



TRABAJO FIN DE GRADO “TERAPIAS BIOLÓGICAS CONTRA EL CÁNCER”

**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

Autores: Sara Barba Villanueva y Juan Prieto Montón

Tutor: José Antonio Guerra Guirao

Contenido

Contenido.....	1
RESUMEN	3
ABSTRACT.....	3
INTRODUCCIÓN.....	4
1. QUÉ ES EL CÁNCER	4
1.1. Papel del ciclo celular en el desarrollo de tumores.....	4
2. TIPOS DE CÁNCER MÁS PREVALENTES EN EUROPA	6
3. TERAPIAS BIOLÓGICAS	7
4. TIPOS DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER	8
5. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE ESTE TIPO DE FÁRMACOS.....	11
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	13
1. CÁNCER DE MAMA.....	13
1.1. ASPECTOS GENERALES.....	13
1.1.1. Estadía de cáncer de mama	13
1.1.2. Clasificación molecular	14
1.2. TRATAMIENTOS GENERALES.....	15
1.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS	16
1.3.1. Fármacos contra HER2.....	16
1.3.2. Fármacos antiangiogénicos.....	20
1.3.3. Fármacos inhibidores de Mtorr	21
1.3.4. Fármacos contra factor de crecimiento EGFR	22
2. CÁNCER DE PRÓSTATA.....	22
2.1. ASPECTOS GENERALES	22
2.2. TRATAMIENTOS GENERALES.....	23
2.3. TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS	26
2.3.1. Vacunas.....	26
3. CÁNCER DE PULMÓN	27
3.1. ASPECTOS GENERALES	27
3.1.1. Clasificación histológica	28

3.2. TRATAMIENTOS GENERALES.....	29
3.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS	29
3.3.1. Fármacos antiangiogénicos.....	29
3.3.2. Fármacos anti-EGFR mutado	30
3.3.3. Fármacos contra células con alteraciones en el gen ALK	33
4. CÁNCER COLORRECTAL.....	35
4.1. ASPECTOS GENERALES	35
4.2. TRATAMIENTOS GENERALES.....	36
4.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS	37
4.3.1. Fármacos anti-EGFR	37
4.3.2. Fármacos anti-VEGF	40
4.3.3. Fármacos multidiana.....	41
5. CÁNCER GÁSTRICO.....	42
5.1. ASPECTOS GENERALES	42
5.1.1. Estadiaje del cáncer gástrico.....	43
5.2. TRATAMIENTOS GENERALES.....	43
5.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS	44
5.3.1. Fármacos contra HER2	44
5.3.2. Fármacos antiangiogénicos.....	44
5.3.3. Fármacos multidiana.....	46
6. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.....	48
6.1. ASPECTOS GENERALES	48
6.1.1. Base molecular	48
6.2. TRATAMIENTOS GENERALES.....	50
6.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS	51
6.3.1. Fármacos multidiana de primera línea en la LCM	51
6.3.2. Fármacos multidiana de segunda línea en la LCM	52
7. FUTURO TERAPIAS BIOLÓGICAS	55
CONCLUSIÓN.....	57
BIBLIOGRAFÍA.....	58

RESUMEN

El cáncer es una de las enfermedades más importantes a nivel mundial, tanto en incidencia como en mortalidad. La terapia antineoplásica por excelencia es la quimioterapia, basada en fármacos de acción inespecífica que los hacen presentar una elevada toxicidad y efectos secundarios.

Con el objetivo de solucionar estos problemas, se están desarrollando cada vez más una serie de tratamientos dirigidos diseñados para bloquear de forma específica el proceso tumoral. Así, las terapias biológicas representan una alternativa importante en el tratamiento contra el cáncer, con una elevada eficacia y un perfil de efectos secundarios en general mucho más tolerable.

En esta revisión bibliográfica se consigue dar una imagen general sobre el cáncer y se resumen los tipos de terapias biológicas para los cánceres más importantes (mecanismo, indicaciones, eficacia y seguridad), así como el futuro de éstas.

Si bien es cierto que existen numerosas moléculas biológicas aprobadas para el tratamiento del cáncer, muchas son todavía experimentales y aún queda mucho por conseguir. Sin embargo, las terapias biológicas representan la base de la investigación futura y suponen la alternativa más sólida y fiable de tratamiento de la patología.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, terapias biológicas, inmunoterapia, terapia dirigida, anticuerpo monoclonales, inhibidores tirosinquinasa, anti-EGFR, angiogénesis.

ABSTRACT

Cancer is one of the most important diseases worldwide, both incidence as prevalence. The main antineoplastic therapy is chemotherapy, which is based on the use of drugs with a mechanism of action nonspecific that causes high toxicity and side effects.

In order to solve these problems, a series of treatments targeted to specifically block tumor processes are being developed. Thus, biological therapies represent an important role in cancer treatment, with high efficacy and side effects profile, generally, much more tolerable.

In this review an overall picture of cancer is achieved and summarizes the types of biological therapies for the main cancers (mechanism of action, therapeutic indication, efficacy and safety) and the future of these therapies.

Although there are several biological molecules approved for the treatment of cancer, many of them are experimental and there is still much to achieve. However, biological therapies are the cornerstone for future research and represent the most solid and reliable alternative treatment of the disease.

KEY WORDS: Cancer, biological therapies, immunotherapy, targeted therapies, monoclonal antibody, tyrosine kinase inhibitor, anti-EGFR, angiogénesis.

INTRODUCCIÓN

1. QUÉ ES EL CÁNCER

El término cáncer se utiliza para denominar a un conjunto de enfermedades relacionadas, que implican la multiplicación y diseminación descontrolada de formas anormales de las propias células del cuerpo. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las reemplazan. Sin embargo, en el cáncer, este proceso ordenado está alterado de manera que, bien sea porque existe un número excesivo de receptores, porque éstos están inadecuadamente activados o porque la cascada de señalización se activa independientemente de la llegada del ligando, la señal de crecimiento mantiene a las células reproduciéndose continuamente, induciendo la formación de **tumores**^{1,2}.

Es importante destacar que existen tumores benignos que no se extienden a los tejidos cercanos y no los invaden. Al extirparse, generalmente no vuelven a crecer. Los tumores cancerosos sí son malignos, lo que significa que se pueden extender a los tejidos cercanos o invadirlos. Además, al crecer estos tumores, algunas células cancerosas pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema sanguíneo o linfático, originando metástasis y con ello nuevos tumores lejos del tumor original.

1.1. Papel del ciclo celular en el desarrollo de tumores.

Existen numerosas anormalidades cromosómicas y por consecuencia, genéticas que han sido asociadas a los tumores. La gran mayoría de estas alteraciones están relacionadas con genes y proteínas que forman parte de la maquinaria del ciclo celular (Figura 1).

Estos cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar tres tipos principales

de genes: proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN. Los **proto-oncogenes** se dedican al crecimiento y división celular normal. Sin embargo, cuando estos genes se alteran o son más activos de lo normal, ellos pueden convertirse en genes causantes de cáncer (u oncogenes), al permitir a las células que crezcan y sobrevivan cuando no deberían. Los **genes supresores de tumores** se dedican también a controlar el crecimiento y la división celular. Las células con alteraciones en los genes supresores de tumores pueden dividirse en una forma sin control. Los **genes reparadores del ADN** se dedican a arreglar un ADN dañado. Las células con mutaciones en estos genes tienden a formar mutaciones adicionales en otros genes. Juntas, estas mutaciones pueden causar que las células se hagan cancerosas³.

El ADN alterado, origen del proceso canceroso, puede heredarse de los padres; sin embargo, en un gran número de ocasiones estas mutaciones genéticas acontecen durante el transcurso de la vida del individuo. Asimismo, la exposición a ciertos factores ambientales considerados de riesgo (véase el tabaco o la radiación solar) pueden desencadenar la aparición de una enfermedad cancerígena².

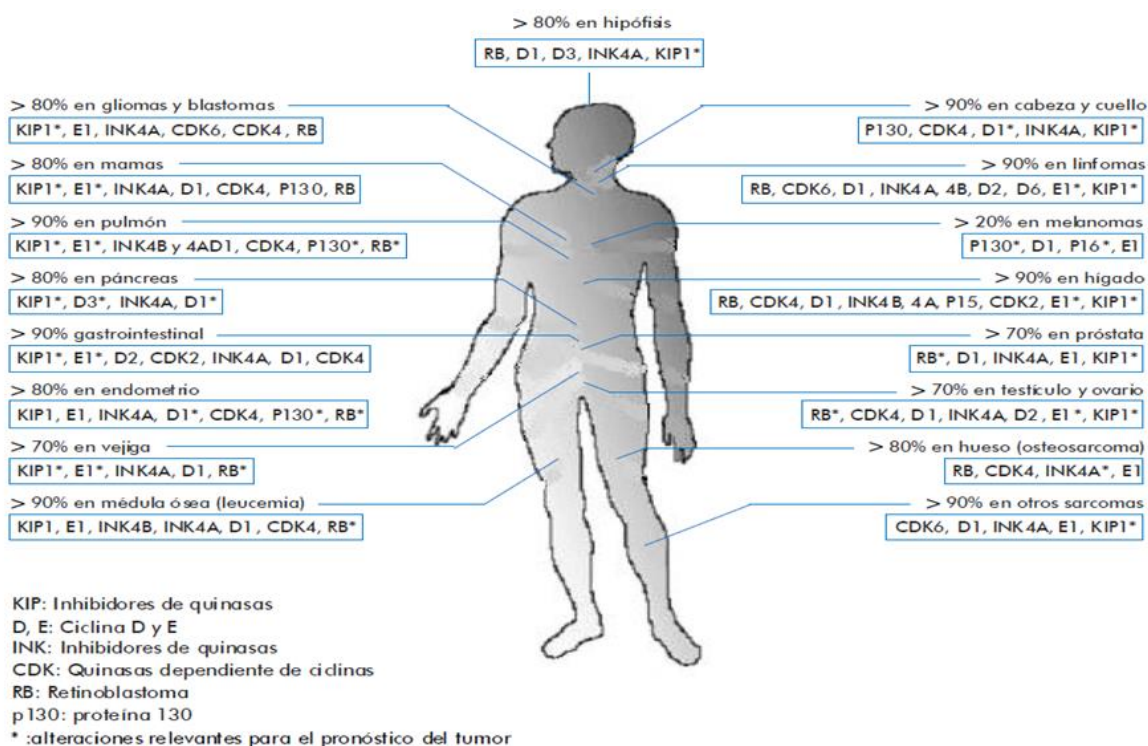


Figura 1. Principales alteraciones reguladores del ciclo celular en el cáncer humano¹²⁴.

2. TIPOS DE CÁNCER MÁS PREVALENTES EN EUROPA

Existen más de 100 tipos de cáncer, que podemos clasificarlos según distintas categorías: carcinomas, sarcomas, leucemias, mielomas, linfomas, melanomas y otros (TABLA 1).

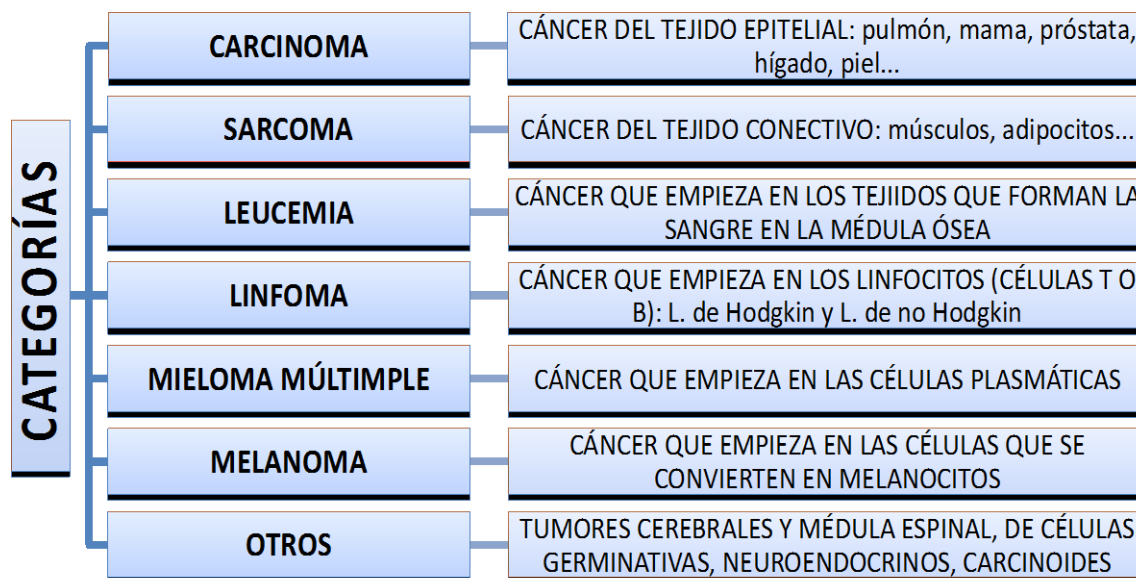


TABLA 1: Categorías principales de cáncer⁴.

El cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo; según los datos del 2012 proporcionados por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) en 2012 hubo unos 14 millones de nuevos casos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer. Se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años consecuencia del envejecimiento de la población y el incremento en la exposición a factores de riesgo⁴.

En 2012, los tipos de cáncer más importantes a nivel mundial en mortalidad y prevalencia fueron, en hombres, los de **pulmón**, de **próstata**, **colorrectal**, **estómago** e **hígado** y en mujeres los de **mama**, **colorrectal**, **pulmón**, **cuello** y **cuerpo uterino** en mujeres. En Europa, el cáncer de vejiga está entre los más importantes en hombres y en mujeres los datos se mantienen similares con respecto al nivel mundial^{5,6}. (Figura 2).

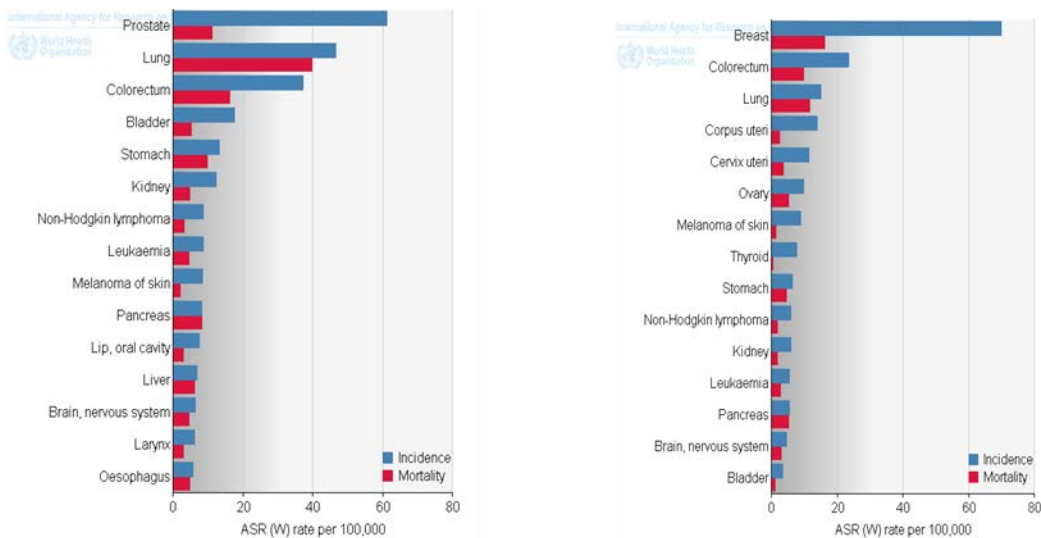


Figura 2. Datos 2012 de la incidencia y mortalidad de los distintos tipos de cáncer en Europa en hombres (izquierda) y mujeres (derecha)⁶.

3. TERAPIAS BIOLÓGICAS

Las terapias biológicas constituye una estrategia terapéutica innovadora en la lucha frente al cáncer así como en otras patologías como la artritis reumatoide o psoriasis, esclerosis sistémicas u otras enfermedades. Dichas terapias son las que utilizan organismos vivos, sustancias procedentes de ellos o moléculas sintetizadas en el laboratorio a partir de éstas. Su efecto radica en que implican al sistema inmune del organismo (directa o indirectamente), logrando estimular la respuesta inmunitaria, repararla o mejorarla. Asimismo, son capaces de contrarrestar los efectos secundarios derivados de otros tratamientos anticancerosos^{7,8}.

Dentro de las terapias biológicas para el cáncer se encuentran las vacunas o bacterias para estimular el sistema inmunitario del cuerpo para que actúe contra las células cancerosas. Estos tipos de terapia biológica, los cuales algunas veces se llaman colectivamente "**inmunoterapia**" no se apuntan directamente a las células cancerosas (citocinas). Otras terapias biológicas sí se apuntan directamente a células cancerosas. Las terapias biológicas que interfieren con moléculas específicas que participan en el crecimiento y evolución de tumores se llaman también "**terapias dirigidas**" (Anticuerpos monoclonales, inhibidores de protein quinasas, inhibidores de mTOR). (Figura 3)

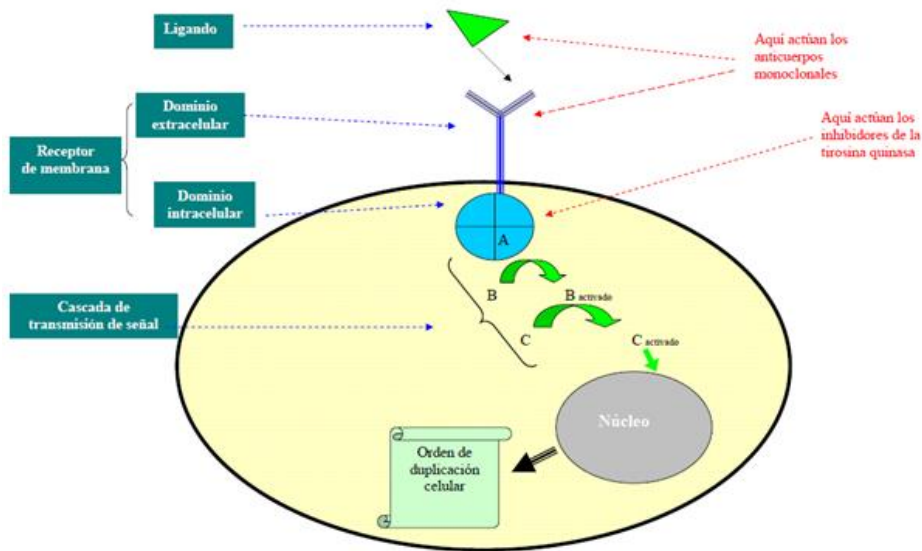


Figura 3: La célula y la transmisión de la señal de crecimiento y duplicación celular¹²⁵.

4. TIPOS DE TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER

Las terapias biológicas contra el cáncer pueden ser clasificadas en seis grandes grupos, según su origen^{7,9}:

1) ANTICUERPOS MONOCLONALES: Son anticuerpos homogéneos producidos por una célula híbrida, producto de la fusión de un clon de linfocitos B, de una sola y única célula madre y una célula plasmática tumoral. Es posible producir Anticuerpos Monoclonales que se unan específicamente con cualquier molécula con carácter antigénico.

Algunos anticuerpos monoclonales estimulan una reacción inmunitaria que destruye células cancerosas. De una forma semejante a los anticuerpos producidos naturalmente por los linfocitos B, estos anticuerpos monoclonales "recubren" la superficie de las células cancerosas, lo que desencadena su destrucción por el sistema inmunitario, como por ejemplo el **rituximab** y el **alemtuzumab**. Otro grupo de AcM estimula una reacción inmunitaria contra el cáncer al unirse a receptores en la superficie de células inmunitarias y al inhibir las señales que impiden a las células inmunitarias que ataquen los tejidos del mismo cuerpo, incluso las células cancerosas, como por ejemplo el **ipilimumab**. Un tercer grupo interfiere con la acción de las proteínas que son necesarias para el crecimiento tumoral como por ejemplo el **bevacizumab**, **cetuximab** y **trastuzumab**. Por último, otro grupo de AcM son los inmunoconjugados, que consisten de un anticuerpo adherido a

una sustancia que destruye células, como una toxina de plantas o de bacterias, un fármaco de quimioterapia o una molécula radiactiva, como son **90Y-ibritumomab tiuxetán** y la **ado-trastuzumab emtansina**.

2) INTERLEUCINAS: Son proteínas solubles de bajo peso molecular que ejecutan múltiples funciones importantes en la reacción inmunitaria normal del cuerpo, capacidad del sistema inmunitario para responder al cáncer, así como funciones relacionadas con el crecimiento celular, inmunidad, diferenciación tisular e inflamación. Un ejemplo importante sería la **aldesleucina**, interleucina-2 producida en el laboratorio, aprobada para el tratamiento del cáncer metastásico de riñón y melanoma metastásico.

