

ORIGINAL

# Everolimus en combinación con Exemestano: Eventos adversos en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

BERAGUA ROXANA, Farmacéutica; ALVAREZ KARINA, Farmacéutica; SIMONCINI LIONEL, Farmacéutico; URTASUN MARISA, Farmacéutica. Hospital Italiano de Buenos Aires.

Hospital Italiano de Buenos Aires (CABA)

## RESUMEN

**Antecedentes:** La combinación de Everolimus con Exemestano fue aprobada por FDA (Food and Drug Administration) en 2012 para el tratamiento de cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas después de progresión tras tratamiento con un inhibidor de la aromatasa.

**Objetivos:**

- Analizar frecuencia de las reacciones adversas y comparar con bibliografía.
- Identificar motivos de suspensión y /o cambio de tratamiento.

**Materiales y Métodos:** Serie de casos prospectiva. Seguimiento de pacientes postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama avanzado, que retiraron la medicación desde julio de 2012 a junio de 2013 del Hospital Italiano de Buenos Aires. Realizado por los farmacéuticos al dispensar la medicación, se registraron las reacciones adversas.

**Resultados:** Se siguieron 11 pacientes de sexo femenino de 50 a 84 años de edad. 10 presentaron 42 reacciones adversas. Aparecieron con mayor frecuencia: estomatitis 5 (45,4%), neumonitis, fiebre, infecciones y aumento del colesterol cada una con frecuencia de 4 (36,4%), edema periférico, rash e hiperglucemias con frecuencia de 3 (27,3%), seguidas por epistaxis y prurito, 2 (18,2%). 8 pacientes suspendieron por al menos un motivo el tratamiento. Los mismos fueron: reacciones adversas 5 (62,5%), progresión de enfermedad 3 (37,5%) y fallecimiento 2 (25%).

**Conclusiones:** Nuestra población presentó un número elevado de reacciones adversas, siendo estomatitis, neumonitis e infecciones las más frecuentes, siguiendo un patrón similar a las descritas en la bibliografía. Los motivos de suspensión de tratamiento fueron reacciones adversas y progresión de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVES:** Everolimus, cáncer de mama, reacciones adversas.

## ABSTRACT

**Summary:** Everolimus and Exemestane combination was approved by the FDA (Food and Drug Administration) in 2012 for the treatment of postmenopausal women with advanced breast cancer after progression while receiving an aromatase inhibitor.

**Objectives:**

- To analyze the frequency of the adverse events and compare them with literature.
- To identify the reasons for treatment discontinuation and/or change of medication/ treatment.

**Material and methods:** Prospective case series. Postmenopausal women with advanced breast cancer that received medication from the Hospital Italiano de Buenos Aires from July 2012 to June 2013 were monitored. Pharmacists registered adverse events while dispensing the medication.

**Results:** Eleven female patients from 50 to 84 years old were followed-up. Forty-two adverse events were observed in 10 patients. The most frequent were: stomatitis in 5 (45.4%), pneumonitis, fever, infections and increased cholesterol level in 4 (36.4%), peripheral edema, rash, and hyperglycemia in 3 (27.3%), epistaxis and pruritus in 2 (18.2%). Eight patients discontinued treatment for at least one reason: adverse events 5 (62.5%), disease progression 3 (37.5%) and deaths 2 (25%).

**Conclusions:** The patients of this study presented a great number of adverse events, most frequently stomatitis, pneumonitis and infections, following a similar pattern to what the literature describes. The reasons for treatment discontinuation were adverse events and disease progression.

**KEYWORDS:** : Everolimus, breast cancer, adverse events.

## Datos de correspondencia

Roxana Beragua  
roxana.beragua@hospitalitaliano.org.ar

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 75% de las pacientes con cáncer de mama exhiben receptores hormonales para estrógeno y progesterona siendo esta la diana molecular a antagonizar para el manejo de la enfermedad. Estudios preclínicos han establecido que la activación de los receptores de estrógenos causa proliferación celular por la activación de otras vías de transducción de señales. Una de ellas es la vía del PI3K (fosfoinositol 3 quinasa) que tiene como intermediario el mTOR<sup>1</sup>.

Everolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en los mamíferos). Es una serina-treonina-quinasa clave, cuya actividad se sabe que está desregulada en diferentes cánceres humanos. Everolimus disminuye los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular que potencia los procesos angiogénicos del tumor. Es un potente inhibidor del crecimiento y proliferación de las células tumorales, endoteliales, fibroblastos y células del músculo liso asociadas con vasos sanguíneos, también ha demostrado que reduce la glicólisis en tumores sólidos tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>2</sup>.

Aprobado en un principio para el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen pancreático y carcinoma avanzado de células renales.

En junio de 2012 FDA (Food and Drug Administration) aprueba su uso en terapia combinada con Exemestano en pacientes postmenopáusicas, con cáncer de mama avanzado, receptor hormonal positivo, HER2/neu negativo, sin enfermedad visceral sintomática y después de recurrencia o progresión tras tratamiento con un inhibidor de la aromatasa.

La dosis de inicio recomendada es de 10 mg de Everolimus y 25 mg de Exemestano una vez al día. El tratamiento deberá continuarse mientras se observe beneficio clínico o hasta que se presente una toxicidad inaceptable<sup>3</sup>.

La aparición de reacciones adversas (RAM) sospechadas graves y/o no tolerables puede requerir una modificación de la dosis. Puede reducirse la dosis de Everolimus a 5 mg/día o interrumpir el tratamiento durante una semana y reiniciarlo a la dosis de 5 mg/día.

El ensayo clínico de aprobación Bolero 2 (Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2) constituyó un estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico<sup>4</sup>.

Las RAM más frecuentes observadas durante el estudio fueron: estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga y neumonitis, seguidas de rash, diarrea, anorexia, náuseas, tos, disgeusia, dolor de cabeza, disnea, artralgias, epistaxis, edemas

periféricos, fiebre, alteraciones de enzimas hepáticas, trombocitopenia, astenia, prurito e insomnio.

En el grupo de tratamiento combinado se registraron 7 muertes atribuidas a RAM, 2 muertes por sepsis, 1 por neumonía, 1 por hemorragia tumoral, 1 por accidente cerebrovascular, otra por fallo renal y 1 suicidio. En el grupo de Exemestano solo se dio una muerte por neumonía durante el tratamiento.

Las RAM graves que incluyen problemas pulmonares o respiratorios, infecciones e insuficiencia renal potencialmente mortal son atribuibles a las ya descritas para Everolimus.

Si bien esta combinación demostró eficacia en cuanto al aumento de supervivencia libre de progresión también se registraron muertes frente al grupo control y teniendo en cuenta que los resultados finales de este ensayo se conocerán más adelante, creemos necesario un seguimiento exhaustivo de estas pacientes.

## OBJETIVOS

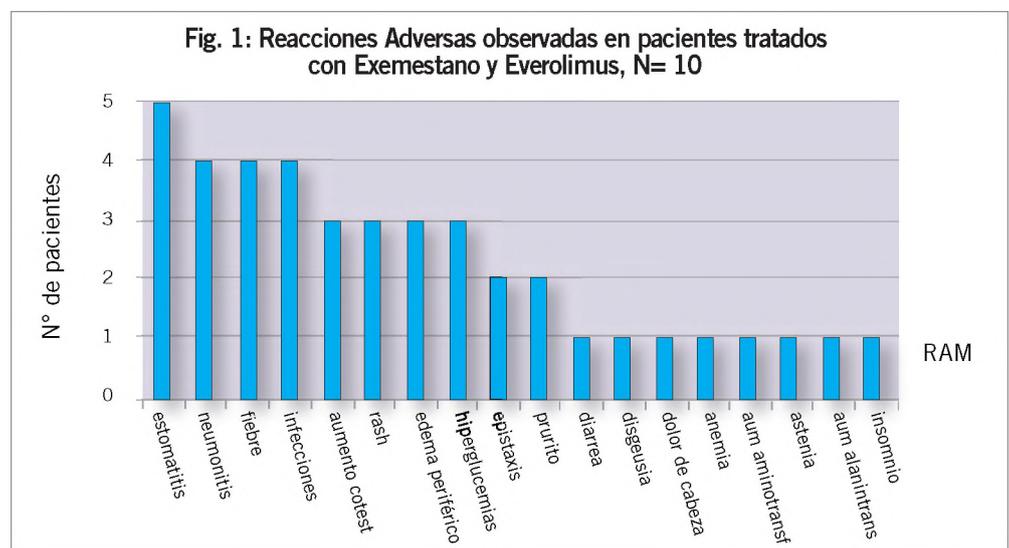
- Analizar la frecuencia de aparición de las RAM en pacientes en tratamiento con everolimus en combinación con exemestano.
- Identificar los motivos de suspensión y /o cambio de tratamiento de los fármacos estudiados.

