y el Grupo Español de Estudio y Tratamiento de Intensificación y otras estrategias experimentales en Tumores Sólidos (SOLTI) (1995), aunque muchos de los Grupos Cooperativos ya habían iniciado algunas de sus actividades con anterioridad.

El régimen jurídico de todos los Grupos Cooperativos es asociación sin ánimo de lucro, excepto GEICAM que fue primero una asociación sin ánimo de lucro, de reconocido interés público desde 2003, y que desde junio de 2009 es una fundación y el Grupo Germinal que es una asociación de reconocido interés público (figura 1).

Figura 1.
Régimen jurídico de los Grupos Cooperativos



Todos los Grupos Cooperativos disponen de una estructura directiva formada por un presidente, un secretario, un tesorero y un número variable de vocales. Los miembros que componen la estructura directiva de todos los Grupos Cooperativos desempeñan su cargo de forma gratuita.

En cuanto a la sede, aproximadamente más del 75% de los Grupos Cooperativos tienen la sede oficial en la SEOM mientras que los tres Grupos Cooperativos más antiguos y con mayor volumen de actividad (GECPC, GEICAM y TTD) y el Grupo Español Multidisciplinar en Cáncer Digestivo (GEMCAD) tienen sede propia (figura 2).

Figura 2.
Sede de los Grupos Cooperativos



El número total de socios y de centros depende de la patología tumoral y de la antigüedad de los Grupos Cooperativos. El número de socios oscila entre 10 del Grupo de Estudio de las Stem Cell en Oncología (GESTO) recién constituido y 677 de GEICAM, mientras que el número de centros varía entre 10 (GESTO) y 177 (GEICAM) (tabla 1).

La composición de los Grupos Cooperativos es multidisciplinar. Por ejemplo, el el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama tiene, entre sus socios, 357 oncólogos médicos, 120 cirujanos/ginecólogos, 86 patólogos/biólogos, 73 radioterapeutas, 35 radiólogos/medicina nuclear, 3 epidemiólogos, 1 farmacólogo y 2 otros.

Tabla 1. Información general

Nombre	Sede	Fecha constitución*	Entidad jurídica	CRO propia	Nº socios	Nº centros	Carácter multidisciplinar	Patología
GECP	Propia	1991	Asociación sin ánimo de lucro	NO	334	142	Si	Cáncer de pulmón
GEICAM	Propia	feb-95	Fundación	SI	677	177	Si	Cáncer de mama
GEICO	SEOM	dic-98	Asociación sin ánimo de lucro	NO	97	62	Si	Cáncer de ovario, endometrio y cervix
GEINO	SEOM	feb-02	Asociación sin ánimo de lucro	NO	111	65	Si	Tumores cerebrales
GEIS	SEOM	nov-97	Asociación sin ánimo de lucro	NO	229	105	Si	Sarcomas
GEM	Propia	nov-08	Asociación sin ánimo de lucro	NO	157	102	Si	Melanoma
GEMCAD	Propia	nov-06	Asociación sin ánimo de lucro	NO	286	100	Si	Tumores digestivos
GESTO	SEOM	dic-09	Asociación sin ánimo de lucro	NO	10	10		Tumores sólidos
GHETI	SEOM	feb-12	Asociación sin ánimo de lucro	NO	19	17	Si	Tumores raros e infrecuentes
GETNE	SEOM	feb-05	Asociación sin ánimo de lucro	NO	190	112	Si	Tumores neuroendocrinos
GG	SEOM	mar-94	Asociación de interés público	NO	90	90	Si	Tumores germinales
GOTEL	SEOM	sep-03	Asociación sin ánimo de lucro	NO	59	39	Si	Linfomas
ICAPEM	SEOM	dic-10	Asociación sin ánimo de lucro	NO	46	21		Cáncer de pulmón, particularmente
SOGUG	SEOM	1998	Asociación sin ánimo de lucro	NO	190	85	Si	Tumores urológicos
SOLTI	SEOM	jul-95	Asociación sin ánimo de lucro	NO	151	50	Si	Cáncer de mama
TTCC	SEOM	oct-01	Asociación sin ánimo de lucro	NO	134	95	Si	Tumores de cabeza y cuello
TTD	Propia	ene-95	Asociación sin ánimo de lucro	NO	268	133	Si	Tumores digestivos

* fecha de creación como entidad jurídica.