Sin embargo, no es la única interleucina de interés, pues existen más moléculas que se creen útiles en el tratamiento oncológico gracias a su acción como modificadores biológicos de la respuesta inmune. Hablamos de la interleucina-1 (IL-1), producida por macrófagos. También la interleucina-3 (IL-3), molécula producida por un tipo de linfocito T, implicada en el aumento de las células sanguíneas que produce la médula ósea. Por último, de reciente interés igualmente, la interleucina-6 (IL-6), elaborada por linfocitos T, la cual permite que los linfocitos B elaboren más anticuerpos.

3) INTERFERONES: Son proteínas producidas naturalmente por el sistema inmunitario como respuesta a agentes externos, tales como virus y células cancerígenas. A destacar el **interferón- α** en el cáncer, ya que puede mejorar la reacción inmunitaria de un paciente a las células cancerosas al activar algunos glóbulos blancos de la sangre y también inhibir el crecimiento de células cancerosas o promover su muerte. El interferón- α ha sido aprobado para el tratamiento de melanoma, del sarcoma de Kaposi y de varios cánceres hematológicos.

4) FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS: Son aquellos que estimulan las células madre de la médula ósea para que se dividan y se conviertan en leucocitos, plaquetas y glóbulos rojos. La médula ósea es crítica para el sistema inmune del cuerpo, ya que es la fuente de donde provienen todas las células sanguíneas. Los fármacos para el tratamiento del cáncer pueden dañar esta capacidad productora de la médula, por lo que los pacientes que los reciben tienen mayor riesgo de contraer infecciones, de desarrollar anemia o sangrados. La estimulación del sistema inmune con estos CSF beneficia en gran manera a estos pacientes, utilizándolos tanto para prevenir como para tratar los efectos mencionados, permitiendo además la utilización de dosis mayores de fármacos sin aumentar el riesgo de infección o la necesidad de transfusión de productos sanguíneos, al combinarlos con los esquemas de quimioterapia más agresivos. Los más utilizados son el G-CSF

(**Filgastrim**) y el GM-CSF (**Sargramostim**), la Eritropoyetina y la Interleucina-11 (**Oprelvekin**).

5) VACUNAS¹⁰: Las vacunas antitumorales han supuesto un importante reto farmacológico a lo largo de la historia debido a la dificultad en el aislamiento de antígenos tumorales específicos con suficiente capacidad para estimular el sistema inmune y que sean reconocidos como extraños.

Estas vacunas empleadas actúan como modificadores de la respuesta biológica, estimulando o reconstituyendo la capacidad del sistema inmunitario. Podemos dividir estas vacunas en dos grupos:

A) Vacunas profilácticas: Su objetivo principal es impedir la aparición de la patología en personas sanas. Se centran, sobre todo, en patógenos infecciosos que contribuyen a la aparición de cáncer y su mecanismo de acción se centra en los antígenos que presentan dichos patógenos y que el sistema inmune reconoce con facilidad. Actualmente hay aprobadas dos vacunas por European Medicines Agency (EMA) y Food and Drugs Administration (FDA) (**Gardasil® y Cervarix®**) frente a los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano (VPH), responsable del 70% de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial. Por otro lado, la FDA también ha aprobado una vacuna frente al virus de la hepatitis B (VHB), potencial responsable del cáncer de hígado.

B) Vacunas terapéuticas: Se basan en un refuerzo del sistema inmune del paciente para hacer frente a un cáncer ya existente. El diseño de estas vacunas presenta algunas complicaciones: la primera es que las células cancerosas incorporan antígenos normales del individuo además de los antígenos específicos del cáncer; la segunda de ellas es que las modificaciones genéticas pueden ocasionar que las células cancerosas pierdan esos antígenos específicos; en último lugar, algunas células cancerosas pueden desencadenar una señalización química que suprima la respuesta inmune contra dicho cáncer en los linfocitos T citotóxicos.

Así pues, estas vacunas deben, por un lado estimular respuestas inmunes específicas contra la diana correcta, y ser lo suficientemente potentes para superar la protección que suelen desarrollar las células cancerosas como protección del sistema inmune. En el año 2010, la FDA aprobó la vacuna **sipuleucel-T** (Células mononucleares autólogas de sangre periférica activadas con PAP-GMCSF) en el tratamiento del cáncer metastásico de próstata en un grupo determinado de pacientes (ver apartado ·Cancer de próstata).

5. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE ESTE TIPO DE FÁRMACOS

Las Terapias Biológicas tienen la ventaja principal de ser tratamientos dirigidos y tener una mayor selectividad por las células tumorales respecto al resto de células del organismo, lo que deriva en menores efectos secundarios que, por ejemplo, la quimioterapia. De un modo más extenso, podemos decir que estos nuevos fármacos tienen las siguientes **VENTAJAS**⁹:

-Permiten detener, controlar o suprimir los procesos que permitan el avance de determinadas patologías.

-Refuerzan el poder destructor del sistema inmune e impiden la diseminación de las células neoplásicas y precancerosas.

-Modifican el curso de la enfermedad y permiten obtener un mayor sinergismo con las terapias convencionales.

Respecto a las **INVCONVENIENTES**⁸, la principal es que aunque bloqueemos un mecanismo de crecimiento de las células tumorales es, en general, cuestión de tiempo que la célula encuentre una vía alternativa para crecer independientemente de ese mecanismo boqueado. Además, a pesar de una mayor selectividad, los efectos secundarios asociados siguen estando presentes. De manera general, como efectos secundarios se encuentran el dolor, la inflamación, la irritación, lo enrojecido de la piel, la comezón y la erupción en el sitio de la infusión o de la inyección. Otros menos comunes pero más graves tienden a ser más específicos a un tipo o a unos pocos tipos de terapia biológica. Por ejemplo, las terapias diseñadas para iniciar una reacción inmunitaria contra el cáncer pueden causar un conjunto de síntomas como de gripe, incluso fiebre, escalofríos, debilidad, mareos, náuseas o vómitos, dolor de músculos o de articulaciones, fatiga, dolor de cabeza, problemas ocasionales para respirar, y presión arterial baja o alta. Las terapias biológicas que provocan una reacción del sistema inmunitario causan también un riesgo de reacciones de hipersensibilidad (alergias) graves o hasta fatales.

Por último es importante mencionar que un inconveniente que limita bastante su utilización es el elevado coste. Esto provoca que se someta a debate la integración de terapias biológicas ya autorizadas en protocolos clínicos de tratamientos anticancerosos, valorando continuamente la relación entre aquello que el paciente necesita para su beneficio y la disponibilidad de recursos económicos de las instituciones responsables.

OBJETIVOS

Objetivo principal: realizar una revisión sobre el papel de los tratamientos biológicos en el abordaje terapéutico del cáncer.

Objetivos específicos:

- Proporcionar una visión general sobre el cáncer y el papel de las terapias biológicas para su tratamiento.
- Describir algunos de los cánceres más importantes y el desarrollo y disponibilidad de los fármacos biológicos que se utilizan en la actualidad para cada uno de ellos.
- Aclarar los pasos futuros en la investigación de nuevas terapias biológicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática se ha realizado una búsqueda bibliográfica desde octubre hasta diciembre de 2015 en bases de datos generales como Pubmed, Elsevier, Dialnet o Cochrane así como libros y artículos de la biblioteca virtual de la Universidad Complutense de Madrid o Google académico.

Se elaboraron estrategias de búsqueda concretas, utilizando combinaciones específicas para las bases de datos, de descriptores y de términos libres para suplir las posibles deficiencias en la indexación de los artículos. Los términos principalmente utilizados fueron “cancer”, “biological therapy”, “breast cancer”, “colorectal cancer”, “lung cancer”, “prostate cancer”, “gastric cancer”, “chronic myeloid leukemia”, “treatment”, “monoclonal antibody” y “tumor targets”, entre otras.

Los artículos se seleccionaron atendiendo a su año de publicación (limitando los estudios publicados a partir del año 2003 hasta la actualidad), el idioma, inglés o español, y a su índice de impacto. Otros criterios de inclusión fueron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos experimentales in vitro, ensayos clínicos en pacientes adultos con cáncer y estudios que valoren la mortalidad, morbilidad o la calidad de vida en términos de supervivencia, recurrencias y toxicidad tras el tratamiento con fármacos biológicos.

Todo este proceso se completó mediante una búsqueda de informes de sociedades científicas y organizaciones oficiales como el Instituto Nacional del Cáncer, la Sociedad Americana

del Cáncer, la Agencia Europea del Medicamento, el Ministerio de Sanidad en España, la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Española de Oncología Médica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. CÁNCER DE MAMA

1.1. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de mama es aquel que comienza en los tejidos mamarios. El tipo más común de cáncer de mama es el carcinoma ductal (in situ o invasivo), que empieza en las células de los conductos que llevan leche desde la mama hasta el pezón. Sin embargo, el cáncer de mama también puede empezar en las células de los lobulillos (producen leche) y, más raramente, en otros tejidos de la mama.

El cáncer de mama es el mayor en importancia en cuanto a mortalidad y prevalencia entre las mujeres de los países desarrollados¹¹. Es más frecuente en la mujer, siendo el factor de riesgo más importante junto con la edad. Las mujeres presentan 100 veces más probabilidades de desarrollar un cáncer de mama que los hombres, de manera que una de cada diez mujeres sufrirá un cáncer de mama a lo largo de su vida¹².

El aumento del cáncer de mama en los últimos años está directamente relacionado con el aumento en el número de factores de riesgo. Uno de los **factores de riesgo** más importantes son los cambios en los patrones reproductivos: primer embarazo tardío (a partir de los 30), primera menstruación a una edad temprana (antes de los 12) y llegada de la menopausia tardía (después de los 55) ejercen un impacto importante en la incidencia del cáncer de mama. Otros factores de riesgo son la obesidad, una dieta hipercalórica, la falta de ejercicio físico, la utilización de anticonceptivos orales, el tratamiento hormonal sustitutivo, el consumo de tabaco y alcohol, el tratamiento con radioterapia sobre la mama, las enfermedades benignas de la mama y por supuesto los antecedentes familiares (mutaciones en los genes BRCA1, BRCA2 y p53)¹³.

1.1.1. Estadiaje del cáncer de mama

El sistema más comúnmente usado por profesionales para describir las etapas del cáncer de mama es el sistema de estadiaje TNM elaborado por el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC)

y Union for International Cancer Control (UICC). Se basa en la extensión del tumor (T), el grado de propagación hacia los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis (M)¹⁴.

TUMOR PRIMARIO	Tx: tumor primario no puede ser evaluado
	T0: no hay evidencia de tumor primario
	Tis: carcinoma in situ
	T1-4: tamaño y/o alcance del tumor primario
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	Nx: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
	N0: no hay metástasis ganglionar linfática regional
	N1-N3: metástasis de los ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión)
METÁSTASIS	Mx: metástasis a distancia no puede ser evaluada
	M0: no hay metástasis a distancia
	M1: metástasis a distancia

Tabla 1: Estadificación del cáncer según el sistema TNM¹⁵

Según su histología y estadio, el cáncer de mama puede dividirse en: **A) Carcinoma in situ o Tis:** Intraductal (carcinoma ductal DCIS, neoplasia lobular LCIS) y enfermedad de Paget. Etapa preinvasiva o estadio 0; **B) Carcinoma invasivo:** ductal, inflamatorio, medular, mucinoso, papilar, tubular, lobulillar. Etapa inicial (estadios I, IIA y IIB), avanzada (estadio IIB) y localmente avanzada (IIIA, IIIB, IIIC y IV).

De forma general, los tumores de mama de estadio I son pequeños, localizados y operables. En el estadio II y III se incluyen tumores invasivos operables, localmente avanzados y/o con afectación de los ganglios linfáticos regionales y/o afectación de la piel y pared torácica, y en el estadio IV se encuentran los tumores metastásicos, inoperables en la mayoría de los casos¹⁵.

1.1.2. Clasificación molecular

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que se clasifica en base al estadio clínico, la morfología celular y el análisis inmunohistoquímico. Sin embargo, es necesario factores pronósticos más precisos que ayuden en la decisión terapéutica. Gracias a los avances tecnológicos en la técnica de microarrays de cADN, es posible conocer el perfil molecular del cáncer de mama, si bien es cierto que todavía queda mucho por descubrir.

El grupo de investigación de Perou y cols¹⁶ y Sorlie y cols¹⁷ fueron los primeros en clasificar el cáncer de mama en subtipos basados en perfiles de expresión génica¹⁶. Esta clasificación, en continuo desarrollo y validada por grupos independientes se basa en el análisis de grupos de tumores según sus características biológicas, sin tener en cuenta sus variables clínicas o pronósticas. Así, en función de los perfiles de expresión génica utilizando marcadores biológicos, incluyendo la presencia o ausencia de los receptores de estrógeno (ER+ / ER-), receptores de progesterona (PR+ / PR-) y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico (HER2+ / HER2-) podremos clasificarlos en distintos subtipos¹⁸:

• **Luminal A (LA).** Alrededor del 40% de los cánceres de mama son luminal A, por lo que es el subtipo de cáncer de mama más común. Estos tumores tienden a ser ER+ y / o PR+ y HER2-, de crecimiento lento y menos agresivos que otros subtipos. Tumores luminal A se asocian con un pronóstico más favorable a corto plazo, aunque la supervivencia a largo plazo es similar o incluso menor que otros subtipos. Se tratan con HORMONOTERAPIA.

Luminal B (LB). Aproximadamente el 10-20% de los cánceres de mama son tumores luminales B. Al igual que el anterior, la mayoría de los tumores luminal B son ER+ y/o PR+, pero se distinguen por la expresión de HER2 y altos niveles de genes de proliferación. Se tratan con BEVACIZUMAB en combinación con paclitaxel.

• **HER2 enriquecido.** Alrededor del 25% de los cánceres de mama se caracterizan por un exceso de HER2 y por una ausencia de receptores hormonales. Estos cánceres tienden a crecer y propagarse más agresivamente que otros subtipos y se asocian con un peor pronóstico a corto plazo en comparación con un cáncer ER+. Se trata con TRASTUZUMAB, TRASTUZUMAB EMSATINA Y LAPATINIB.

• **Tipo basal.** Alrededor del 10-20% de los cánceres de mama son de este tipo y la mayoría de los cánceres de mama basal se les conoce como "triple negativo" porque son ER-, PR-, y HER2-. Este subtipo es más común en las mujeres afroamericanas, las mujeres premenopáusicas y las personas con mutaciones BRCA1 (metilación). Tiene un peor pronóstico a corto plazo porque no existen terapias específicas para estos tumores. En estudio un posible tratamiento con CETUXIMAB.

1.2. TRATAMIENTOS GENERALES

El cáncer de mama se trata según su estadificación anatómica (TNM) y sus características histológicas (tipo histológico, grado de diferenciación y expresión de receptores hormonales y HER2), así como su clasificación molecular¹⁴:

A) Tratamiento adyuvante:

Puede aplicarse en:

-Afectación locorregional: Se trata con cirugía en los estadios I,II y IIIA y/o con radioterapia

-Enfermedad sistémica: El tratamiento adyuvante sistémico consiste en hormonoterapia en pacientes con tumores que expresen receptores de estrógenos y/o progesterona, quimioterapia según sean pacientes con ganglios negativos o positivos o tratamientos biológicos.

B) Tratamiento neoadyuvante:

Es aquella quimioterapia administrada antes de cualquier tratamiento local, ya sea cirugía o radioterapia. Puede aplicarse en:

-Aquellos tumores considerados inoperables al diagnóstico.

-Aquellos tumores que no se permite la cirugía conservadora de inicio y tras la quimioterapia neoadyuvante existe la posibilidad de realizar un tratamiento conservador.

-Evaluación de nuevos fármacos y nuevos esquemas de tratamientos.

1.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS

1.3.1. Fármacos contra HER2

La familia de receptores tirosinquinasa HER (o ErbB) está compuesta por cuatro miembros: HER1 (EGFR o receptor de factor de crecimiento epidérmico propiamente dicho), HER2 (ErbB-2), HER3 (ErbB-3) y HER4 (ErbB-4).

El gen Her2-neu (ErbB-2) codifica para una proteína denominada p185 relacionada con las funciones de crecimiento que se expresa en las células epiteliales. Tiene tres dominios: uno citoplasmático con reactividad tirosinquinasa, un dominio transmembrana y un dominio extracelular. En células normales se expresan dos copias del gen Her2-neu, mientras que en las células tumorales se produce una amplificación del gen, con aumento del número de copias, aumento en la transcripción del RNA mensajero y aumento en la codificación de proteínas. La sobreexpresión del Her2-neu se asocia al 25-30% de los cánceres de mama y que suelen ser de crecimiento más rápido, más agresivos y con mayor probabilidad de recaídas post-tratamiento y muerte¹⁹. (Figura 4)

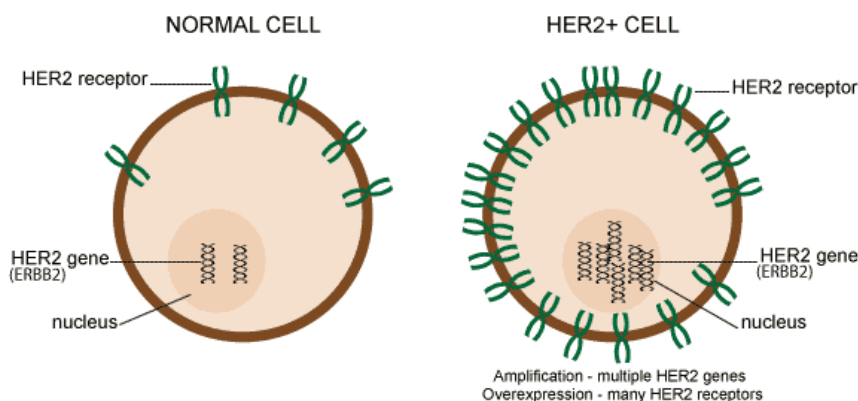


Figura 4. Diferencia en el número de receptores HER2 entre una célula cancerígena HER-y célula HER2+¹²⁶.

1.3.1.1. Trastuzumab (HERCEPTIN®)

Trastuzumab, aprobado en 1998 para uso clínico, es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa contra el receptor de membrana HER2 uniéndose al subdominio IV.

-MECANISMO DE ACCIÓN: Los mecanismos por los que actúa trastuzumab no son aún del todo conocidos: A) En células que sobreexpresan HER2, disminuye la expresión acelerando la endocitosis del receptor, así como su degradación e inhibe la progresión del ciclo celular mediante la formación de complejos de p27^{kip1}/Cdk2. B) Induce la citotoxicidad mediada por las células dependientes de anticuerpos en contra de las células tumorales que expresan HER2 en modelos animales; este proceso está regulado por los receptores de anticuerpos FcγRIII y FcγRIIb en células mieloides²⁰. C) Otros mecanismos adicionales que se han propuesto para trastuzumab son la supresión de la angiogénesis y la metástasis¹⁹. Un mecanismo sí demostrado es el del estudio Miguel Molina y cols¹⁹, en el que se demuestra que trastuzumab tiene un efecto inhibitorio directo sobre HER2 al bloquear el sitio de escisión del receptor, actuando probablemente por impedimento estérico; además es capaz de bloquear al APMA (4-aminofenilmercurio acetato), metaloproteína activadora del HER2, y con ello la formación de p95, fragmento de membrana HER2 presente y fosforilado en algunos tumores de mama.

-INDICACIONES: Este fármaco está indicado para cáncer de mama, cáncer de mama metastásico HER2 positivo en adultos, en monoterapia o en combinación con paclitaxel, docetaxel o un inhibidor de aromatasa, así como para cáncer de mama precoz en combinación con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante (paclitaxel, docetaxel, carboplatino...)²¹.

-EFICACIA: Existen una alta cantidad de estudios clínicos de fase I, II y III que demuestran la actividad antitumoral del trastuzumab sólo y asociado a tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia, en el tratamiento del cáncer de mama tanto en estadios precoces (como terapia adyuvante o neoadyuvante), como en la enfermedad avanzada en líneas precoces y avanzadas de tratamiento.

-SEGURIDAD: De forma general, los estudios demuestran que trastuzumab es un tratamiento bien tolerado. Los efectos secundarios más comunes están ligados a la administración parenteral (disnea, hipotensión, broncoespasmo, disminución de la saturación de oxígeno y dificultad respiratoria), en general fácil de manejar y normalmente asociados sólo al primer tratamiento. Sin embargo, los pacientes tratados con trastuzumab tienen un riesgo mayor de desarrollar Insuficiencia Cardíaca Crónica (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática, especialmente en pacientes con indicación de antraciclinas y

aquellos que presentan factores de riesgo de fallo cardiaco. Trastuzumab también puede causar afecciones pulmonares severas como disnea, infiltración pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico o síndrome de estrés respiratorio, sobre todo en pacientes con enfermedades pulmonares o con tumor extendido a los pulmones (Roche 2001)^{21,22}.