## MATERIALES Y MÉTODOS

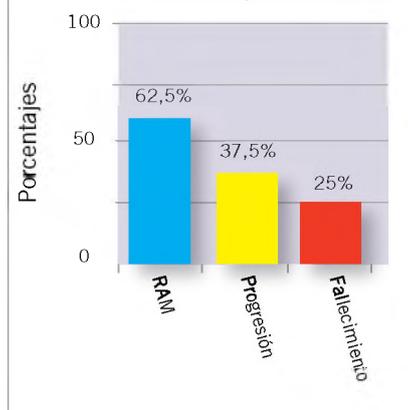
Para llevar a cabo el estudio el diseño elegido fue una serie de casos prospectiva.

Se realizó el seguimiento de pacientes postmenopáusicas pertenecientes al Plan de Salud del Hospital Italiano de Buenos Aires, con diagnóstico de cáncer de mama avanzado que no respondieron a tratamientos previos con inhibidores de la aromatasa, y que retiraban la combinación de Everolimus con Exemestano de las farmacias ambulatorias del hospital.

El período del estudio comprendió desde julio de 2012,



**Fig. 2: Motivos de suspensión del tratamiento con Exemestano y Everolimus, N=8**



cuando se indicó la nueva combinación por primera vez en nuestra población, hasta junio de 2013. El seguimiento fue realizado por los farmacéuticos pertenecientes a las farmacias ambulatorias del hospital. Las pacientes fueron entrevistadas por los farmacéuticos al momento de dispensarles la medicación en forma mensual. En esta entrevista se les consultó acerca de las RAM acontecidas durante el mes de tratamiento. En el caso de que hubieran acontecido una o más RAM, estos se registraron en la historia clínica electrónica (HCE).

Para la recolección de los datos se confeccionó una planilla Excel que contenía el listado de las pacientes con sus datos personales, tratamientos previos, dosis de inicio y variaciones de la misma, motivos de suspensión, terapias sustitutivas, diagnóstico, y RAM de acuerdo a las descritas en el ensayo clínico de aprobación para su posterior comparación.

Además de nuestros registros surgidos de las entrevistas a nuestras pacientes, se tomaron en cuenta los registros de las RAM volcadas por los médicos en la HCE.

## RESULTADOS

Se siguieron un total de 11 pacientes de sexo femenino, de 50 a 84 años de edad. Una paciente no pudo ser incluida en el estudio ya que no cumplía con uno de los criterios de inclusión, no era postmenopáusica.

Todos los casos fueron con diagnóstico de cánceres de mama avanzados y no respondedores a tratamientos previos con inhibidores de la aromatasa. Sólo una paciente tenía metástasis hepática sintomática al inicio.

Los tratamientos comenzaron con una dosis inicial de 25mg de Exemestano y 10 mg de Everolimus.

Del total de nuestra población 10 pacientes (90.9%) presentaron al menos una reacción adversa (RAM) sumando un total de 42 (Figura 1).

Las de mayor frecuencia de aparición fueron: 5 (45,4%) estomatitis, 4 (36,4%) neumonitis (dentro de este último se observaron 3 casos de tos y 1 derrame pleural), 4 (36,4%) fiebre, 4 (36,4%) infecciones y 4 (36,4%) aumento del colesterol. Además también encontramos en nuestra población 3 (27,3%) edemas periféricos, 3 (27,3%) rash y 3 (27,3) hiperglucemias, seguidas por 2 (18,2%) epistaxis y 2 (18,2%) pruritos. En el grupo de menor frecuencia apa-

recieron: diarrea, disgeusia, dolor de cabeza, anemia, aumento de enzimas hepáticas, astenia e insomnio, todas con una incidencia de 1 (9.1%).

Debido a la aparición de RAM, 5 pacientes (45,4%) debieron reducir la dosis de Everolimus a 5 mg y 1 (9,1%) a 2,5 mg.

Durante el seguimiento 8 (72.7%) debieron suspender el tratamiento por al menos un motivo (figura 2). La aparición de RAM fue el principal motivo de suspensión.