3

Ensayos Clínicos

Desde la creación de los distintos Grupos Cooperativos, se han incluido cerca de 40.000 pacientes en ensayos clínicos y estudios fase IV. 992 pacientes en 30 estudios fase I/II, 11.747 pacientes en 188 estudios fase II, 24.041 pacientes en 104 estudios fase III y 2.341 pacientes en 18 estudios fase IV (tabla 2). Los ensayos clínicos realizados por los Grupos Cooperativos son principalmente estudios fase II y fase III, siendo muy poco frecuentes los estudios fase IV (figura 3).

La distribución de pacientes incluidos en los ensayos clínicos por Grupos Cooperativos se corresponde con los tres cánceres más prevalentes: GEICAM (cáncer de mama) 34%, GECP (cáncer de pulmón) 21% y TTD (tumores digestivos) 20% (figura 4).

Figura 3. Distribución de ensayos clínicos

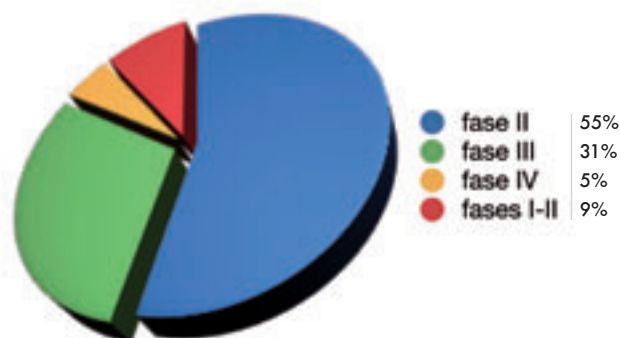


Figura 4. Distribución de pacientes incluidos en ensayos clínicos por Grupos Cooperativos

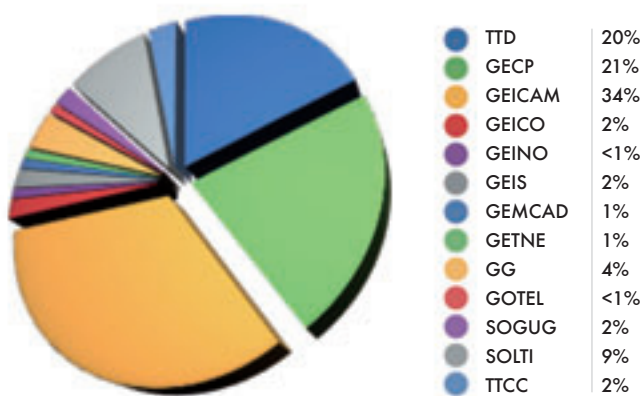


Tabla 2. Investigación: Ensayos clínicos

DATOS 2012	Fase I/I-II	Nº pts	Fase II	Nº pts	Fase III	Nº pts	Fase IV	Nº pts	Nº Total estudios	Total pts
GECP	5	407	31	2.956	21	4.811	0	0	57	8.174
GEICAM	4	25	26	1.302	35	11.852	4	324	69	13.503
GEICO	0		12	452	8	292	1	14	21	758
GEINO	2	16	7	123	0	0	1	0	10	139
GEIS	5	150	5	245	4	238	1	33	15	666
GEM	0	0	1	--	0	0	0	0	1	0
GEMCAD	1	12	8	259	0	0	1	3	10	274
GESTO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
GHETI	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
GETNE	0	0	4	212	0	0	0	0	4	212
GG	0	0	4	142	2	20	4	1.333	10	1.495
GOTEL	0	0	7	170	1	3	1	31	9	204
ICAPEM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
SOGUG	2	68	7	450	1	142	0		10	660
SOLTI	4	114	20	1.663	14	1.904	0	0	38	3.681
TTCC	0	0	7	355	3	931	1	23	11	1.309
TTD	7	130	48	3.418	15	3.848	4	580	74	7.976
TOTAL	30	922	188	11.747	104	24.041	18	2.341	340	39.051

Pts: pacientes.