1.3.1.2. Trastuzumab emtansina (KADCYLA®)

Trastuzumab emtansina T es el primer conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) desarrollado específicamente para el tratamiento de cáncer de mama HER2+, formado por el anticuerpo monoclonal **trastuzumab** y el agente citotóxico **DM1**.

-MECANISMO DE ACCIÓN: Trastuzumab emtansina se une de forma selectiva al subdominio IV del receptor HER2- gracias a la acción del trastuzumab. Una vez entra en la célula, se degrada y libera al DM1, un citotóxico derivado de la Maytansina. Este fármaco liberado permanece unido covalentemente a una lisina y está cargado positivamente, lo cual le impide diseminarse a las células normales, aumentando su seguridad. DM1 es capaz de inhibir la formación del microtúbulo mediante la unión estable no reductora tioéter, impidiendo así la división y proliferación de las células cancerosas²³. (Figura 5)

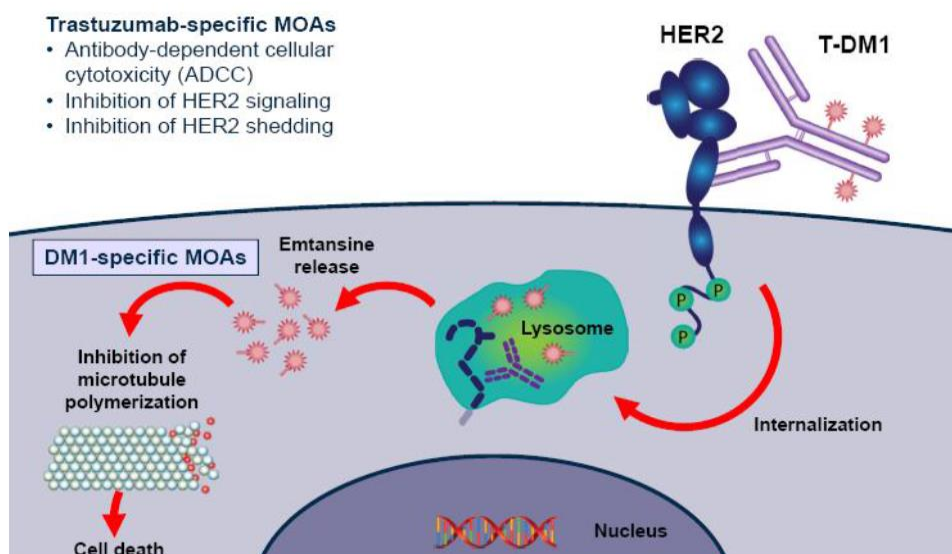


Figura 5. Mecanismos de acción dual de T-DM1: trastuzumab y DM1²⁵.

-INDICACIONES: Como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irreseccable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los requisitos siguientes: A) haber recibido tratamiento previo para la enfermedad

localmente avanzada o metastásica, B) haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación²⁴.

-EFICACIA: Existen tres estudios principales que demuestran que trastuzumab emtansina disminuye el riesgo de progresión y muerte en pacientes con cáncer de mama y aumenta la supervivencia global. Estos estudios son el ensayo pivotal TDM4370g/BO21977 (EMILIA) de fase III, estudio aleatorizado, abierto e internacional que comparó T-DM1 con la combinación de lapatinib/capecitabina, y los ensayos de fase II TDM4258g y TDM4374g, con el mismo esquema que el ensayo pivotal^{24,25}.

-SEGURIDAD: Los datos de seguridad se fundamentan en la toxicidad publicada en diferentes ensayos clínicos. En general y según datos del estudio pivotal, fue mejor tolerado que la combinación de lapatinib/capecitabina. La toxicidad más frecuente con T-DM1($\geq 25\%$) fue trombocitopenia, astenia, hipertransaminasemia, cefalea, mialgias, náuseas y estreñimiento. La mayoría de la toxicidad informada no fue severa (grados 1 ó 2). La toxicidad severa (grados 3-4) comunicada más frecuente ($>2\%$) fue astenia, mialgias, trombocitopenia, hipopotasemia, hipertransaminasemia, anemia y neutropenia. Los efectos adversos serios han sido muy poco frecuentes. Dentro de ellos los más comunes fueron: fiebre, trombocitopenia, diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, disnea y neumonitis²⁶.

1.3.1.3. Otros

- **Lapatinib (Tyverb®):** Fármaco inhibidor de la actividad tirosinquinasa presente en el dominio citoplasmático de Her-1(EGFR) y Her-2, ya que se une reversiblemente al sitio del ATP y bloquea así la fosforilación y activación, impidiendo la señalización posterior. Está indicado en terapia de combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico, y menos frecuente en combinación con trastuzumab o inhibidores de la aromatasa. Las reacciones adversas más frecuentes ($>25\%$) son acontecimientos gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos), erupción, la eritrodisestesia palmar-plantar y fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida y prolongación del intervalo QT^{27,28}. (Figura 6)

- **Pertuzumab (Perjeta®):** Anticuerpo monoclonal IgG anti Her-2, que actúa fundamentalmente evitando la formación de heterodímeros dependientes de ligando HER2 (subdominio II)/HER1, HER3 y HER4. Está indicado, en combinación con trastuzumab y docetaxel, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente recidivante irresecable o

metastásico. Las reacciones adversas más frecuentes son reacciones a la perfusión, disfunción ventricular izquierda, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis, neutropenia febril y diarrea^{29,30}.

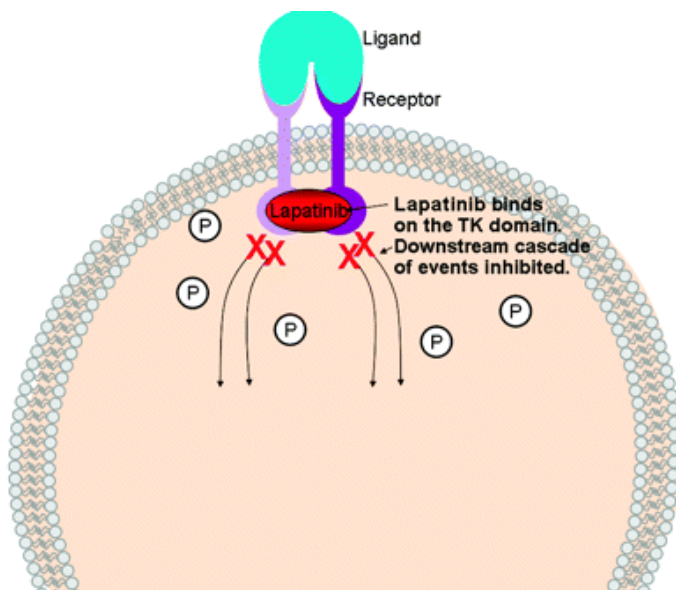


Figura 6. Mecanismo inhibitorio de tirosinquinasa de lapatinib¹²⁷.

1.3.2. Fármacos antiangiogénicos

La angiogénesis desempeña un papel importante en el crecimiento y la diseminación del cáncer, ya que las células cancerosas necesitan un suministro de sangre para crecer en tamaño gracias al oxígeno y nutrientes que le aporta y así poder diseminarse a otras zonas del cuerpo. Este proceso requiere que se unan moléculas de señalización, tal como el factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor, VEGF) a los receptores en la superficie de células endoteliales, y así iniciar señales dentro de estas células que promuevan el crecimiento y la supervivencia de vasos sanguíneos nuevos. Los inhibidores de la angiogénesis interfieren con varios pasos en este proceso.

1.3.2.1. Bevacizumab (AVASTIN®)

Anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ya que se une con elevada afinidad a todas las isoformas del VEGF y bloquea la unión de éste a sus receptores biológicos VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 KDR presentes a la superficie de las células endoteliales vasculares. Así inhibe la neovascularización tumoral y el crecimiento del tumor. Está indicado en combinación con paclitaxel para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico o en combinación con capecitabina para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico. Las reacciones

adversas graves son perforaciones gastrointestinales, hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, tromboembolismo arterial. Otras reacciones comunes son la hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal³¹.

1.3.3. Fármacos inhibidores de Mtorr

Los inhibidores de la aromatasa son los fármacos de primera línea utilizados en el cáncer de mama con receptor hormonal positivo. Sin embargo, no todos los pacientes responden a este tipo de terapia. Uno de los mecanismos de resistencia a la terapia endocrina está asociado a la activación de la vía de señalización intracelular de la diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR), serina-treonina quinasa que desempeña una función central en la regulación del crecimiento, la proliferación y la vida celular, lo que ha supuesto el objetivo de nuevas estrategias terapéuticas³².

1.3.3.1. Everolimus (AFINITOR®)

Molécula derivada del sirolimus que inhibe de forma selectiva a mTor, y más específicamente al complejo de transducción de señales mTOR-Raptor (mTORC1).

-MECANISMO DE ACCIÓN: Everolimus ejerce su actividad a través del receptor intracelular FKBP12 con el que interactúa con elevada afinidad, formando un complejo que se fija a mTORC1 e inhibe su capacidad transductora de señales de manera eficaz. Esto provoca el bloqueo de los reguladores de la traducción de proteínas S6K1 (quinasa 1 de la proteína ribosómica S6) y 4E-BP (proteína de fijación al factor de elongación 4E en los eucariontes), lo que interfiere en la traducción de los ARNm codificadores de proteínas, esenciales para la regulación del ciclo celular, la glucólisis y la adaptación a condiciones de baja concentración de oxígeno (hipoxia). Ello inhibe el crecimiento del tumor y la expresión de factores que se inducen en condiciones de hipoxia, lo que reduce la expresión de otros factores implicados en la potenciación de procesos angiogénicos tumorales (como el factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF)³³.

-INDICACIONES: Está indicado para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, con receptor hormonal positivo, HER2/neu negativo, en combinación con exemestano, en mujeres postmenopáusicas que no tengan una enfermedad visceral sintomática, después de recurrencia o progresión a un inhibidor de la aromatasa no esteroideo.

-EFICACIA: El estudio BOLERO-2 (estudio CRAD001Y2301) de fase III, aleatorizado, multicéntrico que comparó everolimus y exemestano versus exemestano y placebo demostró una mayor eficacia con everolimus en cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP), la supervivencia global (SG), tasa de respuesta objetiva y seguridad^{32,34}.

-SEGURIDAD: Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 1/10$) determinadas en nueve ensayos clínicos fueron (en orden decreciente): estomatitis, erupción, fatiga, diarrea, infecciones, náusea, disminución del apetito, anemia, disgeusia, neumonitis, hiperglucemia, disminución de peso, prurito, astenia, edema periférico, hipercolesterolemia, epistaxis y cefalea. Las reacciones adversas de Grado 3-4 más frecuentes fueron estomatitis, anemia, hiperglucemia, fatiga, infecciones, neumonitis, diarrea, astenia, trombocitopenia, neutropenia, disnea, linfopenia, proteinuria, hemorragia, hipofosfatemia, erupción, hipertensión, aumento de aspartato aminotransferasa (AST), aumento de alanino aminotransferasa (ALT) y neumonía³⁴.

1.3.4. Fármacos contra factor de crecimiento EGFR

3.4.1. Cetuximab (ERBITUX®)

Anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Se une al EFGR y bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. El estudio de fase II TBCRC 001 randomizado lo señala como posible tratamiento, en combinación con otros quimioterápicos, en el abordaje terapéutico del cáncer de mama triple negativo en estadio IV, el único tipo para el cual el abordaje terapéutico es más complicado; sin embargo, todavía no está aprobada su indicación en el cáncer de mama³⁵.

2. CÁNCER DE PRÓSTATA

2.1. ASPECTOS GENERALES

La aparición y crecimiento de células cancerosas en los tejidos de la próstata es lo que se conoce como cáncer de próstata. En el 99% de los casos dicha patología se desarrolla en células glandulares, denominándose **adenocarcinoma**.

A nivel global, se trata del segundo cáncer más diagnosticado en el sexo masculino. No obstante, la mortalidad asociada a esta enfermedad es baja si se relaciona con la incidencia de la misma (en comparación a otro tipo de tumores). En términos estadísticos, la tasa de supervivencia a los 5 años en aquellos individuos cuyo tumor se encuentra localizado es cercana al 100%. Sin embargo, para aquellos con enfermedad avanzada la tasa de supervivencia a los 5 años es tan sólo de un 30%^{36,37}.

Hay una serie de **factores que influyen** en el riesgo de padecer la enfermedad algunos de los cuales son intrínsecos al individuo, como son la raza negra, la edad (mayores de 65 años) o los

antecedentes familiares (10%). Sin embargo, la gran mayoría de los tumores son consecuencia de mutaciones genéticas esporádicas aparecidas después del nacimiento.

Asimismo, el inicio y progresión del tumor están influenciados, en la mayoría de los casos, por hormonas andrógenas (fundamentalmente testosterona). Se ha comprobado que dichos tumores disminuyen o desaparecen al hacerlo los niveles de esta hormona. En último lugar, hay evidencias de que una dieta rica en grasas podría incrementar el riesgo de desarrollar la enfermedad^{38,39}.

2.2. TRATAMIENTOS GENERALES

La elección del tratamiento que seguirá el paciente está condicionado por una serie de factores, cuya mayor relevancia la tiene el estadio de la patología. El sistema más utilizado para determinarlo es el **TNM**. De esta manera, los estadios del cáncer de próstata se numeran del I al IV, correspondiendo el primero al de menor gravedad (la enfermedad no es palpable ni visible por métodos diagnósticos) y el último al de mayor riesgo vital (el tumor se ha diseminado a ganglios linfáticos u otros órganos del cuerpo)⁴⁰.

Otros aspectos a valorar son la edad del paciente, si el cáncer es recidivante o no, el estado de salud general del individuo, los posibles efectos secundarios previstos del tratamiento, los niveles de PSA (antígeno prostático específico) y las preferencias que el paciente pueda tener. La consideración de todos los factores marca la “ruta” terapéutica a seguir, siendo las opciones preferentes la observación y vigilancia activa, el tratamiento quirúrgico, la radioterapia y la hormonoterapia. Así, los tratamientos para el cáncer de próstata son:

A) Vigilancia activa

Puede representar la alternativa para aquellos pacientes con tumores localizados en una pequeña zona de la próstata y de los que se espera un crecimiento y desarrollo lento asintomático. Asimismo, también se sigue este método en pacientes con problemas graves de salud o de edad avanzada. Este sistema consiste en un seguimiento y monitorización del paciente mediante la realización de análisis de sangre (para determinar niveles de PSA), exámenes de tacto rectal y biopsias en intervalos regulares de tiempo, a fin de controlar el avance del cáncer.

B) Prostactomía radical

Se trata de una intervención quirúrgica para extirpar la glándula prostática, los tejidos periglandulares, las vesículas seminales y, en algunas ocasiones, los ganglios linfáticos pélvicos. Su objetivo es la curación de la enfermedad, considerándose por tanto un tratamiento definitivo. Se

emplea principalmente en aquellos tumores localizados que no se han propagado fuera de la glándula prostática, mostrando una eficacia y unos resultados de supervivencia análogos a la radioterapia. Los potenciales candidatos son pacientes jóvenes, con pequeño volumen tumoral, un buen estado de salud y una expectativa de vida larga.

C) Radioterapia

Consiste en el empleo de rayos de alta energía (como los rayos X) para la eliminación de las células cancerosas. La radiación puede provenir del exterior del cuerpo del paciente (**radioterapia externa**), o bien, de materiales radiactivos colocados en el interior de la próstata (**braquiterapia**). Tiene la ventaja de ser un procedimiento no invasivo, con lo que se evitan los riesgos quirúrgicos. Generalmente, se considera el tratamiento de elección para aquellos pacientes con cáncer de próstata localizado y que, por razón de edad, estado de salud o enfermedades concomitantes no pueden someterse a una prostactetomía. Asimismo, es útil para el control del tumor y la mejora de la calidad de vida en pacientes cuyo cáncer está localmente avanzado^{39,41}.

D) Quimioterapia

Es el empleo de fármacos antineoplásicos con el objetivo de disminuir el crecimiento del cáncer y mitigar los síntomas. Pese a ser una de las modalidades terapéuticas más empleadas en el tratamiento del cáncer, en los tumores de próstata su importancia no es tan reseñable y no resulta un tratamiento convencional para la enfermedad en edad temprana. Su uso queda restringido para aquellos tumores que se han propagado fuera de la glándula prostática (metástasis) y en los que la terapia hormonal ya no es eficaz. Los medicamentos más frecuentes son el **docetaxel** y **cabazitaxel**⁴⁰.

E) Hormonoterapia^{40,42}

Se trata de un tipo de **terapia dirigida**, basado en la disminución de andrógenos en el organismo mediante la reducción de su producción por parte de los testículos y el bloqueo de su acción en el cuerpo. Dichas hormonas actúan sobre la próstata estimulando la proliferación de las células cancerosas, con lo que su supresión inhibe este efecto. Es el tratamiento de elección en aquellos pacientes que no pueden someterse a radioterapia o prostactetomía, la enfermedad está muy diseminada, o bien, sufren recaídas tras haberse sometido a los tratamientos convencionales. Asimismo, puede emplearse como tratamiento adyuvante en pacientes con alto riesgo de cáncer recidivante y antes de la radioterapia para mejorar la eficacia de ésta.

La supresión androgénica se puede lograr a través de la extirpación quirúrgica de los testículos (orquiectomía) o mediante el uso de diversos fármacos. El tratamiento con medicamentos tiene la

ventaja de ser reversible, de manera que si aparecen efectos secundarios se puede suspender, volviendo a una situación hormonal igual a la existente antes del tratamiento. Los fármacos empleados se clasifican en las siguientes **categorías**:

- **Análogos de la LHRH (hormona luliberina):** Son proteínas sintéticas, estructuralmente semejantes a la luliberina, y que se unen al receptor de esta hormona en la glándula hipófisis. Su acción consiste en reducir la secreción de una hormona denominada lutropina, la cual estimula la producción de testosterona por parte de los testículos. La presencia constante de altas concentraciones de estos fármacos causa que la hipófisis deje de producir lutropina, tras una primera etapa de exacerbación (fenómeno *flare*). Los medicamentos con este mecanismo de acción son el **Leuprolide, la Triptorelina, la Buserelina y la Goserelina**.

- **Antagonistas de la LHRH:** Son péptidos sintéticos con potente actividad antagonista frente al receptor de la hormona luliberina, inhibiendo la producción de andrógenos. Su acción reduce de manera más rápida los niveles de testosterona y no causa la exacerbación del tumor. En este grupo de medicamentos se encuentran: **ganirelix, cetorelix, abarelix y degarelix**⁴³.

- **Antiandrógenos:** Para que los andrógenos puedan ejercer su función se deben unir a una proteína de la célula llamada receptor de andrógeno. Estos medicamentos compiten con los andrógenos impidiendo su unión al receptor mencionado.

Dentro de este grupo de tratamiento, distinguimos antiandrógenos esteroideos y no esteroideos.

Entre los primeros, encontramos el **Acetato de ciproterona y el Acetato de megestrol**, cuya acción radica en la inhibición de testosterona por *feed-back*. Por otro lado, como antiandrógenos no esteroideos encontramos la **Flutamida, la Bicalutamida y la Nilutamida**. Actúan compitiendo con la dihidrotestosterona (DHT), metabolito activo de la testosterona, en la unión con su receptor.

Como novedad, destacar que recientemente se ha aprobado la **Enzalutamida**, que envía que el receptor envíe una señal a la célula para crecer y dividirse.

- **Bloqueadores de la liberación de testosterona por glándulas suprarrenales:** Medicamentos encargados de inhibir la esteroidogénesis por parte de estas glándulas ubicadas encima del riñón (responsables de producir el 10% de la testosterona circulante). Los fármacos más utilizados con este propósito son el **Ketoconazol y el Acetato de Abiraterona**.

2.3. TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

2.3.1. Vacunas

2.3.1.1. Sipuleucel-T (PREVENGE®) ^{44,45}

Es el medicamento más novedoso para el tratamiento de la enfermedad. Se trata de una vacuna englobada en un nuevo grupo terapéutico denominado inmunoterapia celular autóloga. Esto quiere decir que dicho medicamento se elabora con células de la propia sangre del paciente. Actúa estimulando el sistema inmunitario de éste para que combata su patología. Este fármaco consiste en células mononucleares de la sangre periférica activadas con FAP-GM-CSF.

