

Blancos moleculares

Dr. Jorge Gutiérrez C.
Presidente Grupo Oncológico Cooperativo
Chileno Investigación (GOCCHI).
Instituto Oncológico
Clínica Las Condes.

Resumen

Los blancos moleculares utilizan los conocimientos adquiridos sobre los mecanismos que regulan el crecimiento celular. Las células tumorales se caracterizan por su autonomía de proliferación. Esta condición se obtiene por una alteración de la respuesta a las señales que regulan la multiplicación, por la inhibición de la muerte celular programada luego de un daño al ADN, por su capacidad para estimular la formación de nuevos vasos y por la habilidad para invadir y dar origen a metástasis. Cada uno de estos procesos es susceptible de ser blanco de una acción terapéutica. Se han logrado resultados clínicos bloqueando los receptores de membrana encargados de recibir señales de proliferación, mediante el uso de anticuerpos monoclonales como el rituximab, en linfomas, la herceptina, en cáncer de mama y el cetuximab en cáncer en colon, cabeza y cuello. También se ha logrado frenar la acción de estos receptores inhibiendo la actividad de tirosina kinasa de los receptores de membrana activados, mediante moléculas como el imatinib (leucemia mieloide crónica), gefitinib y erlotinib (cáncer de pulmón y páncreas). Otra estrategia exitosa ha

sido inhibir la formación de nuevos vasos (neo angiogénesis). Un anticuerpo monoclonal dirigido contra un estimulador fundamental de este proceso el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ha demostrado ser activo en cáncer de colon, mama y pulmón. Finalmente, se están desarrollando moléculas con blancos múltiples. Un ejemplo es el sunitinib que actúa sobre receptores de los pericitos y células endoteliales (actividad anti angiogénica) y sobre receptores de la membrana de las células tumorales (acción anti proliferativa directa) y ha logrado éxito en el tratamiento del cáncer renal metastásico y los GIST. Se espera, en los próximos años, el desarrollo de estrategias de bloqueos múltiples, las que permitirán una mayor actividad de este tipo de terapia.

INTRODUCCIÓN

Al agregar terapias médicas, quimioterapia y hormonoterapia (adyuvancia), se ha logrado aumentar en forma significativa los porcentajes de curación luego de la cirugía en patologías frecuentes como el cáncer de mama (1), de colon (2) y pulmón (3).

Este hecho es una corroboración del concepto que el cáncer es una enfermedad frecuentemente diseminada, aun en aquellos casos en los cuales los estudios de extensión no muestren metástasis a distancia. La efectividad de la adyuvancia sistémica se explica por la capacidad de eliminar células ocultas que meses o años después serían el origen de la aparición de recaídas a distancia. Se intentó mejorar los resultados recurriendo a la aplicación de dosis muy elevadas de quimioterapia, con el soporte de células hematopoyéticas (transplante autólogo de médula ósea). Esta estrategia fracasó en los tumores sólidos. En los últimos años se han logrado avances con la introducción de drogas nuevas como los taxanos, nuevas sales de platino, etc. Pero además el conocimiento de los mecanismos que explican el crecimiento de las células tumorales ha llevado a la introducción de una nueva modalidad de tratamiento, los blancos moleculares. Estas técnicas ofrecen la posibilidad de alcanzar mayores niveles de éxito en el tratamiento del cáncer.

CARACTERÍSTICAS DE LA CÉLULA TUMORAL

Las células tumorales se caracterizan por su autonomía de proliferación, es decir por ser independientes de las señales que regulan la multiplicación celular, por la inhibición de la apoptosis, o muerte celular programada, ante las lesiones del ADN, su capacidad de generar nuevos vasos (angiogénesis) y su tendencia de invadir y dar metástasis. Cada uno de estos procesos tiene una regulación bioquímica y cada etapa de ellos es susceptible de transformarse en un blanco terapéutico. Las señales que condicionan el comportamiento de las células se transmiten por medio de un complejo sistema que lleva las "instrucciones" desde la membrana celular hasta el núcleo; este sistema recibe el nombre de vía de transducción de señales. Una parte importante de la "ventaja proliferativa" de las células tumorales tiene relación con alteraciones de este

sistema de señales cuya sobre expresión independiza las células cancerosas de sus controles normales.

Un punto muy importante en este sistema lo constituyen los receptores de membrana, con actividad de tirosina quinasa, que por acción de un ligando experimentan una fosforilación que es transmitida por una cascada fosforilativa hasta llevar la información al núcleo. Una familia de receptores de especial importancia, por la frecuencia en la cual se encuentran sobre expresados es la familia HER que consta de cuatro componentes HER-1, HER-2, HER-3 y HER-4.