4 Otros Tipos de Investigación:

Investigación Básica, Investigación Traslacional, Estudios Epidemiológicos y Registros Tumoraes

Además de los ensayos clínicos, los Grupos Cooperativos realizan investigaciones de otros tipos: investigación básica, epidemiológica, estudios observacionales, etc, como se recoge en la tabla 3. El número de estos estudios es 110.

Varios Grupos Cooperativos han creado o están desarrollando bases de datos o registros nacionales de tumores, en general tumores poco frecuentes o tumores frecuentes pero con características particulares, como el Registro de Tumores Germinales del Grupo Germinal, el Registro de Tumores Neuroendocrinos del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos (GETNE), el registro clínico prospectivo SLADB, que es una base de datos y un registro de ámbito nacional de adenocarcinomas de pulmón con análisis de las mutaciones en EGFR del GECP. En cáncer de mama destaca registro el Álamo del GEICAM con más de 25.000 pacientes recogidas.

Estos registros por tumores permiten tener una información muy valiosa sobre la incidencia, prevalencia, supervivencia y/o mortalidad por estas neoplasias en nuestro país.

En global, el total de casos incluidos en estos tipos de estudios sobrepasa los 90.000.

5 Colaboración con Grupos Cooperativos Internacionales y Sociedades Científicas

Como se recoge a lo largo de este documento, la mayoría de los Grupos Cooperativos españoles mantienen estrechas relaciones con Grupos Cooperativos de otros países y con Sociedades Científicas internacionales.

Tabla 3. Otro tipo de investigación o estudios epidemiológicos, observacionales y registros

Nombre	Nº Estudios	Total pacientes/ muestras	Comentarios
GECP	13	5.735	Epidemiológicos; observacionales, registro clínico prospectivo, otros Investigación básica (5 estudios, n = 1.118)
GEICAM	41	67.781	Epidemiológicos (4 estudios, n = 28.754), observacionales (6 estudios, n = 518) Cirugía (1 estudio, n = 100). Investigación básica y otros (30 estudios, n = 13.409 muestras) Registro el Álamo (n > 25.000 pacientes)
GEICO	6	1.318	Investigación biomédica (2 estudios, n = 179 muestras) Registros de casos y otros (4 estudios, n = 1.139 casos)
GEINO	3	--	Investigación básica
GEIS	6	444	Investigación básica (4 estudios, n = 444) Registro de casos (2 estudios)
GEM	3	--	Encuesta de actividad asistencial de melanoma en España. Registro de EECC de melanoma en España. Proyecto de caracterización clínica y patológica del melanoma familiar en España
GEMCAD	2	--	Investigación básica (n = 1) Puesta en marcha del Registro Español de Poliposis Adenomatosa Familiar
GESTO	0	0	
GHETI	0	0	Se van a crear registros de tumores en distintos tumores sólidos de baja incidencia: feocromocitomas/ paragangliomas, tumores pediátricos en el adulto, carcinomas adrenocorticales, distintos subgrupos de tumores de tiroides, tumores de la órbita, tumores infrecuentes de cabeza y cuello, sarcomas raros, tumores hipofisarios, timomas y miscelánea
GETNE	4	200-400	Investigación básica (2 estudios, n = 200-400 pacientes/estudio). Registro de TNE (1.200 casos registrados en 2010). Calidad de vida (n = 10)
GG	1	> 6.000	Registro nacional de tumores germinales con >6.000 casos
GOTEL	6	01:00	Investigación básica (2 estudios, n = 201) Registro nacional de pacientes con neoplasias linfoides. Registro de pacientes tratados con Depocyte. Registro de pacientes tratados con Zevalin. Registro de linfomas foliculares (n = 800)
ICAPEM	2	1.626	Encuesta poblacional sobre el grado de conocimiento del hábito tabáquico y sus consecuencias en mu- jeres (año 2012). Estudio epidemiológico prospectivo de las características del cáncer de pulmón y sus tratamientos en mujeres atendidas en instituciones españolas (WORLD07) (n = 1.626)
SOGUG	9	910	Estudios epidemiológicos (1 estudio, n = 544 casos) Registros de pacientes e investigación básica y traslacional (8 estudios)
SOLTI	1	800	Investigación básica Estudio SOLO de predicción de metástasis ganglionares
TTCC	2	78	Investigación básica (2 estudios, n = 78)
TTD	11	3.900	Investigación básica (8 estudios, n = 2.159 muestras/pacientes), estudios retrospectivos (2 estudios, n = 1.574) y otros (1 estudio, n = 194)
TOTAL	110	> 90.000	Nota: el Grupo GETNE se cuenta la media: 600 casos