-MECANISMO DE ACCIÓN: Está diseñado para estimular la respuesta inmunitaria frente a la fosfatasa ácida prostática (FAP), antígeno expresado en la mayoría de cánceres de próstata. Para ello, se extraen células mononucleares de la sangre de los pacientes y son cultivadas *ex vivo* con una proteína de fusión formada por FAP y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), activador de células inmunitarias. El tratamiento se infunde al paciente. Las células presentadoras de antígeno (CPA) activadas adquieren y procesan el antígeno diana recombinante en péptidos que, a continuación, se presentan a linfocitos T. Durante el tratamiento se generan linfocitos T específicos frente a FAP y frente a la proteína de fusión FAP-GM-CSF, y dichos linfocitos T se detectan en la sangre periférica de los pacientes después del tratamiento. (Figura 7).

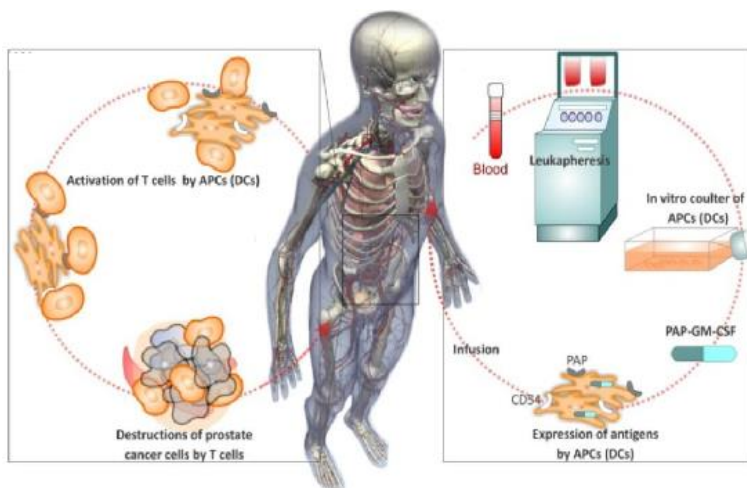


Figura 7. Aislamiento y obtención del sipuleucel T, y acción sobre el organismo del paciente¹²⁷.

-INDICACIONES: Este medicamento está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico de próstata asintomático o ligeramente sintomático en pacientes cuya enfermedad ha avanzado después de un tratamiento hormonal y para los que la quimioterapia aún no está clínicamente indicada.

-EFICACIA: En los últimos ensayos clínicos previos a su autorización (principalmente el estudio IMPACT desarrollado por la empresa Dendreon®) el medicamento demostró una gran eficacia en el incremento de la supervivencia global del paciente con un cáncer de próstata tal como el descrito en su indicación. Así pues, la FDA aprobó el medicamento en el año 2010, y la EMA hizo lo mismo en el año 2013.

-SEGURIDAD: Los principales efectos adversos de este tratamiento son reacciones agudas a la infusión (en el momento de la misma o 24 horas después) tales como broncoespasmos, alteración ritmo cardíaco, náuseas, vómitos, disnea o escalofríos. Otras reacciones adversas notificadas con frecuencia son la pirexia, fatiga, artralgia o cefaleas. No obstante, en la mayoría de los casos, las reacciones desencadenadas son de gravedad escasa.

3. CÁNCER DE PULMÓN

3.1. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de pulmón es aquel que comienza su desarrollo en los tejidos pulmonares. Generalmente comienza en las células que recubren los bronquios, aunque también puede desarrollarse en otras localizaciones del pulmón, como bronquiolos o alvéolos. Este tipo de tumores comienzan como áreas de cambios (genéticos) precancerosas, que lucen anormales al microscopio pero no constituyen un cáncer propiamente dicho. Con el paso del tiempo, adquieren otras modificaciones genéticas y desarrollan la patología⁴⁶.

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, con amplia diferencia respecto al segundo, siendo responsable de 1'59 millones de defunciones según datos de la OMS⁴. La probabilidad de desarrollar dicha patología es mayor en hombres, en los que constituye el segundo cáncer de mayor frecuencia, pese a que los datos para uno u otro sexo se han ido igualando en los últimos años. Se estima que la probabilidad de que un hombre padezca la enfermedad a lo largo de su vida es de 1/13, mientras en el caso de las mujeres esa probabilidad es de 1/16 (cifras que incluyen tanto fumadores como no fumadores)⁴⁶.

El desarrollo del cáncer de pulmón se asocia de modo general al hábito de fumar tabaco. Constituye el principal **factor de riesgo** de la patología. Se sospecha que al menos el 80 % de las muertes ocasionadas por esta enfermedad se deben al hábito de fumar, dato que resulta más significativo en el cáncer de pulmón microcítico. Aquellas personas que pese a no fumar están

expuestos de modo continuo al humo del tabaco experimentan un incremento del 30% en el riesgo de desarrollar la enfermedad. Otros factores de riesgo de importancia son la exposición al asbesto (conjunto de minerales cuyas fibras se utilizan como materiales de construcción o aislamiento) y al radón (gas presente de forma natural en suelos y rocas). Además, aunque con una influencia menor, la contaminación ambiental se relaciona con un riesgo ligeramente mayor, considerándose responsable del 5% de las muertes por cáncer de pulmón. Por último, antecedentes familiares (como modificaciones en el cromosoma 6 del ADN) aumentan la probabilidad de padecer este tipo de cáncer^{4,46}.

3.1.1. Clasificación histológica

El cáncer de pulmón se diferencia en dos tipos fundamentales, determinados por las características de las células de las que deriva. Dicha clasificación condiciona la evolución de la enfermedad y consecuentemente la elección del tratamiento idóneo frente a la misma.

A) Carcinoma de células pequeñas o microcíticos:

Denominado así por el pequeño tamaño de las células cancerosas al observarlas al microscopio. Es un tipo de tumor caracterizado por una gran agresividad y progresión vertiginosa, por lo que suele propagarse a otras partes del cuerpo antes de ser detectado. Representa el 20% del total de tumores de pulmón.

B) Carcinoma no microcíticos:

Es la forma de cáncer de pulmón más frecuente. Se divide en una serie de subtipos, atendiendo al tamaño, forma y composición química de las células al observarse al microscopio.

-Carcinoma escamoso o epidermoide: El crecimiento es relativamente lento. Afecta el centro del pulmón en mayor medida. Frecuentemente necrosa en el interior del pulmón y se asemeja a un absceso.

-Adenocarcinoma: Es el que guarda una menor correlación con el hábito del tabaco, aunque su incidencia es igualmente superior en personas fumadoras. Suele afectar más a mujeres. La zona afectada con mayor frecuencia es la periferia pulmonar, resultando habitual que la pleura y la pared torácica se vea dañada.

-Carcinoma de células grandes: Es el subtipo menos habitual dentro de los carcinomas no microcíticos.

No obstante, estos dos grandes grupos no engloban todos los tipos de tumor que pueden desarrollarse en el pulmón. En ocasiones, aunque en una frecuencia mucho menor, es posible la

aparición de tumores carcinoides de pulmón, carcinomas adenoides quísticos, hamartomas, linfomas o sarcomas^{46,47}.

3.2. TRATAMIENTOS GENERALES

El protocolo terapéutico a seguir está condicionado, en primer lugar, por el tipo de tumor que sufra el paciente atendiendo a la clasificación histológica. Acto seguido, se evalúa el estadio en el que se encuentra la enfermedad del paciente, siguiendo el sistema de estadiaje TNM. Por último se tienen en cuenta características propias del paciente como la edad, el estado nutricional o la existencia de enfermedades concomitantes⁴⁸. Atendiendo a su histología, la terapia consiste en:

A) Cáncer microcítico

En la mayoría de los casos, el tumor ya se ha propagado en el momento en el que se detecta, con lo que la cirugía no suele ser una opción recomendable de tratamiento. Cuando la salud del paciente es relativamente adecuada se suele recurrir al tratamiento con quimioterapia. El régimen quimioterápico consiste, habitualmente, en una combinación de dos medicamentos, las cuales pueden ser: **carboplatino y etopósido, cisplatino y etopósido, carboplatino e irinotecán y cisplatino e irinotecán.**

B) Cáncer no microcítico (CPNM)

En los estadios más tempranos de la enfermedad la cirugía suele representar la opción terapéutica preferencial. En el estadio I es frecuente administrar quimioterapia adyuvante tras la intervención quirúrgica, o bien, emplear radioterapia. La quimioterapia (a menudo con radiación) suele utilizarse como tratamiento neoadyuvante previo a la cirugía en pacientes que padecen la enfermedad en estadio II. En etapas en las que el cáncer haya progresado hasta alcanzar ganglios linfáticos (estadio III) u otros tejidos del organismo (estadio IV) la cirugía resulta inviable como primera opción. En estas situaciones, la quimioterapia suele representar el eje central de tratamiento⁴⁶.

3.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS

3.3.1. Fármacos antiangiogénicos

3.3.1.1. Bevacizumab (AVASTIN®)

Su acción anti-VEGF permite inhibir la angiogénesis y limitar la nutrición del tumor. Está indicado, combinado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento como primera línea

del CPNM avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, siempre que los pacientes no sufran un tumor en el que predominen células escamosas. En diferentes ensayos clínicos esta terapia combinada ha mostrado una reducción del riesgo de muerte en pacientes con esta patología en un 10%. La seguridad y eficacia se demuestra en dos ensayos clínicos: el ensayo E4599 multicéntrico, abierto, aleatorizado y controlado con comparador activo valora la combinación terapéutica de bevacizumab y carboplatino; y el ensayo BOI17704 de fase III, aleatorizado, doble ciego, hace lo propio con bevacizumab combinado a cisplatino y gemcitabina .

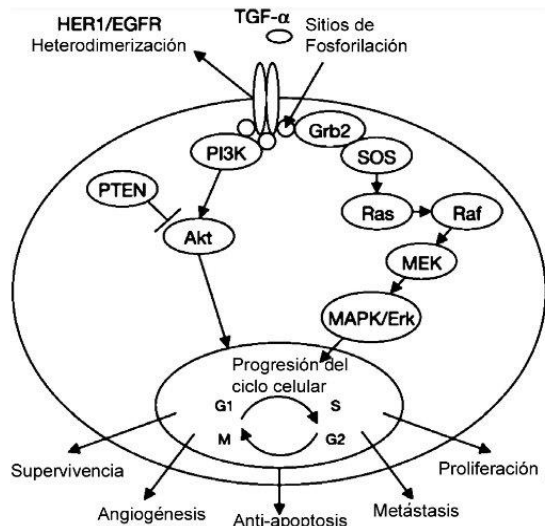
Bevacizumab está indicado, asociado a quimioterapia basada en platino, para el tratamiento en primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado no reseccable, metastásico o recidivante, salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas (Ficha técnica de AVASTIN)^{31,49}.

3.3.2. Fármacos anti-EGFR mutado

La activación de la acción tirosinquinasa intrínseca del EGFR desencadena un proceso de señalización que estimula la proliferación y desarrollo tumoral (por la participación de diversas proteínas, como se ha descrito). Dicha actividad enzimática puede ser iniciada por la homodimerización provocada tras la unión del ligando al receptor, o bien, por la heterodimerización con HER-2, que se encuentra sobreexpresado en algunos tumores de pulmón no microcíticos. La segunda vía estimula con mayor potencia la actividad tirosinquinasa.

Algunos CPNMs muestran un incremento de la expresión de este receptor y de su actividad quinasa, provocando un incremento en la supervivencia de células cancerosas, en la proliferación y la metástasis. Esta situación suele estar correlacionada con mutaciones en el EGFR. Estas mutaciones activadores se presentan, principalmente, en los cuatro primeros exones del dominio tirosinquinasa intracelular (del 18 al 21 en el global de exones). La mayoría de estas son de clase I y de clase II. Las de clase I son supresiones en el marco del exón 19. En el caso de las de clase II, predominan las sustituciones de un sólo nucleótido, lo que genera una alteración de aminoácidos.

Estas mutaciones están presentes en torno al 60% de los pacientes que padecen CPNM metastásico, principalmente en adenocarcinomas. Afectan en mayor medida a mujeres y a pacientes asiáticos^{50,51}. (Figura 8)



Tomado y modificado de Fay M, Salgia R, Eversette E. The role of EGFR inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. VOKGS the oncologist Lung cancer. The Oncologist 2009; 14(11):119-1190.

Figura 8. Cascada de señalización tras la activación de EGFR¹²⁸.

3.3.2.1. Gefitinib (IRESSA®)

Es un fármaco oral, inhibidor de la acción tirosinquinasa que actúa de manera selectiva sobre el EGFR. Se trata del primer medicamento de primera generación desarrollado.

-MECANISMO DE ACCIÓN: Actúa como competidor reversible del ATP, evitando la unión de esta molécula al dominio tirosinquinasa del EGFR. El receptor utiliza la molécula de ATP para transferir desde ella un grupo fosfato. Al bloquear esta acción no se produce la fosforilación y, en consecuencia, se inhibe la cascada de señalización⁵².

-INDICACIONES: El medicamento está aprobado para el tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadores del dominio tirosinquinasa de EGFR, previa prueba que confirme dicha alteración.

-EFICACIA: El medicamento ha mostrado su eficacia en diversos ensayos clínicos. Sin embargo, los resultados de su eficacia clínica en comparación a las opciones de quimioterapia habituales no muestran diferencias significativas del tiempo de supervivencia. Ni el ensayo de fase III IPASS, ni el realizado por el grupo de investigación Gao y col¹¹ mostraron diferencias significativas en el tiempo de supervivencia de los pacientes al comparar gefitinib con quimioterapia doble basada en platino^{53,54}.

-SEGURIDAD: Los ensayos clínicos de fase III ISEL, INTEREST e IPASS permitieron demostrar que las reacciones adversas más frecuentes (en más de un 20% de los pacientes) asociadas al tratamiento con este medicamento son diarrea y reacciones cutáneas (rash, acné, sequedad cutánea y prurito). Sin embargo, en los presentes estudios tan sólo un 8% de los pacientes

manifestaron reacciones adversas de grado 3-4, y en 1,3% de los individuos de estudio apareció enfermedad pulmonar intersticial (de gravedad 3-4)⁵³.

3.3.2.2. Erlotinib (TARCEVA®)

Otro fármaco de primera generación dentro de los inhibidores de la actividad tirosinquinasa de EGFR.

-MECANISMO DE ACCIÓN: Las diferencias con el mecanismo de acción del gefitinib no están claramente establecidas, pues actúa de manera análoga. Se cree que la diferencia en el mecanismo de acción de ambos fármacos radica en un aclaramiento hepático más rápido del Gefitinib⁹.

-INDICACIONES: Su uso está aprobado como tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en pacientes que tengan mutaciones activadoras en EGFR. También está indicado como tratamiento de CPNM localmente avanzado o metastásico en pacientes que han sido sometidos a quimioterapia estándar de primera línea basada en platinos (4 ciclos) o en el caso de que el paciente no haya reaccionado bien a un tratamiento quimioterápico anterior⁵⁵.

-EFICACIA: La eficacia clínica de este medicamento se constata en tres ensayos clínicos (1 pivotal y 2 secundarios en fase II). El pivotal es un estudio multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado, en el que el medicamento demuestra elevada eficacia en la supervivencia global así como en otras variables como la supervivencia libre de progresión o duración de la respuesta⁵⁶. El ensayo ML20650 de fase III, aleatorizado, abierto en pacientes con CPNM con mutaciones activadoras sobre EGFR, muestra que el fármaco provoca una supervivencia libre de progresión y global superior al tratamiento quimioterápico basado en platinos.

-SEGURIDAD: El perfil de seguridad del medicamento como monoterapia se ha valorado en el aleatorizado, doble ciego BR.21. Los efectos adversos que acontecen con mayor frecuencia son las reacciones cutáneas y la diarrea, aunque en un porcentaje muy bajo (9 y 6% respectivamente) estos efectos se consideran de gravedad 3-4⁵⁵. Un estudio realizado por el grupo de investigación Pitarch y col⁵⁷ muestra que la erupción acneiforme es la más habitual, presente en todos los individuos incluidos en el estudio⁵⁷.

3.3.2.3. Afatinib (GIOTRIF®)

Primer medicamento desarrollado de una nueva generación de fármacos anti-EGFR mutado. Este fármaco actúa como inhibidor irreversible de la actividad tirosinquinasa intrínseca de todos los receptores de la familia ErbB, uniéndose a dicho dominio, con lo que impide la homo o heterodimerización entre los receptores de dicha familia. Está indicado su uso como tratamiento monoterápico para pacientes naive (no han sido tratados con anterioridad) con CPNM localmente

avanzado o metastásico, con mutación activadora del EGFR.

La eficacia clínica de este medicamento se demuestra en el programa LUX. En los estudios LUX-Lung 3 (estudio global, aleatorizado, multicéntrico y abierto) y en el LUX-Lung 6 (aleatorizado, multicéntrico y abierto) se constata la mayor eficacia del medicamento en pacientes con adenocarcinoma CPNM en comparación a tratamientos de quimioterapia⁵⁸. Asimismo, el estudio LUX-Lung 5 (fase III) ha confirmado la mayor eficacia de afinitib combinado con paclitaxel en el tratamiento del CPNM en pacientes que han desarrollado resistencia a fármacos de primera generación; comparada con la acción del agente quimioterápico en solitario⁵⁹. Por último, recientemente ha sido demostrada la superior eficacia clínica (incremento de la supervivencia) de afatinib frente a erlotinib en el tratamiento del carcinoma escamoso de pulmón avanzado⁶⁰. Respecto al perfil de seguridad, las reacciones cutáneas y la diarrea representan los efectos adversos más frecuentes⁵⁸.

3.3.3. Fármacos contra células con alteraciones en el gen ALK

El gen ALK está situado en el cromosoma 2 y codifica la información genética para una proteína receptor transmembrana de la familia de los receptores de insulina y con homología con los receptores tirosinquinasa leucocitarios. Su función fisiológica no se ha definido claramente. Sin embargo, se ha comprobado que alteraciones en dicho gen se relacionan con la progresión de ciertos tumores.

Respecto al CPNM, la alteración que aparece con más frecuencia es la fusión del gen ALK con el gen EML-4 (codificante de una proteína involucrada en la formación de microtúbulos), mediante una translocación entre los cromosomas 2 y 5. La fusión afecta a células ALCLs (linfoma anaplásico de células grandes) y tiene como consecuencia la generación del oncogén EML4-ALK. Este oncogén codifica la síntesis de una proteína (con acción quinasa) con cierta actividad tumoral, ya que activa por fosforilación una cascada de señalización en la que se produce la expresión de PI3K/AKT, Jak/STAT, and Raf/MEK / ERK; proteínas implicadas en el incremento de la proliferación celular y la resistencia a la apoptosis⁶¹. (Figura 9)

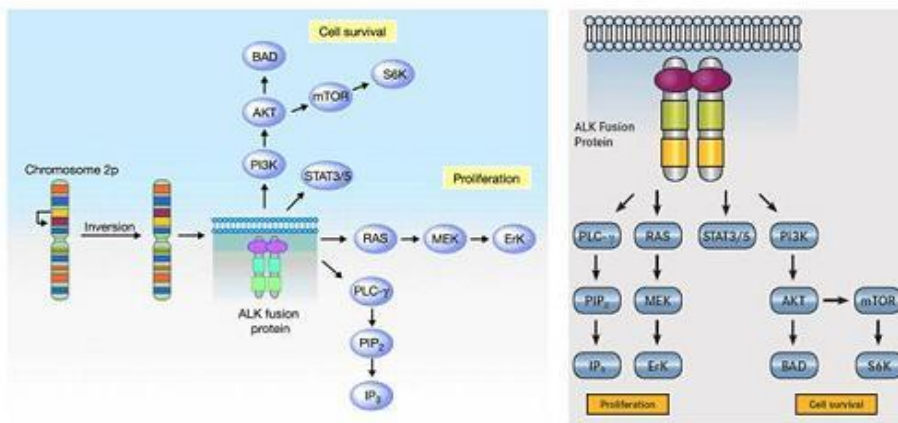


Figura 9. Cascada de señalización de la proteína de fusión EML4-ALK¹²⁹.

3.3.3.1. Crizotinib (XALKORI®)

Es el primer medicamento desarrollado frente a la nueva diana terapéutica que supone el receptor ALK en el tratamiento de CPNM.

-MECANISMO DE ACCIÓN: Es un inhibidor selectivo del receptor tirosinquinasa ALK, al competir con el ATP (donador del grupo fosfato), necesario para la actividad enzimática del receptor. También ejerce esta acción frente a las variantes oncogénicas de la proteína ALK (principalmente, la proteína de fusión EML4-ALK).