Los dos primeros han sido blancos exitosos de terapias moleculares.

Otro de los puntos importantes de biología de las células tumorales que han dado la oportunidad para la preparación de agentes antineoplásicas es la necesidad de los implantes tumorales de generar la formación de nuevos vasos para su nutrición y para tener acceso al sistema sanguíneo y originar metástasis a distancia.

TERAPIAS DE BLANCOS MOLECULARES

Las estrategias que ya han presentado resultados terapéuticos se han dirigido a frenar los receptores de tirosina quinasa de la membrana. Esta acción se ha desarrollado mediante el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra la porción extracitoplasmática del receptor o bien mediante moléculas pequeñas que penetran al citoplasma e inhiben la actividad de tirosina quinasa.

INHIBIDORES DE TIROSINA QUINASA

El primer inhibidor de tirosina quinasa se desarrolló para bloquear una proteína anormal, proteína de fusión que se establece como consecuencia de translocación 9;22 que permite la unión de dos genes BCR y ABL. Esta alteración da origen a la leucemia mielode crónica y el uso de este inhibidor, denominado imatinib (Glivec) es considerado actual-

mente el tratamiento de elección para los pacientes que no son candidatos a un trasplante alogeneico de médula ósea.

El estudio IRIS comparó el uso del tratamiento considerado estándar hasta entonces, interferón más citarabina versus imatinib en 1106 enfermos. Cabe destacar que se permitió el cambio de rama de terapia para aquellos enfermos que presentaban progresión. El punto es importante porque al agregar Glivec a los enfermos que fallaban al interferon más citarabina, necesariamente se disminuye el impacto sobre las curvas de supervivencia. Siete enfermos de 553 (1%) se cambiaron de imatinib a la otra rama y en cambio 218 de 553 (39%) debieron salir de la rama de interferón más citarabina para continuar con imatinib, ya sea por progresión, falta de respuesta o por efectos tóxicos.

La respuesta al tratamiento de la leucemia mielode crónica se mide por el efecto sobre la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph). Se considera una respuesta completa cuando desaparece de todas las células y una respuesta mayor cuando se reduce al 35%. Se ha demostrado que ambas situaciones se acompañan de una prolongación substancial de la supervivencia. Con el Glivec se logró 83% de respuestas citogenéticas mayores, contra 20% del esquema antiguo y 68% de respuesta citogenética completa, contra 7% en la rama control.

Las curvas de supervivencia también favorecieron al Glivec con una supervivencia libre de progresión al año de 97.2%, contra sólo de 80.3% para la combinación de interferón y citarabina (< 0.001) (4).

Además, se pudo comprobar que el imatinib era capaz de bloquear dos receptores de membrana que juegan un papel muy importante en la génesis y progresión de los sarcomas gastrointestinales (GIST), c-Kit y PDGF. El uso del medicamento ha permitido tener supervivencia de 85% a los 19 meses en los GIST metastásico, lo que contrasta con la cifra histórica de

sólo 10% (5). Para ambas patologías se ha demostrado la efectividad de nuevas moléculas como el dasatinib y sunitinib (Sutent), que son capaces de revertir la aparición de resistencia al imatinib.

En el cáncer pulmonar de células no pequeñas se ha recurrido al uso de otras dos moléculas gefitinib (Iressa) y erlotinib (Tarceva). De las dos, la que ha alcanzado mayor relevancia es el erlotinib, cuya actividad se demostró al obtener una prolongación significativa (p 0.001), aunque modesta (6.7 meses versus 4.7 meses), en la mediana de supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas, refractarios a la quimioterapia, al compararlo con placebo en un estudio aleatorio prospectivo de 731 enfermos (6).

En una presentación reciente se comparó en 569 enfermos con cáncer pancreático no reseccable, el uso de gemcitabine más erlotinib versus gencitabine sola.

La combinación mostró también una superioridad significativa (p 0.025) aunque pequeña con una prolongación de la mediana de supervivencia 5.91 meses a 6.37 meses y con un incremento de los enfermos sobrevivientes al año de 17% a 24% (7). Se trata del primer estudio que demuestra una sinergia entre un inhibidor de tirosina quinasa con un quimioterápico.

ANTICUERPOS MONOCLONALES CONTRA RECEPTORES DE MEMBRANA.