EECC: ensayos clínicos.

6

Difusión de Conocimientos y de Resultados de los Estudios

Al igual que ocurre con los Grupos Cooperativos de otros países, los Grupos Cooperativos españoles presentan los resultados de sus estudios en congresos y reuniones científicas nacionales e internacionales, y los publican en revistas científicas. Los resultados de algunos estudios realizados por Grupos Cooperativos españoles han modificado la práctica estándar de tratamiento de pacientes con determinadas patologías, como es el caso de GEICAM en cáncer de mama y de GECP en cáncer de pulmón, y se han publicado en revistas tan prestigiosas como el New England Journal of Medicine.

En la tabla 4 se detallan el número de abstracts nacionales e internacionales y el número de artículos nacionales e internacionales por grupo. El GECP, GEICAM y TTD tienen el mayor número de publicaciones y de comunicaciones a congresos, como es lógico por ser los Grupos Cooperativos más antiguos y por dedicarse a los tres tumores más frecuentes: cáncer de pulmón, cáncer de mama y tumores digestivos.

En global, el número de artículos internacionales y nacionales publicados son 308 y 53, respectivamente, es decir, 361 en total. Es de destacar que la mayoría de las publicaciones son internacionales. En cuanto a los abstracts, también predominan los presentados en congresos internacionales (500), frente a los 187 nacionales. El total de comunicaciones a congresos, incluyendo las del Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO), es superior a 720.

Tabla 4. Difusión de resultados: Artículos y comunicaciones a congresos

Nombre	Artículos internacionales	Artículos nacionales	Total artículos	Abstracts internacionales	Abstracts nacionales	Total abstracts	Comentarios
GECP	76	3	79	194	52	246	
GEICAM	51	5	56	89	35	124	Boletín GEICAM
GEICO	25	13	38	10	35	45	
GEINO	2	1	3	--	--	> 30	Monografías, manuales y revista propia
GEIS	8	0	8	3	0	3	
GEM	1	2	3	--	--	1	Una comunicación a congresos sin especificar
GEMCAD	4		4	--	--	--	
GESTO	--	--	--	--	--	--	
GHETI	--	--	--	--	--	--	
GETNE	1	--	1	8	3	11	
GG	26	8	34	16	11	27	
GOTEL	26	5	31	10	12	22	
ICAPEM	0	0	0	1	0	1	
SOGUG	15	1	16	9	0	9	
SOLTI	23	--	23	53	2	55	
TTCC	3	5	8	7	--	7	
TTD	47	10	57	100	37	137	
TOTAL	308	53	361	500	187	718	En el total de abstracts se incluyen los >30 del grupo GEINO que no está dividido por nacional e internacional

7

Congresos, Simposios, Reuniones y Cursos

Los Grupos Cooperativos participan activamente en la difusión de conocimientos, en la docencia y en la formación continuada. Muchos de ellos celebran un simposio anual o bienal, de ámbito internacional o nacional, como se especifica en la tabla 5. El TTD ha celebrado ya 19 ediciones de su simposio anual mientras que el Grupo Español de Tumores Huérfanos e Infrecuentes (GETHI) va a iniciar esta actividad. Los ponentes de estos congresos y simposios son expertos nacionales e internacionales de reconocido prestigio.