-INDICACIONES: Se aprueba su uso como tratamiento de CPNM avanzado, en pacientes ALK positivo y que han sido tratados con anterioridad.

-EFICACIA: Los datos de eficacia clínica se extraen de dos estudios principales, multicéntricos, de un solo brazo de tratamiento (A8081001 y A8081005) en el que se valoró el tratamiento en pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo con la enfermedad avanzada. La principal variable fue la tasa de respuesta objetiva.

-SEGURIDAD: Se trata de un fármaco bien tolerado de modo general, siendo la mayoría de reacciones adversas experimentadas por los pacientes de grado 1-2. Los acontecimientos adversos que aparecen con mayor frecuencia ($\geq 20\%$) son náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, trastornos visuales, edema, mareo, cansancio y disminución del apetito. Las reacciones de mayor gravedad (grado 3-4) más frecuentes ($\geq 3\%$) son aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) y neutropenia^{62,63}.

3.3.3.2. Ceritinib (ZYKADIA®)

Constituye la segunda generación de fármacos dentro de este grupo. Actúa como inhibidor de la acción tirosinquinasa del receptor ALK, al bloquear la unión del ATP. El medicamento surge

como alternativa de tratamiento al crizotinib en aquellos pacientes que han desarrollado resistencias al mismo o han recaído tras el tratamiento. La mayoría de pacientes recaen 12 meses después del tratamiento con dicho fármaco. Por tanto, la indicación de este nuevo fármaco es el tratamiento de CPNM cuando la patología se encuentra en estado avanzado, son ALK positivo y ha sido tratado previamente con crizotinib. La eficacia clínica del medicamento queda demostrado en dos estudios fundamentales con pacientes con progresión de la enfermedad pese a haber recibido tratamiento con crizotinib. Los estudios mostraron una respuesta tumoral parcial o completa del 56% y el 37%, así como una duración media de la respuesta de 8,3 y 9,2 meses, respectivamente. En cuanto al perfil de seguridad, las reacciones adversas más frecuentes acontecidas son trastornos de la visión, náuseas, vómitos o estreñimiento, aunque las de mayor gravedad que puede sufrir el paciente son hepatotoxicidad, enfermedad pulmonar intersticial, neutropenia y prolongación del intervalo QT^{64,65}.

4. CÁNCER COLORRECTAL

4.1. ASPECTOS GENERALES

Tumor desarrollado sobre el tejido del colón (porción final del intestino grueso) y/o del recto. En la mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla sobre un pólipo existente en la mucosa del colón y/o recto que, por diversas circunstancias, evoluciona hasta convertirse en un tumor maligno. El 95% de los mismos son adenocarcinomas. Con menor frecuencia, pueden desarrollarse sobre estos tejidos linfomas, sarcomas y melanomas.

El cáncer puede crecer de tres maneras distintas:

- **Crecimiento local:** El tumor invade profundamente todas las capas que forman la pared del tubo digestivo, expandiéndose desde la mucosa a la serosa, pasando por las capas submucosa y muscular.
- **Diseminación linfática:** El cáncer utiliza la red de vasos linfáticos presentes en el colon para alcanzar diversas regiones ganglionares.
- **Diseminación hematógena:** Las células cancerígenas se diseminan a través del torrente circulatorio, alcanzando otros órganos, fundamentalmente hígado, pulmones, huesos y cerebro⁶⁶.

Es uno de los tumores más frecuentes a nivel global. En los países occidentales, es el segundo cáncer con mayor incidencia en hombres y el tercero en mujeres. No obstante, la afectación a uno u otro sexo es prácticamente equitativa. Sí existe un predominio significativo en personas mayores,

siendo la edad más frecuente de diagnóstico en torno a los 70 años. Supone entre el 10-15% del total de tumores diagnosticados.

En la mayoría de los casos se desconocen las causas exactas que propician el desarrollo del tumor. Sin embargo, sí hay evidencias demostradas de una serie de **factores de riesgo** que aumentan la probabilidad de desarrollar la patología o predisponen a padecerla. Así pues, existen una serie de enfermedades, benignas o premalignas, que pueden desembocar en el desarrollo de un tumor como la poliposis colónica o las enfermedades inflamatorias colónicas (sobre todo la enfermedad de Chron y la colitis ulcerosa). Otros factores de riesgo que incrementan la probabilidad de padecer la enfermedad son la dieta rica en grasas y pobre en fibra, el hecho de haber padecido la enfermedad con anterioridad y antecedentes familiares o genéticos (un porcentaje menor al 10% de los pacientes tienen alguna alteración heredera responsable del tumor)⁶⁷.

4.2. TRATAMIENTOS GENERALES

En dicho tratamiento, se siguen unos protocolos de actuación, los cuales recogen las indicaciones o limitaciones del mismo teniendo en cuenta una serie de factores. El de mayor relevancia es la fase en la que se encuentre la patología, determinada por el estadio del mismo (determinado por la clasificación TNM). Asimismo, en una menor medida, se valora la localización concreta del tumor y el estado de salud del paciente. Una vez analizados todos los condicionantes, se sigue el protocolo generalizado de tratamiento de la enfermedad⁶⁸:

- **Estadio 0:** El tumor no ha crecido más allá del revestimiento interno del colón y/o recto, con lo que se emplea una cirugía para la extirpación del tumor.
- **Estadio I:** El cáncer llega a capas más profundas pero sin extenderse más allá de la pared del colón y/o recto. Dentro de los tumores de este grupo se incluyen algunos que fueron parte de un pólipo. En estas circunstancias, la extirpación quirúrgica del pólipo supone la opción preferencial de tratamiento.

Sin embargo, en ocasiones en las que el tumor es más avanzado de lo que se preveía se puede combinar la cirugía con radioterapia/quimioterapia, siendo el agente citostático más usado el 5-fluororacilo (5-FU)⁶⁶.

- **Estadio II:** El tumor se ha extendido hacia tejidos adyuvantes pero no se ha propagado hacia ganglios linfáticos. El tratamiento habitual suele ser cirugía y quimioterapia como tratamiento adyuvante. Los protocolos generalizados de quimioterapia en este estadio son FOLFOX

(combinación de Oxaliplatino, 5-FU y Leucovorin), 5-FU y Leucovorin, o Capecitabina como agente único^{66,69}.

- **Estadio III:** El tumor ha alcanzado ganglios linfáticos adyacentes, pero no se ha extendido a otros tejidos del cuerpo. La combinación de quimioterapia y radioterapia es la opción preferencial previa a la cirugía. Al igual que en el estadio previo, FOLFOX, 5-FU y Leucovorin, o Capecitabina son las opciones preferentes de tratamiento.
- **Estadio IV:** La enfermedad se ha extendido hacia otros órganos y tejidos del organismo, habitualmente hacia el hígado; si bien, también puede propagarse hasta los pulmones o el peritoneo. Cuando la propagación es demasiado amplia, la quimioterapia supone la primera opción de tratamiento. Las opciones frecuentemente valoradas como tratamiento quimioterápico en esta etapa son FOLFOX, FOLFIRI (Leucovorin, 5-FU e Irinotecán) y CapeOX (Capecitabina y Oxaliplatino). Los pacientes en este estadio pueden combinar la quimioterapia con terapias dirigidas.
- **Cáncer recurrente:** El cáncer vuelve a desarrollarse después del tratamiento. Dicho tumor puede reaparecer a nivel local o bien, desarrollarse en otros órganos. En ambos casos, si el tamaño del cáncer lo permite, la cirugía complementada con quimioterapia posterior puede ayudar a alargar los años de vida e incluso curarlo completamente. Una propagación muy amplia de la enfermedad puede requerir el uso de terapias dirigidas⁶⁶.

4.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS

4.3.1. Fármacos anti-EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o HER-1 es un receptor con actividad tirosinquinasa. Se trata de una glicoproteína transmembrana que consta de un dominio intracelular con actividad tirosinquinasa, un segmento lipófilo transmembrana y un dominio de unión al ligando extracelular. La activación del receptor tras la unión del ligando provoca que el receptor se homodimerice (pasa de forma y monómera a homodímera activada), y acto seguido estimula la actividad intrínseca de la proteína tirosina quinasa, autofosforilándose. De inmediato, se inicia una cascada de señalización intracelular a través de dos ejes principales. En el primero de ellos, se activa una secuencia de proteínas: KRAS-NRAS-Proteínas quinasa activadas por mitógenos (MAPK) que desencadena la transcripción de genes implicados en la diferenciación celular y la proliferación. En la otra cascada de señalización se estimulan una serie de proteínas entre las que se encuentra la proteína AKT, estimulante de una acción anti-apoptótica. Asimismo, la activación de este receptor puede desencadenar a su vez la activación de otros receptores ErbB, involucrados

también en procesos de proliferación celular.

Se ha demostrado correlación entre el incremento en la actividad o sobreexpresión del EGFR y el desarrollo de tumores colorrectales metastásicos^{70,71}.

4.3.1.1. Panitumumab (VECTIBIX®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2 2) obtenido mediante ingeniería genética a partir de líneas celulares CHO (del inglés Chinese hamster ovary) y que actúa uniéndose a EGFR, inhibiendo la transducción de señales desencadenada tras la unión del ligando natural al receptor.

-MECANISMO DE ACCIÓN: Se una con gran afinidad y especificidad al dominio de fijación al ligando, ejerciendo un efecto inhibitorio (compite con los ligandos naturales evitando su unión). Impide la autofosforilación del receptor, con lo que evita que se inicie la cascada de señalización y los efectos derivados de la misma. De esta manera, actúa inhibiendo el crecimiento celular, provocando la internalización del receptor, induciendo la apoptosis y disminuyendo la producción de interleucina 8 y del factor del endotelio vascular^{72,73}.

-INDICACIONES: El medicamento está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en pacientes que no presenten el gen RAS (familia de protooncogenes que incluye los genes NRAS y KRAS) mutado: en primera línea combinado con FOLFOX o FOLFIRI, como segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido tratamiento basado en fluropirimidinas (a excepción de irinotecan), como monoterapia tras el fracaso de quimioterapia con fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan⁷³.

-EFICACIA: Diversos ensayos clínicos de fase II y III confirman la utilidad clínica de este medicamento en las indicaciones aprobadas del mismo, previamente descritas. Numerosos ensayos clínicos basados en el uso de panitumumab como monoterapia en cáncer metastásico refractario tras quimioterapia muestran un menor efecto clínico en pacientes con el gen KRAS mutado en el exón 2. Del mismo modo, mutaciones en los exones 3 y 4 de KRAS, y en los exones 2,3 y 4 de NRAS parecen mostrar el mismo efecto⁷⁴. Revisiones recientes como las llevadas a cabo por el grupo de investigación Amado y col⁷⁵ afirman que entre un 30-50% de los tumores colorrectal existe mutación en el gen KRAS⁷⁵. Asimismo, en la actualidad se está considerando que mutaciones en los genes BRAF o PIK3CA puedan estar asociados a resistencia frente a la terapia con este medicamento, y niveles bajos de fosfoproteínas de señalización se correlacionen a unos mejores resultados clínicos⁷².

-SEGURIDAD: Los efectos adversos más severos (grados 3-4) aparecían con mayor frecuencia en pacientes tratados con panitumumab junto con FOLFOX (82% de los pacientes WT-

KRAS incluidos en diversos estudios)⁷⁴. Las reacciones cutáneas (erupción acneiforme, eritema, prurito o piel seca) suponen los efectos adversos más comunes en el tratamiento con anti-EGFR en general. Numerosos estudios, como el llevado a cabo recientemente por Jaka⁷⁶ y col muestra que todos los pacientes tratados con anti-EGFR (panitumumab o cetuximab) y que muestran una respuesta tumoral completa desarrollan erupción papulopustulosa, lo que confirma la utilidad de esta reacción adversa como predictor clínico de buena respuesta al tratamiento⁷⁶. Con una menor frecuencia (entre 28-36% de los pacientes) el tratamiento puede desencadenar hipomagnesemia, generalmente asociada a la duración del tratamiento. Menos comunes resultan las reacciones consecuencia de la perfusión del medicamento, que además sólo son severas en un 2% de los casos en los que aparecen⁷¹.

4.3.1.2. Cetuximab (ERBITUX®)

Anticuerpo monoclonal humano/murino (IgG1), con una acción análoga al medicamento previamente descrito, al bloquear la acción de EGFR y consecuentemente sus efectos en la progresión del tumor.

-MECANISMO DE ACCIÓN: Este medicamento presenta una alta afinidad por EGFR, así como una gran especificidad. Actúa como competidor de los ligandos naturales del receptor, bloqueando la unión de estos e inhibiendo la acción del receptor (inhibe su dimerización). Asimismo, provoca una internalización y degradación del receptor, con la consecuente disminución en la expresión de dicho receptor y la reducción de la señalización que pone en marcha^{77,78}.

-INDICACIONES: Está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con expresión del EGFR siempre que presenten el gen RAS nativo, es decir, sin mutaciones. Se aprueba su uso como tratamiento de primera línea combinado con FOLFOX, en combinación con quimioterapia basada en irinotecán y como tratamiento único en pacientes en los que no haya dado resultado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y no toleren el segundo⁷⁹.

-EFICACIA: Cinco ensayos principales demuestran la eficacia clínica del medicamento como monoterapia o en combinación con quimioterapia, además de otros estudios de apoyo. Se trata de los ensayos aleatorizados y controlados EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, EMR 62 202-007, CA225006 y CA225025¹⁹. Por otro lado, el ensayo de fase II aleatorizado, abierto e internacional BOND constata la mejor respuesta tumoral de la combinación cetuximab e irinotecan frente a la acción del primero como monoterapia⁸⁰.

-SEGURIDAD: Las reacciones adversas asociadas a este tratamiento suelen ser de carácter moderado, y generalmente cesan al suprimir el mismo. Al igual que en el caso del panitumumab,

los efectos adversos más frecuentes son las reacciones cutáneas (aparecen en más de un 80% de los casos), manifestándose en la mayoría de las ocasiones como erupción aceniforme. Otras complicaciones que pueden aparecer con frecuencia es la astenia, fiebre, náuseas, vómitos, hipomagnesemia o reacciones consecuencia de la perfusión del fármaco^{78,79}.

4.3.2. Fármacos anti-VEGF

Como ya se ha descrito previamente, la angiogénesis resulta un proceso imprescindible para que las células cancerosas puedan continuar su desarrollo y expansión hasta provocar metástasis en el organismo humano. Para la puesta en marcha de este proceso fisiológico es necesario la actuación de una serie de factores. El VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) constituye el más potente factor inductor de la angiogénesis de origen tumoral. La expresión de dichos factores se encuentra aumentada en tumores como el cáncer colorrectal. Esta situación puede deberse a que la hipoxia estimule la unión del factor inducible por hipoxia tipo 1 al promotor de VEGF. Asimismo, la sobreexpresión de ciertos genes, como la familia RAS/MAP quinasa potencian la expresión de VEGF. También puede ser consecuencia de la inactivación de p53 (proteína supresora de tumores) o de modificaciones en factores de crecimiento^{81,82}.

4.3.2.1. **Bevacizumab (AVASTIN®)**

Anticuerpo monoclonal que se obtiene a partir de líneas celulares CHO por tecnología de ADN recombinante .

-MECANISMO DE ACCIÓN: Se une de manera específica a todas las isoformas de VEGF, neutralizando la acción biológica de estos al impedir que se unan a sus receptores en la superficie de células endoteliales vasculares. De esta manera consigue inhibir el crecimiento tumoral puesto que reduce la vascularización de dicho tumor.

-INDICACIONES: El medicamento está aprobado para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico combinado con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (capecitabina, 5-FU).

-EFICACIA: Tres ensayos fundamentales demuestran la seguridad y eficacia del medicamento en combinación con una quimioterapia de primera línea basada en fluoropirimidinas, comprobando que dicho tratamiento incrementa la tasa de supervivencia global de los pacientes. El ensayo AVF2107g de fase III, aleatorizado doble ciego y controlado con comparador activo muestra la mayor eficacia clínica de bevacizumab con IFL (irinotecán, 5-FU en bolo y ácido folínico) que el tratamiento único con IFL. El ensayo AVF0780g de fase II, aleatorizado, abierto y controlado con comparador activo, y el ensayo AVF2192g de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con comparador activo hacen lo propio con la combinación de bevacizumab y 5-FU en bolo/ácido

folínico³¹.

-SEGURIDAD: El grupo de investigación Loupakis y col⁸³ ha realizado una revisión reciente de los ensayos clínicos realizados con bevacizumab combinado a regímenes quimioterápicos en pacientes con cáncer metastásico de colón y ha constado los efectos adversos que se espera aparezcan con mayor frecuencia. A modo global, el efecto adverso de gravedad moderada (3-4) que se manifiesta con mayor asiduidad es la neutropenia (presente en más de un 20% de los pacientes). Con menor frecuencia, los pacientes pueden presentar reacciones de grado 3-4 como diarrea, neutropenia febril, hipertensión, vómitos, estomatitis o astenia⁸³.

4.3.3. Fármacos multidiana

4.3.3.1. Regorafenib (STIVARGA®)

Se trata de un agente antitumoral oral, que actúa como inhibidor multiquinasa, ejerciendo su acción anticancerosa en diferentes procesos relacionados con la progresión de la patología.

-MECANISMO DE ACCIÓN: Este fármaco actúa como inhibidor de una serie de proteínas quinastas implicadas en el crecimiento y la progresión del tumor. Actúa sobre quinastas implicadas en la angiogénesis (VEGFR-1, VEGFR-2, TIE2), en la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV^{600E}) y el microambiente tumoral (PDGFR, FGFR).

-INDICACIONES: Se aprueba su uso como tratamiento de cáncer colorrectal metastásico en pacientes previamente tratados con las terapias disponibles (lo que incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR) y que siguen experimentando una progresión de la enfermedad. También se indica como tratamiento para aquellos pacientes que no se consideran adecuados para dichas terapias.

-EFICACIA: La eficacia clínica del medicamento se demuestra en el ensayo clínico de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo CORRECT. Los pacientes presentaban enfermedad metastásica y la mayoría de ellos (52%) habían sido tratados con anterioridad con un máximo de tres líneas de tratamiento. La adición del medicamento supuso un incremento de la supervivencia significativo en relación al placebo.

-SEGURIDAD: El mismo ensayo clínico aporta información sobre el perfil de seguridad del medicamento. Las reacciones adversas manifestadas con mayor frecuencia son reacción cutánea mano-pie, fatiga y diarrea. Aquellos acontecimientos adversos que puede desencadenar el tratamiento con dicho medicamento de una gravedad mayor son: lesión hepática grave, hemorragia y perforación gastrointestinal^{84,85}.

4.3.3.2. Ramucirumab (CYRAMZA®)

Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado obtenido por tecnología del ADN recombinante a partir de células murinas. Actúa como antagonista del receptor VEGF-2, impidiendo la unión de los ligandos naturales (VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D) y consecuentemente la señalización derivada de la activación del receptor. Tiene efecto como un inhibidor de la angiogénesis. Hasta la fecha, el medicamento no ha sido aprobado por la EMA como indicación del cáncer colorrectal metastásico⁸⁶. Sin embargo, la FDA ha aprobado dicho fármaco como tratamiento de esta patología en combinación con FOLFIRI para pacientes cuya enfermedad ha progresado durante o tras un tratamiento con bevacizumab, oxaliplatino y una fluopirimidina⁸⁷. Entre las reacciones adversas, de gravedad igual o superior a 3, más comunes derivadas de este tratamiento combinado destacan la neutropenia, la diarrea y la hipertensión, en orden de frecuencia⁸⁸.

4.3.3.3. Ziv-aflibercept (ZALTRAP®)

Se trata de una proteína de fusión recombinante, compuesta por porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 de VEGF, fusionada con una porción Fc de la IgG1 humana. Se une a VEGF-A, VEGF-B y P1GF al presentar una afinidad mayor que los receptores naturales. Evita que dichos ligandos se unan a su receptor, inhibiendo la puesta en marcha de la cascada de señalización que estimula la angiogénesis. Combinado con FOLFIRI, está indicado para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en pacientes en los que el tumor es resistente o ha progresado tras el tratamiento con oxaliplatino. Las reacciones adversas de grado 3-4 más comunes son neutropenia, diarrea, hipertensión, leucopenia, estomatitis, fatiga, proteinuria y astenia, en orden decreciente de frecuencia⁸⁹.

5. CÁNCER GÁSTRICO

5.1. ASPECTOS GENERALES

El cáncer gástrico es aquel que comienza en las células del estómago. Los tumores malignos pueden originarse en cada una de las tres capas: mucosa, muscular y serosa. Más del 95% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas, que nace por un crecimiento descontrolado de las células de las glándulas de la mucosa. Hay dos subtipos principales de adenocarcinoma: el intestinal y el difuso. Menos comunes son los linfomas, tumores del estroma gastrointestinal o GIST (se originan en formas muy tempranas de células de la pared estomacal: células de Cajal) o sarcomas.