El mayor éxito terapéutico se ha obtenido con anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de membrana. Hay cuatro medicamentos en uso: rituximab (Mabthera), trastuzumab (Herceptina), cetuximab (Erbix) y bevacizumab (Avastin), el cual no actúa sobre un receptor, sino que directamente sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y de ese modo tiene una acción anti angiogénica.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD-20 presente en los linfomas de estirpe B que son la variedad más frecuente de los lin-

fomas no Hodgkin. Su acción terapéutica se demostró primero por su capacidad de inducir remisiones prolongadas en linfomas de bajo grado (8) previamente sometidos a varias terapias previas y posteriormente por mejorar los resultados obtenidos con la quimioterapia en los linfomas de mayor agresividad (9).

Actualmente, el rituximab se considera un componente esencial de la terapia de los linfomas B.

Por su parte, el trastuzumab esta dirigido contra el receptor HER-2 Neu que está sobre expresado en el 20% de los cáncer de mama. Su efectividad se demostró primero por potenciar el efecto de la quimioterapia en el cáncer de mama metastásico (10) y luego por la capacidad de reducir en un 50% las recaídas el primer año luego de la cirugía de un cáncer de mama localizado. Esta respuesta, la más importante nunca alcanzada con una terapia sistémica adyuvante, se ha corroborado en cuatro estudios fase III que acumulan una cifra de enfermos superior a 14.000 (11, 12, 13).

El cetuximab, anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor del factor de crecimiento epidérmico, ha demostrado la capacidad de recuperar la sensibilidad de pacientes con cáncer de colon. En 329 enfermos con cáncer de colon metastásico, los cuales habían progresado luego de tratamiento con irinotecan, la combinación del anticuerpo con el irinotecan, en las mismas dosis previas, se demostró superior al uso del cetuximab como monoterapia: 22.9% de respuestas contra 10.8% con cetuximab solo (p 0.007) (14).

TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

El uso del anticuerpo monoclonal bevacizumab (Avastin) constituye la terapia dirigida hacia blancos moleculares que ha tenido un espectro más amplio de acción. En primer lugar se demostró su capacidad para mejorar el resultado de quimioterapia de primera línea en el cáncer de colon metastásico. Al combinarlo con irinotecan, leucovorina y 5FU se logró prolongar la supervivencia mediana

de 15.6 a 20.3 meses es un estudio con 813 enfermos (p < 0.001) (15). Posteriormente, se ha podido demostrar la eficacia de la droga en enfermos que son refractarios a líneas previas de quimioterapia. En 829 enfermos previamente tratados, la combinación con el esquema Folfox (5FU, leucovorina y oxaliplatino) demostró un incremento en dos meses de la supervivencia mediana sobre el uso de la quimioterapia sola (p 0.0018).

Igualmente se ha demostrado la capacidad del anticuerpo para mejorar la respuesta a la asociación de carboplatino con taxol en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas de histología no escamosa. En un estudio fase III con 678 enfermos, el bevacizumab prolonga, en dos meses (10.2 a 12.5) la supervivencia mediana de los pacientes (16).

Finalmente, la asociación de bevacizumab con paclitaxel también produce un incremento del efecto de la quimioterapia en el manejo de las enfermas con cáncer de mama metastásico. En un estudio fase III se comprobó la prolongación de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad de 6.11 meses a 10.97 meses (17).

TERAPIA DE BLANCOS MÚLTIPLES

Se han desarrollado moléculas capaces de actuar bloqueando diversos procesos que intervienen en el crecimiento tumoral. Un ejemplo de ellas, con actividad demostrada es el sunitinib (Sutent), el cual bloquea receptores presentes en las células tumorales y que son importantes para la proliferación celular como c-Kit, FLT3. También actúa sobre el receptor del factor de crecimiento asociado a plaquetas (PDGFR) que forma parte de los receptores que estimulan el crecimiento celular pero además contribuye a la liberación de factores, como VEGF, capaces de estimular la angiogénesis. Finalmente, la droga también bloquea el receptor de factor del crecimiento del endotelio vascular (VEGFR), impidiendo así la formación de los nuevos vasos.

Los resultados más importantes con el

sunitinib se han presentado en el cáncer renal metastásico. Se trata de una enfermedad en la cual la quimioterapia es inactiva y las terapias inmunológicas (interferon e interleukina-2) ofrecen respuestas de sólo un 15% y con marcada toxicidad. El tiempo a progresión de la enfermedad, habitualmente, es muy corto, tres meses.

Se han efectuado dos estudios fase II con el medicamento. Los dos en enfermos refractarios a una primera línea de tratamiento. El primero con 63 enfermos, el segundo con 106. Las respuestas fueron 40 y 44% respectivamente con 28% y 23% de estabilización tumoral. El tiempo a la progresión tumoral fue 8.7 meses para el primer estudio y 8.1 meses para el segundo. La mediana de supervivencia para el primer estudio fue de 16.4 meses y en el segundo aún no se ha alcanzado (18).