Algunos Grupos Cooperativos han organizado además congresos internacionales como es el caso del GECP, que fue el organizador del Molecular Biology and Pharmacogenetic Research in the Treatment of Lung Cancer, IASLC Workshop, 2001 y de 11th World Conference on Lung Cancer, 2005. El simposio de Valencia (International Symposium Advanced Ovarian Cancer) en colaboración ESMO-GEICO, es de las reuniones de más prestigiosas y prestigiadas de la Oncología Médica.

Otro tipo de eventos formativos organizados por los Grupos Cooperativos son cursos monográficos, cursos para residentes, formación on-line, etc (tabla 6).

Tabla 5. Congresos y simposios

Nombre	Tipo	Periodicidad	Ámbito	Nº ediciones	Comentarios	Nombre	Tipo	Periodicidad	Ámbito
GECP	Congreso Simposio	Bienal Bienal	Internacional Internacional	9 5		GECP	Congreso Simposio	Bienal Bienal	Internacional Internacional
GEICAM	Simposio	Bienal	Internacional	8		GEICAM	Simposio	Bienal	Internacional
GEICO	Simposio	Bienal	Internacional	8	En colaboración con ESMO	GEICO	Simposio	Bienal	Internacional
GEINO	Simposio	Anual	Internacional	3		GEINO	Simposio	Anual	Internacional
GEIS	Simposio	Anual	Internacional	9		GEIS	Simposio	Anual	Internacional
GEM	Simposio	Anual	Internacional	2		GEM	Simposio	Anual	Internacional
GEMCAD	Simposio	Bienal	Internacional	3		GEMCAD	Simposio	Bienal	Internacional
GESTO	Workshop	Anual	Internacional	--	En planificación 1º Simposio Nacional del Grupo GESTO	GESTO	Workshop	Anual	Internacional
GHETI	Simposio	Anual	Nacional	2		GHETI	Simposio	Anual	Nacional
GETNE	Simposio	Anual	Nacional	7		GETNE	Simposio	Anual	Nacional
GG	Simposio	Bienal	Nacional	7		GG	Simposio	Bienal	Nacional
GOTEL	Curso de formación	Anual	Nacional	5		GOTEL	Curso de formación	Anual	Nacional
ICAPEM	Simposio	Anual	Nacional	2		ICAPEM	Simposio	Anual	Nacional
SOGUG	Simposio	Anual	Internacional	2		SOGUG	Simposio	Anual	Internacional
SOLTI	Reunión Científica	Anual	Internacional	3		SOLTI	Reunión Científica	Anual	Internacional
TTCC	Reunión Científica	Bienal	Internacional	4		TTCC	Reunión Científica	Bienal	Internacional
TTD	Simposio	Anual	Internacional	19		TTD	Simposio	Anual	Internacional

ESMO: European Society of Medical Oncology

Tabla 6. Organización de otros congresos y de eventos de carácter formativo

Nombre	Tipo	Periodicidad
GECP	Molecular Biology and Pharmacogenetic Research in the Treatment of Lung Cancer, IASLC Workshop, 2001 11th World Conference on Lung Cancer, 2005 1º Curso de Capacitación en Cáncer de Pulmón, 2010 2º Curso de Capacitación en Cáncer de Pulmón, 2012	
GEICAM	Programa de Formación Multidisciplinar en Cáncer de Mama (<<fmc>> GEICAM) Revisión Anual GEICAM de Avances en Cáncer de Mama (RAGMA) RAGMA Virtual Curso Virtual Multidisciplinar de Cáncer de mama. e-oncología	anual (6 ediciones) anual (5 ediciones) anual (3 ediciones) anual (2 ediciones)
GEICO	Programa de formación Avanzada en Cáncer de Ovario, conocido como proyecto PACO	
GEINO	Curso anual para residentes Curso on-line Neurooncología Curso de anticomiciales y Neurooncología a nivel regional	
GEIS	Curso avanzado para residentes y adjuntos noveles	anual (3 ediciones)
GEM	Curso online de melanoma	
GEMCAD		
GESTO		
GHETI		
GETNE	Curso de la ESO: Tumores neuroendocrinos, 2008	
GG	Workshop de tumores germinales en II Congreso de SOGUG	
GOTEL		
ICAPEM		
SOGUG	Curso de cáncer renal	anual (3 ediciones)
SOLTI	Eventos científicos regionales, Taller "Diseño de un Ensayo Clínico" dirigido a jóvenes oncólogos.	
TTCC	Curso de formación continua en tumores de cabeza y cuello	anual (2 ediciones)
TTD		