Aunque en los países occidentales la incidencia del cáncer gástrico está disminuyendo, sigue estando entre los más importantes, siendo ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres y en personas de edad avanzada⁶. De este modo, como **factores de riesgo** encontramos: la edad (a partir de los 50), sexo, raza/origen étnico (hispana, negra o asiática), infección por *Helicobacter Pylori*, antecedentes familiares, linfoma del estómago, la alimentación (elevado consumo de ahumados, pescado o carne salada, vegetales conservados en vinagre), el tabaco y la obesidad. También aquellas personas que han sufrido una cirugía estomacal previa, anemia perniciosa o enfermedad de Menetrier son más propensas a desarrollar cáncer de estómago⁹⁰.

5.1.1. Estadiaje del cáncer gástrico

El sistema TNM elaborado por la American Joint Commission on Cancer (AJCC) es el más utilizado para clasificar por etapas todos los cánceres de estómago, excepto aquellos que se originan en la unión gastroesofágica (donde el esófago y el estómago se unen) o que se originan en el cardias (la primera parte del estómago) y crecen hacia la unión gastroesofágica. Así se consigue agrupar a los pacientes con los mismos estadios del cáncer (desde el estadio T0 o carcinoma in situ hasta el estadio IV), ya que tienen un pronóstico similar y se les aplican los mismos tratamientos. Sin embargo, a la hora de elegir tratamiento, es esencial saber si el cáncer es resecable o no, es decir, si se puede o no extirpar completamente con cirugía^{90,91}.

5.2. TRATAMIENTOS GENERALES

En la elección del tratamiento se tienen en cuenta los factores dependientes del paciente (edad, situación nutricional, enfermedades concomitantes...), los factores dependientes del tumor (localización, estadio y tipo de tumor) y los factores dependientes del tratamiento (tolerancia, eficacia...). Así, dentro de los posibles tratamientos están³⁷:

A) Cirugía

Se realiza en los tumores resecables total o parcialmente. Puede tener intención curativa (intentar eliminar todo el cáncer) o paliativa (intentar mejorar los síntomas que produce el tumor).

B) Quimioterapia

Se utiliza en aquellos tumores no resecables, bien por tener enfermedad localmente avanzada o por tener enfermedad metastásica, así como los enfermos con recaídas. Al ser un estado agresivo de la enfermedad no hay tratamiento curativo, pero la quimioterapia desempeña un papel paliativo muy importante. Se está planteando la posibilidad de emplear quimioterapia

como tratamiento complementario del adenocarcinoma gástrico resecable, con el objetivo de aumentar la supervivencia y disminuir la tasa de recaídas. Los citostáticos utilizados son cisplatino, oxaliplatino, epirrubicina, capecitabina, 5-fluorouracilo, docetaxel e irinotecan.

C) Radioterapia

Es el empleo de radiaciones ionizantes. Puede ser adyuvante, neoadyuvante o paliativa.

5.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS

5.3.1. Fármacos contra HER2

La amplificación del gen HER2, así como la sobreexpresión de la proteína Her2 está presente en un 6-32% de los pacientes con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico.

5.3.1.1. Trastuzumab (HERCEPTIN®)

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado capaz de inhibir la proliferación y supervivencia de los tumores dependientes de HER2. Administrando sólo trastuzumab se inhibe el crecimiento del tumor en líneas celulares HER2-positivo del cáncer gástrico (NCI-N87 y 4-1ST) pero no en líneas negativas para HER2. Si se añade trastuzumab al tratamiento quimioterápico (capecitabina, irinotecan, cisplatino, docetaxel o paclitaxel) se consigue potenciar el efecto antitumoral. Según diversos estudios, la eficacia del trastuzumab es mayor si se administra después de la combinación quimioterapia más trastuzumab⁹³. El ensayo ToGA de fase III, randomizado, abierto e internacional demostró la eficacia y tolerabilidad de esta molécula en el cáncer gástrico⁹⁴. De este modo, trastuzumab está indicado en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo más cisplatino para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2-positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis²¹.

5.3.2. Fármacos antiangiogénicos

Cómo se ha explicado anteriormente, los fármacos antiangiogénicos interfieren con varios pasos de la angiogénesis, incluidos los relacionados con la señal para que se formen nuevos vasos emitidos por la familia VEGF (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario) y sus tres receptores con actividad tirosinquinasa (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3).

5.3.2.1. Ramucirumab (CYRAMZA™)

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal anti VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), ya que evita la unión de este factor con su receptor y así el envío de la señal angiogénica.

-MECANISMO: Ramucirumab se une de manera específica al dominio extracelular del receptor VEGFR-2, el mediador clave de la angiogénesis inducida por el VEGF. Así, es capaz de inhibir la interacción VEGF-VEGFR-2, ya que bloquea la unión de los ligandos VEGF-A, VEGF-C y VEGF-D. Como resultado, inhibe la activación del receptor así como sus componentes posteriores de la cascada de señalización, incluyendo la proliferación y migración de las células endoteliales humanas⁹⁵. (Figura 10)

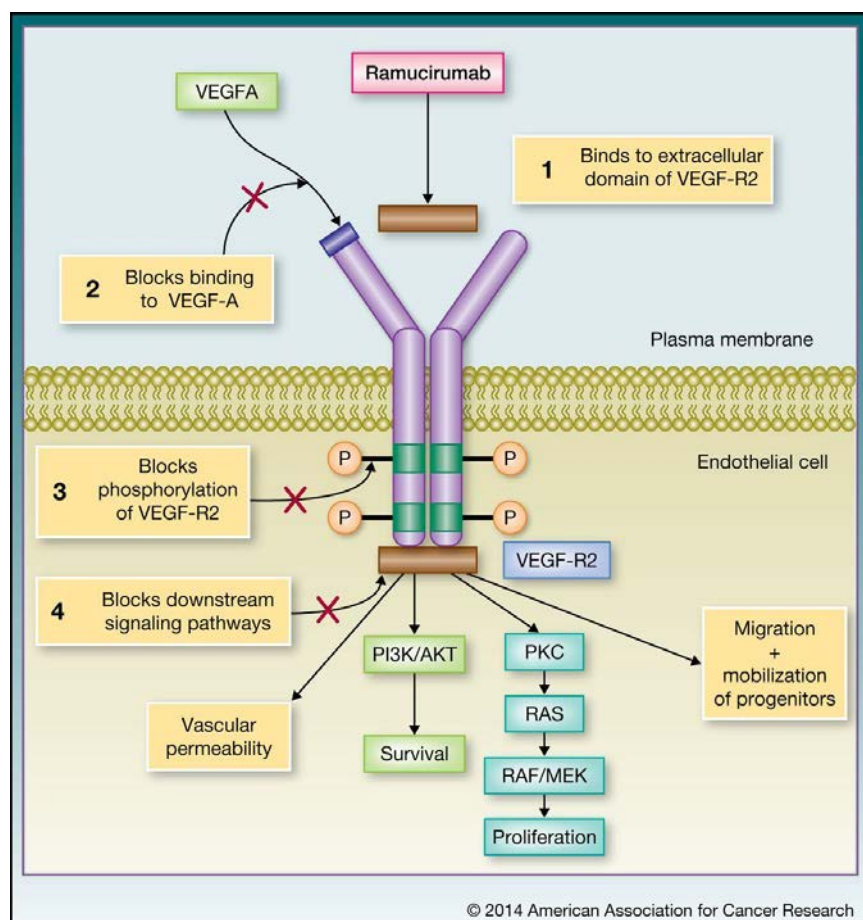


Figura 10: Mecanismo inhibitorio del VEGF de ramucirumab en el cáncer gástrico¹³⁰.

-INDICACIONES: Este fármaco está indicado en adultos con cáncer gástrico avanzado o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica en combinación con paclitaxel tras quimioterapia previa con platino y fluoropirimidina, y/o en monoterapia tras quimioterapia previa con platino o fluoropirimidina, para quienes el tratamiento en combinación con paclitaxel no es apropiado^{87,96}.

-EFICACIA: Los principales datos de eficacia de ramucirumab proceden de dos estudios fase III, el estudio REGARD y el estudio RAINBOW, que demuestran un aumento de la supervivencia global, la tasa de respuesta y el control de la enfermedad al incluir esta molécula⁹⁷.

-SEGURIDAD: Según los estudios, las reacciones adversas clínicamente más relevantes son los eventos tromboembólicos arteriales, la perforación gastrointestinal y la hemorragia digestiva grave. Las reacciones más frecuentes fueron fatiga/astenia, neutropenia, leucopenia, epistaxis y diarrea. Además, la hipertensión se manifestó en un 20% de los pacientes, directamente relacionada con la dosis y duración del tratamiento^{97,98}.

5.3.3. Fármacos multidiana

5.3.3.1. Imatinib (GLIVEC®)

Imatinib es un inhibidor de tirosinquinasa como el receptor del factor de células madre (KIT), el factor de crecimiento plaquetario (PDGF), cromosoma filadelfia ABL, fms tirosina quinasa-3 (FLT3) y factor estimulante de colonias-1 receptor (CSF). Los tumores GIST se caracterizan por el receptor KIT anómalo que condiciona su activación permanente y un crecimiento celular incontrolado⁹⁹. Por tanto, está indicado el tratamiento de pacientes adultos con GIST malignos no resecables y/o metastásicos Kit (CD 117) positivo y el tratamiento adyuvante de pacientes adultos que presentan un riesgo significativo de recaída después de la resección de GIST Kit (CD117) positivo¹⁰⁰. Las reacciones adversas más frecuentes son hematológicas. Los efectos secundarios más graves fueron efusión pleural, neutropenia febril, sangrado gastrointestinal, disnea, pirexia, neumonía, infección, diarrea, insuficiencia cardíaca congestiva, sepsis y efusión pericárdica.

5.3.3.2. Sunitinib (SUTENT®)

Mutaciones específicas en genes que codifican al receptor de tirosinquinasa (RTKs), el receptor del factor de células madre (KIT) y el factor de crecimiento plaquetario (PDGF) están presentes en un alto porcentaje de pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST). De este modo, sunitinib actúa a distintos niveles en este tipo de tumores.

-MECANISMO: Sunitinib y su metabolito activo SU012662 inhibe selectivamente a receptores tirosinquinasa como son PDGFR- α y β , receptores del VEGF (VEGF-1, VEGF-2 y VEGF.3), KIT, Fms-like tirosinquinasa 3(FLT3), factor estimulante de colonias tipo 1(VFS-1R) y el receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial (RET), ya que impide la fosforilación de estas moléculas y así la inhibición del crecimiento tumoral¹⁰¹. (Figura 11)

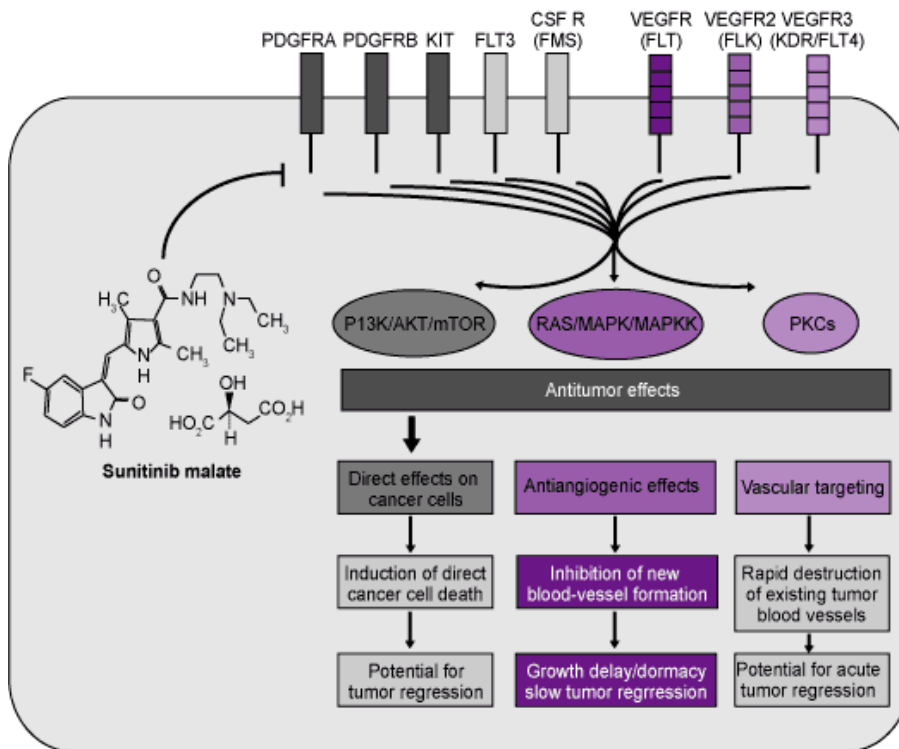


Figura 11. Sunitinib efectos en el cáncer gástrico¹³¹.

-INDICACIONES: Este fármaco está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con imatinib debido a resistencia o intolerancia¹⁰².

-EFICACIA: La eficacia del sunitinib vía oral se comparó con placebo en pacientes con GIST metastásico o no resecable en pacientes previamente tratados con imatinib que no tuvieron éxito en un estudio de fase III aleatorizado, doble ciego, control placebo, multicéntrico. También se realizaron dos ensayos abiertos de fase I/II multicéntricos que demostraron su eficacia^{101,103}.

-SEGURIDAD: Los estudios demostraron que Sunitinib es un fármaco bien tolerado. Los efectos adversos más graves pero poco frecuentes son embolismo pulmonar, trombocitopenia, hemorragia tumoral, neutropenia febril e hipertensión. Los más frecuentes incluyeron fatiga, trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos), despigmentación de la piel, disgeusia y anorexia.

6. LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

6.1. ASPECTOS GENERALES

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo crónico de naturaleza clonal, originada en la célula madre hematopoyética, que resulta en un excesivo número de células mieloides en todos los estadios de maduración. Las células leucémicas crecen y se dividen, se acumulan en la médula ósea y se extienden a la sangre. Durante este tiempo, las células también pueden invadir otras partes del cuerpo, incluyendo el bazo. La LMC es una leucemia que afecta principalmente a los adultos cuyo crecimiento es relativamente lento, por lo que inicialmente no suele producir síntomas y puede pasar inadvertida durante años.

Este tipo de leucemia representa entre el 15-20 % de las leucemias, con una incidencia de 1,7 casos por cada 100000 adultos, siendo más común en personas mayores y varones¹⁰⁴. Así que la edad, el sexo y la exposición a altas dosis de radiación son los únicos factores de riesgo de LMC. El hábito de fumar, la alimentación, la exposición a sustancias químicas, infecciones o herencia no afectan al desarrollo de la LMC¹⁰⁵.

6.1.1. Base molecular

En la década de 1980 se demostró el papel fundamental de la proteína tirosinquinasa Bcr-Abl en la proliferación neoplásica de la leucemia mieloide crónica, presente en un 95% de las LMC. Dicha proteína es producto del reordenamiento del gen BCR/ABL que se origina como resultado de la translocación recíproca entre el gen Abelson Tk "ABL"(gen del cromosoma 9), que se fusiona con la región de ruptura de los conglomerados (breakpoint cluster región) del gen "BCR" del cromosoma 22, lo que da lugar al cromosoma Filadelfia (Ph), marcador de la enfermedad¹⁰⁶. La proteína ABL tirosinquinasa posee muchas funciones como son la regulación del ciclo celular, la respuesta al estrés celular y la transmisión de información a través de la señalización, de tal modo que al alterarse se favorece la proliferación, resistencia a la apoptosis y alteración de la adhesión de las células.(Figura 12)

Es importante destacar que la presencia de translocación del complejo BCR-ABL en una célula hematopoyética no es por sí misma suficiente para causar la leucemia, ya que la transcripción de la fusión BCR-ABL, o M-bcr (breakpoint cluster región) se detectan en la sangre de muchas personas sanas. Aún no está claro por qué la leucemia ph-positivo sólo se desarrolla en una pequeña minoría de estas personas sanas; puede ser que la translocación se produce en las células comprometidas con la diferenciación terminal que están por lo tanto eliminadas o que una

respuesta inmune suprime las células que expresan BCR-ABL. La evidencia indirecta de que un mecanismo de ese tipo puede ser relevante proviene de la observación de que ciertos tipos de HLA protegen contra la LMC. Otra posibilidad es que BCR-ABL no sea la única lesión genética requerida para inducir LMC en fase crónica, teorías que aún están en estudio¹⁰⁷. (Figura 13)

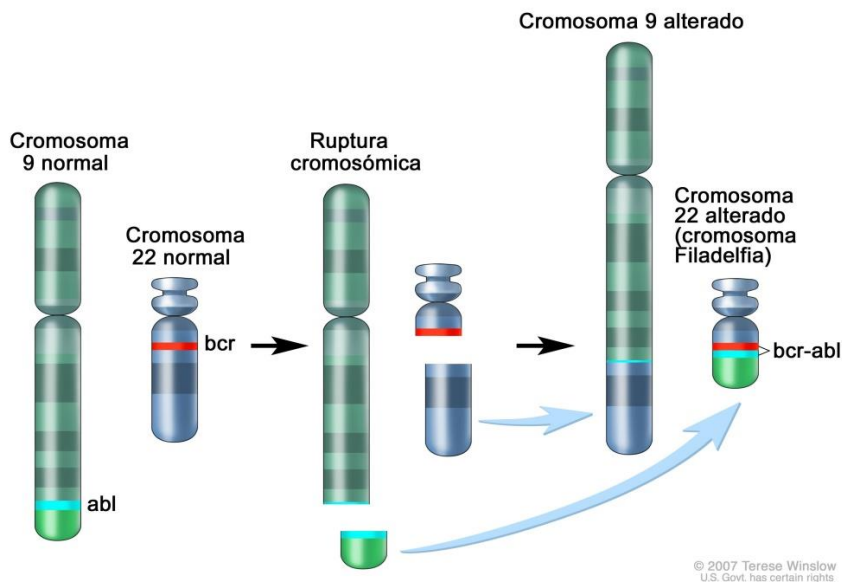


Figura 12. Cromosoma Filadelfia. Una sección del cromosoma 9 y una sección del cromosoma 22 se rompen e intercambian lugares. El gen *abl-bcr* se forma en el cromosoma 22 donde se une a la sección del cromosoma 9¹³².

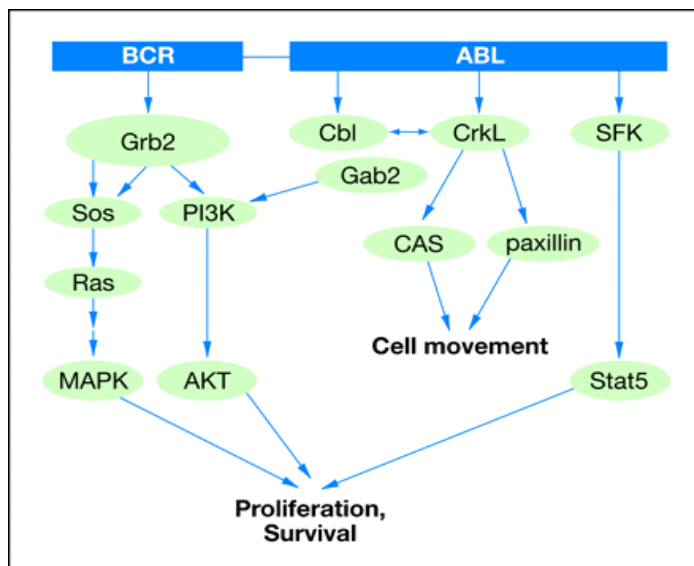


Figura 13. Esquema de los eventos fisiopatológicos relacionados con BCR-ABL en la LMC¹³³.

6.2. TRATAMIENTOS GENERALES

A diferencia de otros tipos de cáncer, los fármacos de terapia dirigida basados en la inhibición de la tirosínquinasa son los utilizados en el tratamiento principal de la leucemia mieloide crónica. Algunos pacientes pueden necesitar otros tipos de tratamiento, como son¹⁰⁵:

A) Interferón alfa

Esta sustancia reduce el crecimiento y la división de las células leucémicas, y logró unas respuestas citogenética completa del 5-20 % en las fases crónicas tempranas. Sin embargo, su elevada toxicidad y su disminución de la eficacia directamente proporcional al tiempo de duración de la fase crónica hacen que se use en pocas ocasiones.