El medicamento ha tenido éxito además en la terapia de pacientes con GIST que ha desarrollado resistencia al imatinib. La evaluación efectuada en un estudio fase III, doble ciego, en un grupo de 312 enfermos permitió demostrar la actividad de la droga con una supervivencia libre de progresión de 6.3 meses contra 1.5 del placebo (19).

PERSPECTIVAS

Hay que considerar que nos encontramos en los primeros años de la utilización de estas terapias. Hay muchas moléculas nuevas en estudio. Por otro lado se han perfeccionado las evaluaciones que permitirán, mediante técnicas de biología molecular, predecir y controlar las respuestas a los tratamientos.

Se puede avizorar que se establecerán varias otras estrategias de acción: modulación de etapas intermedias de la señalización intracitoplasmática, acción sobre la regulación del ciclo celular, restauración de la capacidad de apoptosis, etc. De ese modo, es posible que en los años venideros lleguemos a usar diversas combinaciones de fármacos adaptadas a las condiciones biológicas de cada tumor. Se habrán alcanzado, así, mayores nive-

les de eficacia y con menor toxicidad al evitar el daño sobre los tejidos normales.

BIBLIOGRAFÍA

- 1> Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCCG): Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival, an overview of randomised trials. *The Lancet* 365: 1687- 1717, 2005.
- 2> André T, Bone C, Mounedji-Boudiaf L et al: Oxaliplatin, Fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350: 2343-2351, 2004.
- 3> The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group: Cisplatin adjuvant chemotherapy based I patients with completely resected non small cell lung cancer. *N Engl J Med* 350: 351-361, 2004.
- 4> O'Brien G, Guilhot F, Larson R et al: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leucemia. *N Engl J Med* 348:994 - 1004,2003.
- 5> Blanke C, Joensuu H, Demetri G et al: Long term follow up of advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) patients treated with imatinib. *Gastrointestinal Cancers Symposium ASCO 2004*, abts 2.
- 6> Shepherd FA, Rodrigues J, Ciuleano T et al: Erlotinib in previously treated patients with non small lung cancer. *N Engl J Med* 353:122-132,2005.
- 7> Moore MJ, Goldstein D, Hamm J et al: Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. *A phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. ASCO 2005*, abst 1.
- 8> Hainsworth J, Litchy S, Burris H et al: Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 20:4261,2002.
- 9> Haberman T, Weller E, Morrison V et al: Phase trial III of rituximab-CHOP vs CHOP alone with a second randomisation to maintenance rituximab or observation in patients 60 years of age and older with diffuse large-cell lymphoma.

Blood 102: abst 6,2003.

10> Slamón D, Layland-Jones B, Shack S et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER-2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med* 344:783 - 792,2001.

11> Raymond E, Perez E, Bryant J et al: Doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab as adjuvant therapy for patients with HER-2 positive operable breast cancer. *Combined analysis of NSABP-B31/NCCTG N9839. ASCO 2005: symposium de anticuerpos monoclonales en cáncer de mama.*

12> Piccart G, Gabhart M in behalf of The Breast International Group (BIG), Non BIG group, Independent sites, F Hoffman-La Roche Ltd.: A randomized three arm multicenter comparison of 1 year Herceptin, 2 year Herceptin or no Herceptin in women with HER-2 positive breast cancer who have completed adjuvant chemotherapy. *ASCO 2005, Symposium de anticuerpos monoclonales en cancer de mama.*

13> Slamón D, Eirmann W, Robert N et al: Phase III randomized trial comparing doxorubicine and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) and docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER-2 positive early breast cancer patients. *BCIRG 006 study. SABCs 2005.*

14> Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*; 351:3337 - 345, 2004.

15> Hurwitz, H, Fehrenbacher L, Novotny W: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335 - 2342, 2004.

16> Sandler A, Gray R, Bramer J et al: A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin with or without bevacizumab in patients with advanced no-sca-

mous non-small cell lung cancer. ASCO 2005 LBA4.

17> Millar K, Wang M, Gralow J et al: A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as first-line therapy for locally or metastatic breast cancer: a trial coordinated by Eastern Cooperative Oncology Group. (E2100). SABCS 2005 abst 3.

18> Michaelson M, Redman B, Hudes G et al: Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second line therapy with metastatic renal cell carcinoma (RCC). ASCO 2005 Abst 4508.

19> Demetri G, Van Oosterom T, Blasco M et al: Phase 3, multicenter, double blind, placebo-controlled trial of SU 11248 in patients (pts) following failure of imatinib for metastatic GIST. ASCO 2005 abst 4000.