8

Otras Actividades

Los Grupos Cooperativos también realizan otro tipo de actividades como la elaboración de Guías Clínicas, concesión de becas, actuaciones con las asociaciones de pacientes y actividades de responsabilidad social, como un concurso de cortometrajes dirigido a adolescentes CONTRA EL TABACO (tablas 7 y 8).

En este sentido el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM) ha comenzado a desarrollar una guía de práctica clínica de cáncer de mama avanzado con la participación metodológica del Centro Cochrane y se espera su publicación a mediados de 2013.

Tabla 7. Otras actividades: Asociaciones de pacientes, Becas y Guías de práctica clínica

Nombre	Tipo	Periodicidad		
GECP	sí (AEACaP)	no		
GEICAM	sí (FECMA, Europa Donna España, AECC)	no	Beca Ana Balil, (2 ediciones) Bolsa de Viaje Dr. Amadeu Pelegrí (1 edición)	
GEICO	sí (ASACO)	si	Beca JAN VERMORKEN (de ampliación de estudios sobre oncoginecología en el extranjero)	
GEINO	sí (ASATE)	si		
GEIS	sí	si	Beca José M ^a Buesa de Ayuda a la Investigación (5 ^a)	
GEM	si (alianza GEM-GEPAC)	si		Acuerdo con Nature Publishing Group
GEMCAD	sí (EUROPACOLON)	si		
GESTO	no	no		
GHETI	sí (alianza con GEPAC, APTURE y AECAT)	si		
GETNE	no	si	Beca anual GETNE para proyectos de investigación	Circuitos de derivación a centros de referencia
GG	no	si		Desde 2012 existe una Consultoría Centralizada de casos clínicos para solicitar segundas opiniones vía online
GOTEL	sí (AEAL)	si		
ICAPEM		si		
SOGUG	Página web para pacientes	si		
SOLTI	sí	no	Coloquio "Anatomía de un Ensayo Clínico"	En colaboración con FECMA y AECC
TTCC	sí	si	3 Becas anuales para rotación de residentes en centros internacionales	
TTD	sí (EUROPACOLON)	si		Auspicios del TTD a 41 eventos y actividades

AEACaP: Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón. FECMA: Federación Española de Cáncer de Mama. AECC: Asociación Española Contra el Cáncer. ASATE: Asociación Afectados Tumores Cerebrales de España. APTURE (Asociación de Pacientes con Tumores Raros en España) y con AECAT (Asociación Española de Pacientes con Cáncer de Tiroides)

Tabla 8. Actividades de responsabilidad social corporativa

Nombre	
GECP	Organización del Concurso de Cortometrajes "Deja de Fumar Ya", 2009 y 2010 Objetivo: sensibilización antitabaco dirigida al público joven y centrado en el uso de Internet como canal vehicular
GEICAM	- Revista GEySALUS – Publicación para las pacientes con cáncer de mama y su entorno familiar. Objetivo: Promover el conocimiento sobre el cáncer de mama. Potenciar su prevención. Facilitar que las pacientes participen en la toma de decisiones y ayudarlas a que afronten con más fuerza el proceso de tratamiento. Mejorar su bienestar y el de su entorno. -Sección para pacientes de la web de GEICAM (http://www.geicam.org/es/informacion-al-paciente)

9

Colaboración con Otros Grupos de Trabajo Internacionales

La colaboración con otros grupos de trabajo internacionales se puede ver en la tabla 9.