B) Quimioterapia

La quimioterapia, a pesar de no ser el tratamiento de elección para la LMC, puede ser útil para algunos pacientes cuya leucemia mieloide crónica haya desarrollado la mutación T315I que evita que la mayoría de los inhibidores de la tirosinaquinasa sean eficaces.

El medicamento quimioterapéutico hidroxiaurea (Hydrea[®]) se toma vía oral y puede ayudar a reducir un número muy alto de glóbulos blancos y reducir el tamaño de un bazo inflamado. Otros medicamentos usados incluyen la citarabina (Ara-C), busulfan, ciclofosfamida (Cytosan[®]) y vincristina (Oncovin[®]). Actualmente también se está usando la omacetaxina (Synribo[®]).

C) Radioterapia

Es un tratamiento con rayos o partículas de alta energía que destruyen las células cancerosas. Generalmente la radioterapia no forma parte del tratamiento principal de los pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), pero se usa en ciertas situaciones, como por ejemplo en aquellos con síntomas de órganos internos inflamados(bazo) que no remiten o en el tratamiento del dolor causado por el daño óseo resultante del crecimiento de células leucémicas en la médula ósea. Algunas veces la radioterapia se administra en bajas dosis en todo el cuerpo inmediatamente antes de un trasplante de células madre.

D) Cirugía

La cirugía no se puede utilizar para curar este tipo de cáncer, pero si la leucemia se propaga al bazo, y crece tanto que comprime los órganos cercanos y cause los síntomas, se puede extirpar mediante cirugía. Este procedimiento también puede mejorar el recuento de células sanguíneas y reducir la necesidad de transfusiones de productos sanguíneos

E) Trasplante de células madre

El trasplante de células madres productoras de sangre se utiliza para restaurar la médula ósea tras quimioterapia o radiación. Estas células se obtienen de la sangre o de la médula ósea. Los dos tipos principales de trasplantes de células madre son el alotrasplante (allogénico) y el autotrasplante (autólogo). Debido a que al recolectar las células madre del paciente también se pueden obtener células de la leucemia, los alotrasplantes son los más utilizados, siendo la única cura conocida para la LMC. Sin embargo, su elevada cantidad de complicaciones y sus efectos secundarios graves y hasta mortales, hacen que los medicamentos de terapia dirigida sigan siendo el tratamiento de elección.

6.3. TERAPIAS BIOLÓGICAS

6.3.1. Fármacos multiana de primera línea en la LCM

6.3.1.1. Imatinib (GLIVEC®)

Es el primer inhibidor sintético múltiple de tirosinquinasa (ABL, BCR-ABL, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y c-kit). Su forma activa es el mesilato de imatinib.

-MECANISMO: Este fármaco se une a los sitios de unión del ATP de la conformación BCR-ABL kinasa inactivos. Así impide la fosforilación de la proteína tirosinquinasa, logrando una inhibición del crecimiento e induciendo apoptosis de las células que expresan esta conformación¹⁰⁸. In vivo también inhibe el crecimiento de células Bcr-Abl(+) derivadas de pacientes con LMC en crisis blástica.

-INDICACIONES: Imatinib está indicado en pacientes adultos y pediátricos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl), de diagnóstico reciente para los que no se considera como tratamiento de primera línea el trasplante de médula ósea o para aquellos en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-alfa, o en fase acelerada o crisis blástica¹⁰⁰.

-EFICACIA: El estudio IRIS, que fue un estudio abierto, aleatorizado, multicéntrico y cruzado, comparó el tiempo hasta el fallo en el tratamiento con imatinib en la LMC, la tasa de supervivencia, calidad de vida y enfermedad y la toxicidad, demostrando así la eficacia del imatinib en la leucemia mieloide crónica, con una tasa acumulativa de respuesta citogenética del 69% al mes 12 y 87% a los 60 meses^{108,109}.

-SEGURIDAD: El imatinib es generalmente bien tolerado, si bien es cierto que los efectos adversos son bastante comunes, pero usualmente leves y más comunes en fases avanzadas de LMC. Estos efectos adversos fueron hematológicos y no hematológicos (dermatológicos como rash,

síndrome de Stevens Johnson o herpes zóster; digestivos como náuseas, diarreas, vómitos o dispepsia; edemas y dolor abdominal)¹¹⁰.

6.3.2. Fármacos multidiana de segunda línea en la LCM

Aproximadamente un 20-30% de los pacientes a los que se les administra imatinib son resistentes al tratamiento independientemente del receptor BCR-ABL. Estos mecanismos de resistencia pueden deberse a efectos farmacocinéticos (absorción, metabolismo, interacciones), a la unión a proteínas plasmáticas como alfa 1-ácido glicoproteína 1 (AGB1), al papel de la proteína transportadora intracelular del imatinib en la expulsión de varias drogas antineoplásicas, a la inhibición de los canales de absorción del imatinib a nivel intracelular, o a otros como la evolución clonal, la activación de vías independientes del receptor BCR-ABL y quiescencia de las células madres e incluso mecanismos de resistencias relacionados con el propio receptor BCR-ABL¹⁰⁷. Por este motivo, han sido necesarias dos nuevas moléculas para el tratamiento de la LMC que incluso pueden llegar a superar al imatinib, ya que se unen de una manera diferente. (Figura 14)

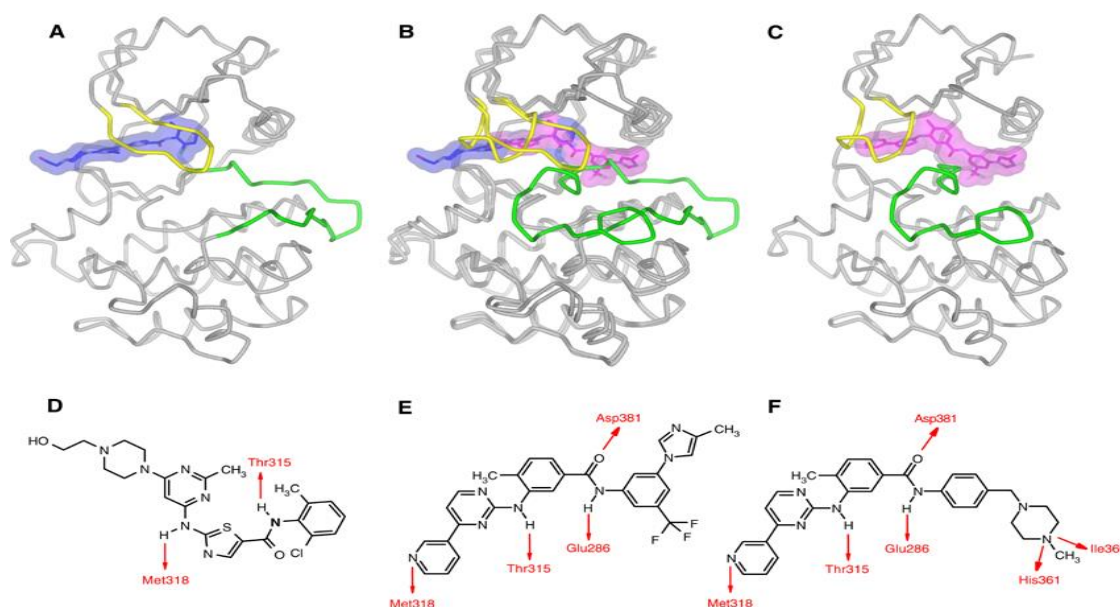


Figura 14. Estructuras de Abl quinasa (A) en forma activa e inactiva con dasatinib (azul) y nilotinib (magenta) en la estructura cristalina, respectivamente. Las diferentes conformaciones de la glicinicos o P-loop (amarillo) y el bucle de activación (verde) se inducen o estabilizan por los diferentes modos de unión de los dos inhibidores. (B) muestra una superposición de las dos conformaciones distintas, haciendo hincapié en cómo dasatinib y nilotinib ocupan diferentes partes de la hendidura entre la N- (superior) y C-terminales lóbulos de la quinasa (inferior). Se representan los aspectos correspondientes de las estructuras moleculares de (D) dasatinib y (E) nilotinib, con sus respectivas interacciones con el dominio quinasa Abl (se indica en rojo) en comparación con imatinib (F)¹³⁴.

6.3.2.1. Dasatinib (SPRYCEL®)

El dasatinib fue la primera terapia autorizada por la FDA como tratamiento de la LMC resistente o intolerante a imatinib. Es un inhibidor oral del receptor tirosinquinasa de segunda generación, no relacionado con el imatinib y 325 veces más potente que éste.

-MECANISMO: Dasatinib tiene acción inhibitoria sobre diversas quinasas como la familia BCR-ABL, la familia de SRC (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, las quinasas del receptor A de efrina y del receptor para el factor de crecimiento beta derivado de las plaquetas (PDGFR-β). Es probable que dasatinib tenga menos requerimientos estructurales para unirse a ABL que imatinib, lo que hace que sea activo contra los mecanismos de mutaciones resistentes con imatinib, excepto la mutación T315I¹¹¹.

-INDICACIONES: Este fármaco está indicado para la leucemia mieloide crónica (LMC) en fase crónica de nuevo diagnóstico cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) o aquella en fase crónica, acelerada o blástica, con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido el mesilato de imatinib¹¹².

-EFICACIA: Diversos estudios de Fase I, II y III demuestran la eficacia en cuanto a respuesta hematológica y citogenética del dasatinib para pacientes con LMC en cualquiera de sus fases (crónica, acelerada o blástica) que sean resistentes o intolerantes a tratamiento de primera línea.

-SEGURIDAD: El perfil de tolerabilidad fue similar tanto si eran resistentes o intolerantes a imatinib y los efectos adversos asociados a la intolerancia a imatinib (anormalidades en la función hepática, rash) no aparecieron. Los efectos secundarios más graves fueron efusión pleural (9%), neutropenia febril (4%), sangrado gastrointestinal (4%), disnea (3%), pirexia (3%), neumonía (3%), infección (2%), diarrea (2%), insuficiencia cardiaca congestiva (2%), sepsis (1%) y efusión pericárdica (1%). La mayoría de los efectos adversos de grado 3-4, más habituales, eran hematológicos, como neutropenia, trombocitopenia y anemia¹¹³.

6.3.2.2. Nilotinib (TASIGNA®)

Nilotinib es un inhibidor oral de BCR-ABL que ha dado buenos resultados en los pacientes con LMC resistentes a imatinib.

-MECANISMO: Es un inhibidor competitivo por el sitio de unión al ATP similar al imatinib, aunque 60 veces más potente que éste. Como imatinib, nilotinib inhibe Bcr-Abl mediante la unión a una forma inactiva, la conformación DFG-fuera del dominio quinasa ABL, evitando así que el enzima adopte la conformación catalíticamente activa y el bloqueo de la fosforilación de la tirosina de las proteínas implicadas en la señal de transducción de Bcr-Abl. La unión de nilotinib resulta en una

mayor potencia y selectividad sobre los receptores de quinasas KIT y PDGF y no tiene actividad contra objetivos tales como la familia de quinasas SRC¹¹⁴.

-INDICACIÓN: Nilotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC) cromosoma Filadelfia positivo, de nuevo diagnóstico, en fase crónica¹¹⁵.

-EFICACIA: En el estudio clínico en fase III (abierto, multicéntrico, aleatorizado) ENESTnd se comparó la eficacia y seguridad de nilotinib frente al imatinib en pacientes de diagnóstico nuevo y en fase crónica de LMC. Nilotinib mostró una respuesta superior a imatinib, con respuestas moleculares a los seis meses del 33% y el 30%, versus 12%, y a los 12 meses del 44% y el 43%, versus 22%, respectivamente.¹¹⁶

-SEGURIDAD: Las reacciones adversas no hematológicas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron erupción, prurito, cefalea, náuseas, fatiga, alopecia, mialgia y dolor abdominal superior. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. La toxicidad hematológica derivada del tratamiento incluyó mielosupresión con trombocitopenia, neutropenia y anemia y las reacciones adversas bioquímicas incluyeron aumento de la alanina aminotransferasa, hiperbilirrubinemia, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la lipasa, aumento de la bilirrubina sanguínea, hiperglucemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (en orden descendente de frecuencia)¹¹⁵.

6.3.3. Otros agentes inhibidores de BCR-ABL

Más recientemente se han desarrollado nuevos inhibidores de quinasas de tirosina, lo que ha permitido aumentar el arsenal terapéutico contra la LMC. Entre ellos destacan:

6.3.3.1. Bosutinib (BOSULIF®)

El bosutinib es un inhibidor dual del Src y ABL quinasa, 200 veces más potente que el imatinib y que aunque actúa en múltiples mutaciones pero no sobre la T315I. Es capaz de unirse al dominio quinasa BCR-ABL tanto en la conformación activa como inactiva. Reduce la actividad del endotelio vascular mediado por factores de crecimiento, modificando la permeabilidad y extravasación de células tumorales y limita la interacción entre células tumorales y células sanas^{108,116,118}. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica con cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph+), en fase crónica (FC), fase acelerada (FA) o fase blástica (FB), tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa¹¹⁷. Los efectos adversos más comunes observados fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal), erupción cutánea, fiebre, fatiga y aumento de la alanina aminotransferasa. La mayoría de efectos secundarios de grado 3-4 fueron de baja incidencia como la diarrea, el aumento

de la ALT y la erupción cutánea. Sólo el 3 % de los pacientes experimentó un derrame pleural relacionado con el fármaco¹¹⁸.

6.3.3.2. Ponatinib (ICLUSIG®)

Ponatinib es el primer inhibidor de tirosinquinasa efectivo contra la mutación T315I, ya que a diferencia de imatinib, nilotinib y dasatinib, no necesita formar un enlace de hidrógeno con T315, por lo que puede acomodarse a la cadena lateral en la mutación T315I44. Además de la inhibición de BCR-ABL, ponatinib ha mostrado efecto en otras cinasas como SRC, FLT3, KIT, VEGFR, PDGFR y la familia de FGFR¹¹⁹. Por tanto, está indicado en la LMC en fase crónica, acelerada o blástica que sean resistentes a dasatinib o nilotinib, intolerantes a dasatinib o nilotinib y en los que no esté clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib; o que presenten la mutación T315I¹²⁰. Las reacciones adversas graves más frecuentes consistieron en neumonía, pancreatitis, fiebre, dolor abdominal, infarto de miocardio, fibrilación auricular, anemia, disminución del recuento de plaquetas, neutropenia febril, insuficiencia cardiaca, aumento de la lipasa, disnea, diarrea, disminución del recuento de neutrófilos, pancitopenia y efusión pericárdica. Se produjeron reacciones adversas oclusivas arteriales cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas graves.

7. FUTURO TERAPIAS BIOLÓGICAS

Estas nuevas moléculas suponen el tratamiento “ideal” frente a los diversos tipos de tumores existentes, permitiendo adaptar mejor el tratamiento a las características específicas de la enfermedad de cada paciente. Sin embargo, existen dos problemas básicos que limitan el desarrollo y eficacia de estas terapias. El primero de ellos es el escaso conocimiento existente de moléculas o procesos que sean exclusivos de células tumorales, dificultando la aparición de moléculas frente a dianas selectivas. Otro problema a solventar es la capacidad de las células tumorales de encontrar vías alternativas de crecimiento tumoral una vez se ha bloqueado el mecanismo de acción por la que actúan estas células (desarrollo de resistencias).

La piedra angular de las nuevas terapias biológicas la constituyen los tratamientos dirigidos. Pese a que se conocen múltiples aspectos de la biología celular y tumoral, son dos los aspectos que centran la línea de investigación de estas terapias y sobre la que actúan la mayoría de los fármacos desarrollados hasta la fecha: la generación y transmisión de señales del crecimiento tumoral, y la creación de nuevos vasos sanguíneos que nutran las células tumorales⁸.

El medicamento Trastuzumab Emtansina es el primer anticuerpo monoclonal conjugado autorizado, una de las líneas de investigación más prometedoras de cara al futuro. La combinación del anticuerpo monoclonal con un agente quimioterápico aúna las dos principales ventajas de ambos: la especificidad del anticuerpo y la eficacia en detener el crecimiento celular de la quimioterapia¹²⁰. Asimismo, otra línea investigadora reseñable consiste en la conjugación de anticuerpos a nanotransportadores como liposomas: inmunoliposomas. Estos sistemas permiten mejoras en la especificidad, farmacocinética, internalización y suministro intracelular, vida media y reducción de la toxicidad sistémica.

Otra estrategia prometedora radica en la búsqueda de nuevas terapias dirigidas que intervengan en la reparación de daños del ADN, inhibiendo los sistemas de reparación del mismo en las células tumorales. Dentro de este grupo de fármacos se ha desarrollado el olaparib (Lynparza®), indicado como tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, cáncer de trompa de Falopio o cáncer de peritoneo^{121,122}.

Como se describió previamente, el desarrollo de resistencias por parte de las células tumorales repercute en la efectividad de las terapias dirigidas. En este aspecto, algunos tumores inicialmente sensibles al tratamiento antiangiogénico (anti-VEGF) desarrollan mecanismos compensatorios para lograr vascularización. También hay tumores que intrínsecamente son resistentes a estas terapias. Se descubrió que la Galectina-1 (GAL-1), proteína sobreexpresada en estas situaciones, estimula las células endoteliales para que proliferen y generen nuevos vasos sanguíneos. La cuestión que se plantea y que se encuentra en pleno estudio es el desarrollo de fármacos que bloqueen conjuntamente el VEGF y la GAL-1¹²³. Así, algunas de las moléculas diseñadas más prometedoras y a expensas de ser aprobadas en un futuro próximo por la EMA son las siguientes:

MOLÉCULA	USO POTENCIAL
Dasatinib (Spycel®)	Inhibidores de tirosinquinasa en estudios para su aprobación como tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.
Cabozatinib (Cometriq®)	
Dovitinib	Inhibidor de tirosinquinasa y de EGFR-3 con posible acción terapéutica sobre numerosos tumores como el de próstata, pulmón o mama.

Oisemertinib (Tagrisso™)	Inhibidor de EGFR con acción sobre células con la mutación T790M, de utilidad terapéutica en el tratamiento de CPNM (con dicha mutación presente).
Necitumumab (Portrazza™)	Anticuerpo monoclonal anti-EGFR, posible tratamiento de CPNM en células escamosas en etapa avanzada.
Alectinib	Inhibidor del receptor tirosinquinasa ALK de última generación, futuro tratamiento del CPNM ALK positivo.
Ixazomib (Ninlaro®)	Inhibidor del proteosoma considerado eficaz como tratamiento del mieloma múltiple.
Auranofin (Ninlaro®)	Medicamento derivado de oro capaz de reducir los niveles de factor reumatoide e inhibir la proliferación linfocitaria, disminuyendo la liberación de enzimas lisosomales, así como la producción de radicales superóxido y de interleukina-1 (IL-1) en leucocitos. Se cree capaz de mejorar el pronóstico en pacientes con cáncer de ovario con deficiencia en la proteína BRCA1.
Nintedonib	Inhibidor de tirosinquinasa, con potencial eficacia en el tratamiento del cáncer de mama temprano tipo HER-2 negativo en combinación con paclitaxel.

CONCLUSIÓN

El cáncer engloba un conjunto de enfermedades con una característica común (proliferación de células de manera descontrolada). Hasta hace pocos años la terapia anticancerosa la quimioterapia constituía la base del tratamiento anticanceroso. Sin embargo, la investigación de la enfermedad mostró avances en el conocimiento de una serie de aspectos (genéticos, moleculares, inmunitarios) personalizados de la patología de cada paciente. El desarrollo y continuo avance en

inmunología, genética y biología molecular ha permitido enfocar la terapia oncológica hacia una medicina personalizada. Así surgieron las terapias biológicas, buscando un tratamiento de mayor selectividad que lograra una mayor eficacia y menor toxicidad que las terapias convencionales (radioterapia y quimioterapia).

Este estudio ha demostrado la incipiente importancia de este tipo de tratamientos en los cánceres más prevalentes, sobre los que se ha focalizado la revisión bibliográfica. En todos ellos, son numerosas las moléculas desarrolladas y utilizadas; predominando los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de tirosinquinasa. Los resultados de eficacia y seguridad extraídos de estas moléculas han apoyado la utilización de las mismas, y confirman que la línea de trabajo en el abordaje terapéutico de esta enfermedad es la correcta.