## DISCUSIÓN

Se eligió como diseño del estudio una serie de casos, debido al reducido número de pacientes y al elevado número de RAM observadas.

Se observó que 6 pacientes redujeron la dosis de Everolimus a 5mg para disminuir la toxicidad del mismo. Una paciente presentó infección urinaria y neumonía por lo que disminuyó la dosis de Everolimus a 2,5 mg.

Las disminuciones de dosis a 5mg nos llevan a cuestionar si la dosis recomendada de inicio es adecuada o si es posible mantener la acción terapéutica iniciando el tratamiento a menor dosis y evitando así la toxicidad.

Las RAM de mayor incidencia en nuestra población estuvieron relacionadas directamente a Everolimus: dos pacientes suspendieron por neumonía y una por aumento de colesterol. Everolimus presenta actividad inmunosupresora, por lo que los pacientes son más susceptibles de padecer infecciones por patógenos oportunistas<sup>2</sup>.

De acuerdo a las indicaciones de uso aprobadas, una de ellas incluía que las pacientes no presentaran enfermedad visceral sintomática, en nuestro estudio una paciente al inicio presentó esta condición. Creemos, en este caso, que al tratarse de una paciente en estado muy avanzado de la enfermedad se eligió esta nueva combinación como última opción de tratamiento.

Dos pacientes fallecieron durante el tratamiento pero no podemos atribuir el evento a la medicación ya que la enfermedad estaba en un estadio avanzado.

Una de las limitaciones del estudio es el número reducido de pacientes como así también la suspensión de tratamientos que incide disminuyendo la cantidad y/o aparición de más y nuevos eventos adversos.

Debido al elevado número de RAM y teniendo en cuenta que Everolimus es un inmunosupresor, este grupo considera importante continuar el seguimiento de las pacientes en tratamiento, así como también la necesidad de nuevos estudios que evalúen tanto la eficacia como la seguridad del mismo.

## CONCLUSIÓN

La frecuencia de aparición de las RAM tiene un patrón similar al descrito en la bibliografía de aprobación. Un elevado número de pacientes suspendieron el tratamiento debido a las RAM y a la progresión de la enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Fedele P, Calvani N, Marino A, Orlando L, Schiavone P, Quaranta A, et al. Targeted agents to reverse resistance to endocrine therapy in metastatic breast cancer: Where are we now and where are we going?. Critical reviews in oncology/hematology. 2012; 84(2), 243-251.
- 2-Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. Disponible en [http://grupodetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/everolimus\\_mama\\_GFT\\_HA\\_12\\_12.pdf](http://grupodetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/everolimus_mama_GFT_HA_12_12.pdf)
- 3-European Medicine Agency [Internet]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf)

\_Product\_Information/human/001038/WC500022814.pdf

- 4- Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris III H. A, Rugo H. S, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. New England Journal of Medicine. 2012; 366(6), 520-529.

## REVISTA DE LA AAFH

**S**e lanzó la nueva revista de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital y ¡todos pueden participar de ella!. La AAFH tiene el agrado de publicar esta revista científica desde Agosto de 2014, que tendrá cuatro ediciones anuales, e invita a los profesionales de la disciplina a enviar colaboraciones para ser publicadas, previamente revisadas, en las diversas secciones como:

**Trabajos originales:** escritos originales con la típica organización de este tipo de trabajos.

**Cartas al editor:** serán bienvenidas las opiniones y comentarios que generen inquietudes y debates.

**Comunicaciones de casos o reportes breves:** formatos similares a los trabajos originales pero más concisos y enfocados en situaciones específicas.

**Revisones bibliográficas:** escritos que generen novedades de la disciplina.

**¿Cómo enviar los escritos?** Antes que nada hay que leer las Normas de publicación, al final de la revista. Luego puede enviar un mail con el material a

**[publicaciones@aafhospitalaria.org.ar](mailto:publicaciones@aafhospitalaria.org.ar)**

El material será recibido por los directivos de la AAFH quienes lo evaluarán y decidirán sobre el mismo.

Tenga en cuenta que su aporte es vital para el crecimiento y enriquecimiento profesional de farmacia hospitalaria. Esta revista no tiene otro fin que divulgar y generar conocimiento.

Desde ya agradecemos las colaboraciones.

Revista de la AAFH

REVISTA DE LA  
**AAFH**