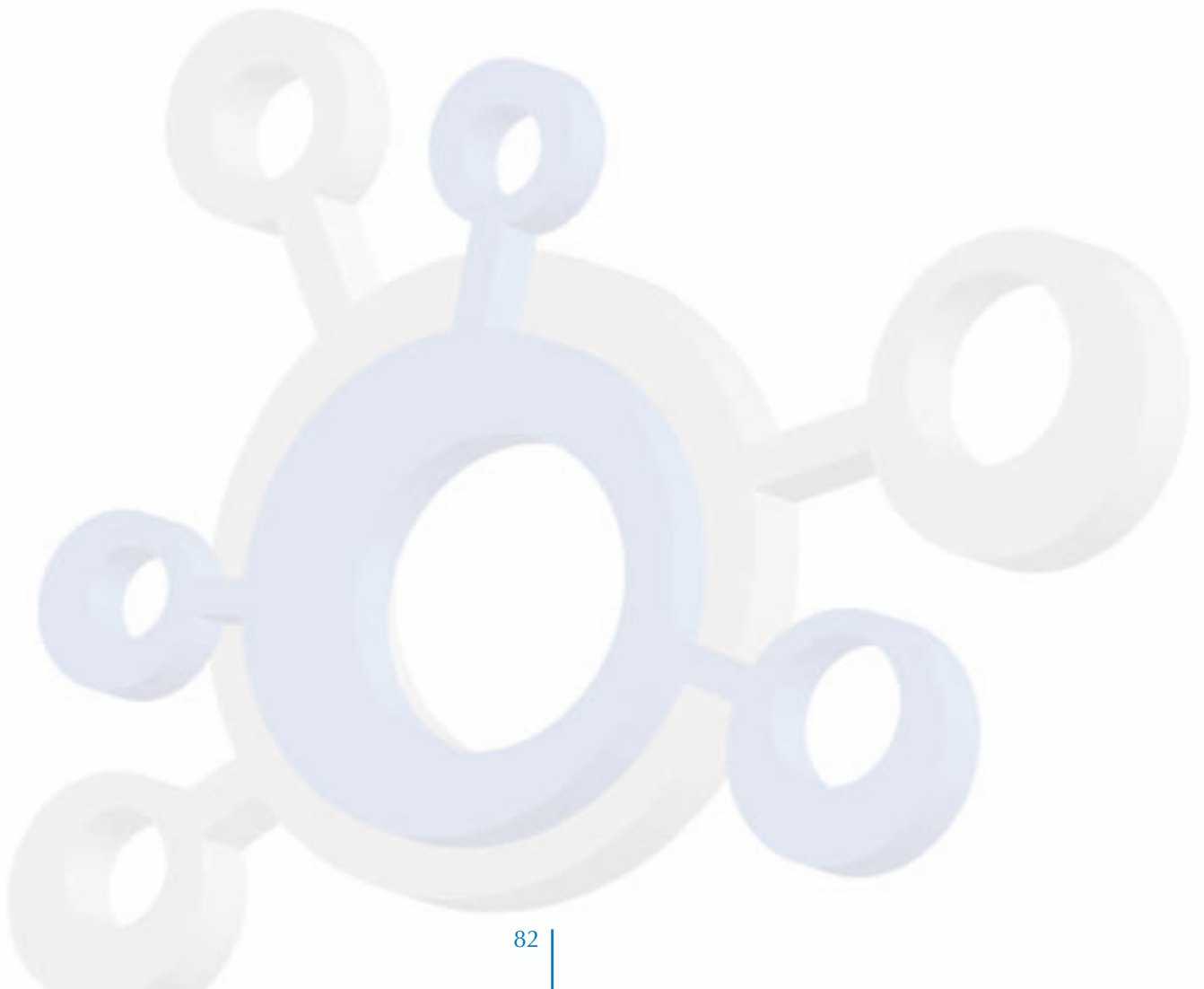
Tabla 9. Colaboración con diferentes grupos de trabajo a nivel internacional