Finalmente, concluir que pese a que la implantación de las primeras moléculas de este grupo terapéutico ha abierto una nueva ventana de optimismo el trabajo de investigación es todavía tedioso, siendo necesario superar ciertos escollos (adquisición de mecanismo de resistencias y escasa existencia de mecanismos exclusivos de un proceso tumoral concreto) a fin de desarrollar el tratamiento personalizado perfecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. ¿Qué es el cáncer? Instituto nacional del cáncer [Internet] [Citado el 9 de Febrero 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/que-es>
2. American Cancer Society. What is cáncer? [Monografía en Internet] Atlanta: American Cancer Society; 2015 [Citado el 6 de Octubre 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/cancerbasics/what-is-cancer>
3. Rodríguez Fragoso L, Hernández Baltasar E, Reyes Esparza JA. El ciclo celular: características, regulación e importancia en el cáncer. Biotecnología aplicada. 2004; 21(2):60-69
4. OMS. Organización Mundial de la Salud [Sede Web]. Ginebra: OMS; 2015 [Citado el 1 Marzo 2015]. Centro de Prensa. Notas Descriptivas. Cáncer (nº 297). Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>

5. Cancer statistics - specific cancers. Eurostat [Internet] [Citado el 11 de Diciembre 2015]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics -
_specific_cancers](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics_-_specific_cancers)
6. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
7. Terapias biológicas para el cáncer. Instituto Nacional del cáncer [Internet] [Citado el 12 de Junio 2013]. Disponible en: [http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-
terapias-biologicas-respuestas](http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-terapias-biologicas-respuestas)
8. Urruticoechea A, Hernández Jorge A. Tratamientos biológicos: qué son y cómo actúan. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet] [Citado el 30 de Marzo 2015]. Disponible en: [http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/nuevos-tratamientos-
biologicos-que-son-y-como-actuan](http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/guia-actualizada/nuevos-tratamientos-biologicos-que-son-y-como-actuan)
9. Campos L, Carrozzo M, Dell Acqua M, Mendieta M, Milanese P, Viera A. Terapias biológicas, conceptos generales y participación en el esquema de costos global de medicamentos [Internet]. Disponible en: <http://auditoriamedicahoy.net/biblioteca/Terapiasbiol%C3%B3gicas.pdf>
10. Vacunas contra el cáncer. Instituto nacional del cáncer [Internet] [Citado el 15 de Noviembre 2011]. Disponible en: [http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/hoja-informativa-
vacunas](http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/hoja-informativa-vacunas)
11. Cancer statistics - specific cancers. Eurostat [Internet] [Citado el 11 de diciembre 2015]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics -
_specific_cancers](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Cancer_statistics_-_specific_cancers)
12. Lippman M. Cáncer de Mama. En: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al, Eds. Harrison Principios de Medicina Interna. Vol 1. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2013. p. 441-46.

13. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition [Monografía en internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2015 [citado 1 marzo 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-044738.pdf>
14. AJCC. The American Joint Committee on Cancer [Sede Web]. Chicago: AJCC; 2009 [actualizado 2009; citado 3 marzo 2015]. What is Cancer Staging? Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>
15. AJCC. The American Joint Committee on Cancer [Sede Web]. Chicago: AJCC; 2009 [citado 3 marzo 2015]. Quick References. Breast Staging Schema. Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/BreastSmall.pdf>
16. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000; 406: 747-52.
17. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci USA. 2001; 98:10869-10874.
18. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuéllar-Hubbe M, Robles-Vidal CM & Maafs-Molina E. Molecular classification of breast cancer. Cir Ciruj. 2008; 76:87-93.
19. Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J & Baselga J. Trastuzumab (Herceptin), a Humanized Anti-HER2 Receptor Monoclonal Antibody, Inhibits Basal and Activated HER2 Ectodomain Cleavage in Breast Cancer Cells. Cancer Research. 2001; 61:4744-49.
20. Clynes RA, Towers TL, Presta LG & Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. Nature Medicine. 2000; 6:443-46.
21. Ficha Técnica de trastuzumab. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf (acceso noviembre 2015)
22. Harries M & Smith I. The development and clinical use of trastuzumab (Herceptin). Endocrine-Related Cancer. 2002; 9:75-78.

23. Dhillon S. Trastuzumab Emtansine: A Review of Its Use in Patients with HER2-Positive Advanced Breast Cancer Previously Treated with Trastuzumab-Based Therapy. *Drugs*. 2014; 74:675-86.

24. Ficha Técnica de trastuzumab emtansina European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf (acceso diciembre 2015).

25. Informe de la Sociedad Española de Oncología Médica sobre trastuzumab-emsatina. Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_Kadcyla_trastuzumab_emtansina.pdf (acceso diciembre 2015).

26. Informe de posicionamiento terapéutico PT-Trastuzumab-Emtansina/V1/10072015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/transtuzumab-emtansina-kadcyla.pdf> (acceso diciembre 2015).

27. Beverly M & Goss PE. Lapatinib: Current Status and Future Directions in Breast Cancer. *The Oncologist*. 2006; 11:1047-57.

28. Ficha técnica lapatinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf (acceso diciembre 2015).

29. Ficha técnica pertuzumab. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf (acceso diciembre 2015).

30. Informe de posicionamiento terapéutico Pertuzumab PT/V1/17062014 <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-Pertuzumab-perjeta-aprobado-GCPT.pdf> (acceso diciembre 2015).

31. Ficha técnica bevacizumab. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (acceso diciembre 2015).

32. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris III HA et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor- Positive Advanced Breast Cancer. The New England Journal of Medicine. 2012; 366 (6):520-39-
33. Proyecto de prospecto de Novartis para Everolimus. Disponible en: <http://www.novartis.com.ar/novartis-argentina/grupo-novartis-en-argentina/pdf/EVEROLIMUS-2.5.pdf> (acceso diciembre 2015).
34. Ficha Técnica Everolimus. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf (acceso diciembre 2015).
35. Carey LA, Rugo HS, Marcom K, Mayer EL et al. TBCRC 001: Randomized Phase II Study of Cetuximab in Combination With Carboplatin in Stage IV Triple-Negative Breast Cancer. Journal of Clinical Oncologist. 2012; 30(21):2615-23.
36. Cáncer de próstata: Tipos. Asociación española contra el cáncer [Internet] [Citado el 23 de Noviembre 2015]. Disponible en: <https://www.aecc.es/sobreelelcaner/cancerporlocalizacion/cancerdeprostata/Paginas/tipos.aspx>
37. Abad A, Lluch A, Martín M, Mendiola F, editores. Protocolos en Oncología. 4a de. Madrid: Glaxosmithkline; 2009.
38. Factores de Riesgo del cáncer de próstata. Prostate cancer foundation [Internet]. Disponible en: http://www.pcf.org/site/c.leJRIROrEpH/b.8586053/k.942B/Factores_de_Riesgo_del_C225necerde_P_r243stata.htm
39. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de próstata. [Monografía en internet] Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2015 [Citado el 30 de Junio 2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/genitourinario/prostata?showall=1>
40. American Cancer society. Cáncer de próstata. [Monografía en internet] Atlanta: American Cancer Society; 2015 [Citado el 2 de Junio 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002319-pdf.pdf>

41. Cáncer de próstata: Opciones de tratamiento. Cancer.net [Internet] [Citado Octubre 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-de-prstata/opciones-de-tratamiento>
42. Khosravi P, Pérez G. Cáncer de próstata metastásico. *Oncología*. 2006; 29(10).
43. Koechling W, Hjortkjaer R, Tankó L. Degarelix, a novel GnRH antagonist, causes minimal histamine release compared with cetrorelix, abarelix and ganirelix in an ex vivo model of human skin samples. *Br J Clin Pharmacol*. Oct 2010; 70(4):580–587.
44. Ficha técnica sipuleucel-T. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130906126572/anx_126572_es.pdf (acceso Noviembre 2015).
45. Botrel TE, Clark O, Pompeo AC, Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U, et al. Immunotherapy with Sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC): a systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*. 2012; 38(6):717-727.
46. Cáncer de pulmón microcítico (células pequeñas). American Cancer Society [Internet] [Citado el 22 de Enero 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002310-pdf.pdf>
47. Cáncer de pulmón. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet] [Citado el 13 de Marzo 2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-toracios/cancer-de-pulmon?showall=1>
48. Cáncer de pulmón: Tipos. Asociación española contra el cáncer [Internet] [Citado el 8 de Mayo 2012]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdepulmon/Paginas/tipos.aspx>
49. Ellis P. Anti-angiogenesis in personalized therapy of lung cancer [abstract]. *Adv Exp Med Bio*. 2015; 893:91-126.
50. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. 2009; 28 (1):24-31.

51. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004; 304:1497-1500.
52. Mahipal A, Kothari N, Gupta S. Epidermal Growth Receptor Inhibitors: Coming of age. *Cancer control*. 2014; 21(1):74-79.
53. Ficha técnica gefitinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf (acceso Enero 2016).
54. Gao G, Ren S, Li A, Xu J, Xu Q, Su C, et al. Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: a meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2011; 131:E822-E829.
55. Ficha técnica erlotinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf (acceso Enero 2016).
56. Nuevos principios activos: erlotinib. *IT del Sistema Nacional de Salud*. 2006; 30(2): 50-51.
57. Pitarch G, Garde J, Torrijos A, Juárez A, Febrer MI, Camps C. Adverse cutaneous reactions to erlotinib [abstract]. *Actas Dermosifiliogr*. 2015; 106(6):483-492.
58. Ficha técnica afatinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf (acceso Enero 2016).
59. Schuler M, Yang JC, Park K, Kim JH, Bannouna J, Chen YM, et al. Afatinib beyond progression in patients with non-small-cell lung cancer following chemotherapy, erlotinib/ gefitinib and afatinib: phase III randomized LUX-Lung 5 trial. *Ann Oncol*. 2016; 1-7.
60. Soria JC, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(8):897-907.

61. Li Y, Ye X, Liu J, Zha J, Pei L. Evaluation of EML4-ALK Fusion Proteins in Non–Small Cell Lung Cancer Using Small Molecule Inhibitors. *Neoplasia*. 2011; 13(1):1-11.
62. Ficha técnica crizotinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_es.pdf (acceso Enero 2016).
63. Ou SH, Bartlett CH, Mino-Kenudson M, Cui J, Iafrate AJ. Crizotinib for the Treatment of ALK-Rearranged Non-Small Cell Lung Cancer: A Success Story to Usher in the Second Decade of Molecular Targeted Therapy in Oncology. *Oncologist*. 2012; 17(11):1351-1375.
64. Ficha técnica ceritinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003819/WC500187504.pdf (acceso Enero 2016).
65. Nix NM, Brown KS. Ceritinib for ALK-Rearrangement– Positive Non–Small Cell Lung Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2015; 6:156–160.
66. ¿Qué es el cáncer colorrectal? American Cancer Society [Internet] [Citado el 29 de Abril 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002290-pdf.pdf>
67. Cáncer de colón y recto. Sociedad Española de Oncología Médica [Internet] [Citado el 25 de Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/colon-recto?showall=1>
68. Cáncer de colón: Elección del tratamiento. Asociación española contra el cáncer [Internet] [Citado el 12 de Diciembre 2014]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdecolon/Paginas/elecciondeltratamiento.aspx>
69. Hosemann S. Cáncer de colón en estadio II: ¿Terapia adyuvante? *Oncolog*. 2010; 55(10).
70. Spano JP, Fagard R, Soria JC, Rixe O, Khayat D, Milano G. Epidermal growth factor receptor signaling in colorectal cancer: preclinical data and therapeutic perspectives. *Ann Oncol*. Feb 2005; 16(2):189-194.

71. Tay R, Wong R, Hawkes E. Treatment of metastatic colorectal cancer: focus on panitumumab. *Cancer Manag Res.* 2014; 7:189–198.
72. Keating G. Panitumumab: A review of its use in metastatic colorectal cancer. *Drugs.* 2010; 70(8):1059-1078.
73. Ficha técnica panitumumab. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf) (acceso Diciembre 2015).
74. Peeters M, Karthaus M, Rivera F, Terwey JH, Douillar JY. Panitumumab in metastatic colorectal cancer: The importance of tumour *RAS* status. *Drugs.* 2015; 75:731–748.
75. Amado R, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman D, Juan T, et al. Wild-Type *KRAS* is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10).
76. Jaka A, Gutiérrez A, López A, del Alcázar E, Zubizarreta J, Vildosola S, et al. Predictors of Tumor Response to Cetuximab and Panitumumab in 116 Patients and a Review of Approaches to Managing Skin Toxicity. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106:483-92.
77. Stephanie, Blick, Scott Lesley. Cetuximab: A review of its use in squamous cell carcinoma of the head and neck and metastatic colorectal cancer. *Drugs.* 2007; 67(17):2585-2607.
78. Cetuximab. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual [Internet]. Disponible en: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-
site/Drug%20Index/Cetuximab_monograph_1May2013.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Cetuximab_monograph_1May2013.pdf) (acceso Diciembre 2015).
79. Ficha técnica cetuximab. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf) (acceso Diciembre 2015).
80. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351:337-345.

81. Bazo-Gil I, Páramo JA, García-Foncillas J. Nuevos factores pronósticos y predictivos en el cáncer colorrectal avanzado. *Med Clin*. 2005; 126(14):541-548.
82. Carmeliet P. VEGF as a Key Mediator of Angiogenesis in Cancer [abstract]. *Oncology*. 2005; 69:4–10.
83. Loupakis F, Stein A, Ychou M, Hermann F, Salud A, Österlund P. A Review of Clinical Studies and Practical Guide for the Administration of Triplet Chemotherapy Regimens with Bevacizumab in First-line Metastatic Colorectal Cancer. *Target Oncol*. 2015; 1-16.
84. Ficha técnica regorafenib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf (acceso Enero 2016).
85. Kirstein M, Lange A, Prenzler A, Manns M, Kubicka S, Vogel A. Targeted therapies in colorectal cancer: A systematic review and assesment of currently available data. *Oncologist*. 2014; 19:1156–1168.
86. FDA approval for Ramucirumab American Cancer Society [Internet] [Citado el 30 de Abril 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-ramucirumab>
87. Ficha técnica ramucirumab. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf (acceso Enero 2016).
88. Adverse reaction profile for CYRAMZA in combination with FOLFIRI. Lilly [Internet]. Disponible en: <http://www.cyramzahcp.com/mcrc/safety/raise-adverse-reactions.html> (acceso Enero 2016).
89. Ficha técnica aflibercept. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002532/WC500139484.pdf (acceso Enero 2016).
90. American Cancer Society: cáncer de estómago. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002322-pdf.pdf> (Acceso diciembre 2015)

91. AJCC. The American Joint Committee on Cancer [Sede Web]. Chicago: AJCC; 2009 [actualizado 2009; citado 3 marzo 2015]. What is Cancer Staging? Disponible en: <https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>
92. Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de próstata. [Monografía en internet] Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2015 [Citado el 11 de Mayo 2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/digestivo/estomago?start=9#content>
93. Croxtall JD & Mckeage K. Trastuzumab: In HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer. Drugs. 2010; 70(17):2259-67
94. Sandorf M. Trastuzumab: A Review of Its Use in Her2-Positive Advanced Gastric Cancer. Drugs. 2013; 73:1605-15
95. Spratlin J, Ramucirumab (IMC-1121B): Monoclonal Antibody Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2. Current Oncology. 2011; 13(2):97-102.
96. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2014; 383(9911): 31-9.
97. Informe de posicionamiento terapéutico PT-Ramucirumab/V1/18122015. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ramucirumab-Cyramza.pdf> (acceso diciembre 2015).
98. Wang J, Wang Z, Zhao Y. Incidence and Risk of Hypertension with Ramucirumab in Cancer Patients: A Meta-Analysis of Published Studies. Clinical Drug Investigation. 2015; 35(4): 221-28.
99. Fernández A, Aparicio J. Imatinib y tumor del estroma gastrointestinal (GIST): un tratamiento selectivo frente a una diana molecular. Revista española de enfermedades digestivas.dig. 2004 ; 96(10):723-29.

100. Ficha técnica Imatinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf (acceso diciembre 2015).
101. Deeks E & Keating G. Sunitinib. *Drugs*. 2006; 66(17): 2255-66.
102. Ficha Técnica Sunitinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf (acceso diciembre 2015).
103. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2006; 368(9544):1329-38.
104. SEER Cancer Statistics Factsheets: Chronic Myeloid Leukemia. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda, MD. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmvl.html>
105. Leucemia mieloide (mielógena) crónica: Guía detallada. American Cancer Society® [Internet]. Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/leucemiamieloidemielogenacronica/guiadetallada/index>
106. Cervantes F, Leucemia mieloide crónica. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(17):658-659
107. Deininger MWN, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood journal* [Internet]. 2000 Noviembre; 96(10):3343-52
108. Morales C, Torres Cárdenas V, Valencia JE, Ribón G, Manrique RD. Leucemia mieloide crónica: diagnóstico y tratamiento. *CES Med*. 2010; 24(1):97-108
109. Etienne G, Dulucq S, Nicolini F-E, et al. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. *Haematologica*. 2014; 99(3):458-64.
110. Gómez Flores MA, Morel IA, Ramirez LM, Dra. Gómez Flores DS. Efectos adversos del mesilato de imatinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. *Rev de posgrado de la vía Cátedra de Medicina*. 2007 Octubre; 174:16-19

111. Kantarjian H, Jabbour E, Grimley J, Kirkpatrick P. Dasatinib. *Natur reviews: draws discovery*. 2006 Septiembre; 5:717-18.
112. Ficha Técnica dasatinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf)
113. Tinsley S. Safety profiles of second-line tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukaemia. *Journal Of Clinical Nursing* [Internet]. 2010 Mayo. [Citado 2015, diciembre]; 19(9/10): 1207-1218.
114. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome–positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood Journal* [Internet]. 2007 Noviembre. 110(10):3540-46
115. Ficha Técnica nilotinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf)
116. Kantarjian HM, Giles F, Quintas-Cardama A, Cortes J. Important therapeutic targets in chronic myelogenous leukemia. *Clin.Cancer Res*. 2007 Feb 15; 13(4):1089-97.
117. Ficha Técnica bosutinif. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf)
118. Remsing Rix LL, Rix U, Colinge J, et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia*. 2009; 23:477-85.
119. Avilés-Vázquez S, Chávez-González A, Mayani H. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). *Gaceta Médica de México*. 2013; 149:646-54

120. Ficha técnica ponatinib. European Medicines Agency [Internet]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf)

121. Lluch A, Pérez-Fidalgo JA, Martín P. Evolución y cáncer: progreso y tratamiento de tumores. *Mètode*. 2013; 78.

122. La reparación de daños en el ADN guía el desarrollo de las nuevas terapias dirigidas contra el cáncer. *Medicina 21* [Internet][Citado 4 de Diciembre 2015]. Disponible en: http://www.medicina21.com/Notas_de_Prensa-V9378.html

123. Croci D, Cerliani J, Pinto N, Morosi L, Rabinovich G. Regulatory role of glycans in the control of hypoxia-driven angiogenesis and sensitivity to anti-angiogenic treatment. *Glycobiology*. 2014; 24(12): 1283-1290.

ANEXO:

124. Rodríguez Fragoso L, Hernández Baltasar E, Reyes Esparza JA. El ciclo celular: características, regulación e importancia en el cáncer. *Biotecnología aplicada*. 2004; 21(2):60-69.

125. Contenidos en medicina: fármacos inhibidores tirosín quinasa [Internet][Citado el 26 de junio 2011]. Disponible en: <http://contenidosdemedicina.blogspot.com.es/>

126. HER2 receptor and cáncer cells. What health [Internet] [Citado el 11 de marzo 2009]. Disponible en: <http://www.whathealth.com/breastcancer/her2receptor.html>

127. Goss PE, Smith IE, O'Shaughnessy J, Ejlersen B, Kaufmann M, Boyle F et al. Adjuvant lapatinib for women with early-stage HER2-positive breast cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet oncology*. 2013; 14(1):88-96.

128. Campos-Parra A, Cruz-Rico G, Arrieta O. Genotipificación en cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2012; 11(1):35-44.

129. Medicina personalizada. Complejo universitario de Granada [Internet] [Citado el 24 de Noviembre 2015]. Disponible en: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/anatomia_patologica/medicina_personalizada.php#indice_368218

130. Javle M, Smyth EC, Chau I. Ramucirumab: Successfully Targeting Angiogenesis in Gastric Cancer. *Clinical cancer research*. 2014;20: 5875.
131. Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clinical cares options oncology* [Internet] [Citado el 15 de diciembre 2009]. Disponible en: https://www.clinicaloptions.com/Oncology/Treatment%20Updates/GIST%202009/Module/Current_and_Future_Therapies/Pages/Page%205.aspx
132. Diccionario del cáncer: cromosoma filadelfia. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44179>
133. Kantarjian HM, Giles F, Quinta A. Important Therapeutic Targets in Chronic Myelogenous Leukemia. *Clin Cancer Research*. 2007;13(4): 1089-97.
134. Weisberg E, Manley P, Mestan K, Cowan-Jacob S, Ray A, Griffin JD. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *British journal of cancer*. 2006;94: 1765-69.