Nombre	Artículos internacionales
GECP	<p>Groupe Français de Pneumo-Cancérologie (GFPC). Reunión anual GECP-GFPC (5 ediciones). Colaboración de este grupo en 2 ensayos clínicos del GECP : EORTAC, BREC.</p> <p>European Thoracic Oncology Platform (ETOP)</p> <p>Fundación formada por diferentes grupos europeos. GECP, representado por Dr. Rosel.</p> <p>Colaboración con The Christie NHS Foundation Trust. Participación GECP en estudio CONVERT promovido por The Christie NHS Foundation Trust</p> <p>Colaboración con centros de Italia, Bélgica, Luxemburgo y Arabia Saudí que participan en EC GECP : BREC y EORTAC</p>
GEICAM	<p>Participación activa en proyectos y reuniones de grupos internacionales de cáncer de mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TRIO: Translational Research in Oncology (antiguo BCIRG) - BIG: Breast International Group - SWOG: Southwest Oncology Group - NCIC-CTG: National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group - CIBOMA: Coalición Iberoamericana de Oncología MAmaria - NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - GBG: German Breast Group - MD Anderson Cancer Center (Houston)
GEICO	<p>Participación activa en proyectos y reuniones de grupos internacionales de cánceres ginecológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - GCG: Gynecologic Cancer Intergroup - ENGOT: European Network of Gynaecological Trial Groups
GEM	Cooperación con Grupo Italiano de Melanoma
GHETI	Pertenece de pleno derecho a la red de Grupos de Tumores Raros Europea RCE (Rare Cancers Europe)
GOTEL	Colaboración Grupo Frances GELA y con CNIO
SOGUG	<p>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)</p> <p>Universidad de Leyden, Holanda</p> <p>Cleveland Clinic Ohio, EEUU</p> <p>Plataforma Investigación Europea, EUROTARGET</p>
SOLTI	BIG , EORTC (Bélgica), IBCSG (Suiza, USA), Fondazione Michellangelo (IT), IBPC (Brasil), GECCO (Perú), University of Sheffield (UK), GBG (Alemania), WSG (Alemania)
TTD	La participación del Grupo ha sido muy activa en los diferentes protocolos de tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal desarrollados hasta el momento por el Intergroup PETACC (Pan-European Trials in adjuvant Colon Cancer): PETACC-1, 2, 3 y 8

10

Conclusiones

- Los Grupos Cooperativos nacionales en Oncología Médica son organizaciones sin ánimo de lucro con carácter multidisciplinar, constituidas por oncólogos médicos y otros especialistas en cáncer, que tienen como objetivo principal la investigación independiente de las enfermedades neoplásicas.
- La contribución de los Grupos Cooperativos españoles en la investigación clínica, preclínica y epidemiológica, es fundamental en nuestro país y ha sido una pieza clave para alcanzar el excelente nivel que tiene la especialidad de Oncología Médica en España.
- Los Grupos Cooperativos divulgan los resultados de sus estudios y contribuyen a la modificación de los estándares de tratamiento del cáncer a nivel mundial.
- Además desempeñan labores muy importantes en la formación continuada y la docencia, en la elaboración de guías clínicas que disminuyen la variabilidad clínica no justificada, en la colaboración con las asociaciones de pacientes y en la concienciación de la sociedad en general.



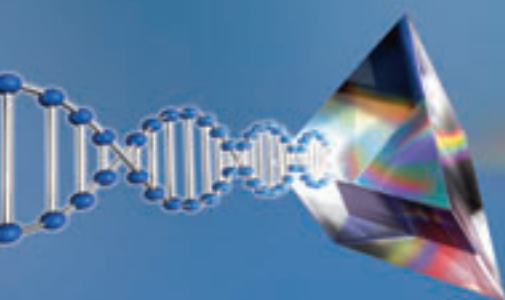


1104011155

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.**

Go from Strength to Strength. Partner with MSD Oncology



MSD Oncology

Combining our strengths. Sharing our
success. Inspiring by innovation