



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TERAPIAS DIRIGIDAS CONTRA EL**  
**CÁNCER**

Autor: Eva Hueto Rodríguez; María Pozuelo Cabanell

D.N.I.: 51502810-Z; 08365477-D

Tutor: Pilar Iniesta Serrano

Convocatoria: Junio 2016

## ÍNDICE

	Pág.
1. Resumen / Abstract	2
1.1.Introducción	3
1.2. Mecanismos moleculares del cáncer	3
1.3. Tratamientos contra el cáncer	4
2. Objetivo	4
3. Material y Métodos	4
4. Resultados y Discusión	4
4.1. Acciones de las terapias dirigidas contra el cáncer	5
4.2. La quimioterapia convencional frente a las terapias dirigidas	5
4.3. Identificación de las dianas para las terapias dirigidas contra el cáncer	6
4.4. Desarrollo de las terapias dirigidas	6
4.5. Pacientes candidatos a terapia dirigida	7
4.6. Terapias actuales	8
4.7. Efectos secundarios de las terapias dirigidas contra el cáncer	8
4.8. Las limitaciones de las terapias dirigidas contra el cáncer	9
4.8.1. Mecanismos de resistencia intrínsecos	10
4.8.2. Resistencia favorecida por el microambiente tumoral	12
4.9. Ejemplos de terapias aprobadas por la FDA para cánceres específicos	12
4.9.1. Cáncer de mama – terapia hormonal	13
4.9.1.1. Tipos de terapia hormonal	13
4.9.1.2. Modalidades de tratamiento	13
4.9.1.3. Prevención	14
4.9.2. Cáncer de próstata – terapia hormonal	14
4.9.2.1. Tipos de terapia hormonal	14
4.9.2.2. Modalidades de tratamiento	15
5. Conclusiones	15
6. Perspectivas	16
7. Bibliografía	16

## **1. Resumen:**

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta la sociedad actual es la lucha contra el cáncer. El desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento, así como la mejora de los ya existentes, es uno de los retos de la comunidad científica.

En este trabajo nos centraremos en las terapias dirigidas contra el cáncer, que incluyen fármacos u otras sustancias para identificar y combatir tipos específicos de células cancerígenas, causando menos daño a las células sanas, lo que supondría un avance significativo con respecto a las terapias convencionales.

Si bien el descubrimiento de este tipo de terapias ha supuesto un gran adelanto, aún existen importantes limitaciones que plantean nuevos desafíos en el campo de la investigación.

Sin embargo, las ventajas priman sobre los inconvenientes, por lo que el largo y costoso trabajo de investigación y producción que conlleva el desarrollo de las terapias dirigidas se ve compensado por los resultados clínicos obtenidos de su aplicación en pacientes oncológicos.

### **Abstract**

One of the main problems that society faces today is the fight against cancer. The development of new treatment modalities, as well as improving the existing ones, is one of the challenges of the scientific community.

In this project, we will focus on targeted therapies against cancer, which include drugs or other substances to identify and combat specific types of cancer cells, causing minor damage to normal cells, which would represent an important advance over conventional therapies.

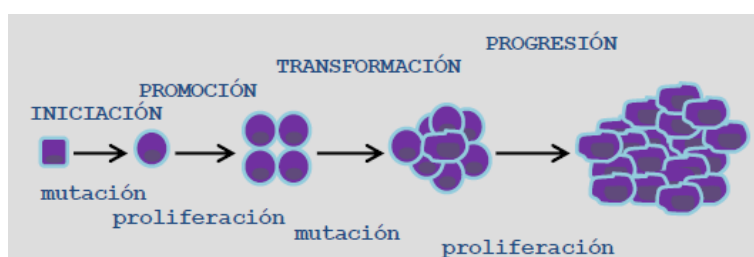
While the discovery of such therapies has meant a breakthrough, there are still significant limitations that posed new challenges in the field of research.

However, the advantages prevail over the disadvantages, therefore, the long and costly research and production work associated with the development of targeted therapies is compensated by the clinical results of its application in cancer patients.

## 2. Introducción:

### 2.1. Mecanismos moleculares del cáncer.

El balance existente entre la proliferación celular y la apoptosis es uno de los principales mecanismos de regulación para el correcto mantenimiento de la homeostasis en el organismo. La pérdida de este equilibrio puede provocar la multiplicación de ciertos grupos de células de forma descontrolada, dando lugar a la formación de una masa tumoral. Este proceso, conocido como carcinogénesis, tiene un origen multifactorial y suele ser el resultado de diferentes alteraciones genéticas y epigenéticas que conducen a la célula de manera secuencial hacia una transformación maligna. En fases avanzadas de la enfermedad, y en función de su capacidad invasiva, estas células tumorales pueden alcanzar el torrente sanguíneo o el sistema linfático y llegar a colonizar otros tejidos, dando lugar a un proceso conocido como metástasis (Figura 1).



**Figura 1. Proceso de carcinogénesis.** Adaptado de: Rubio PG. Onco-Farmacogenética. Laboratorio de Oncología Molecular del Hospital Clínico San Carlos. Enero 2016.

El inicio de la carcinogénesis suele ser resultado de alteraciones en la secuencia o en la estructura del DNA, que pueden afectar tanto a protooncogenes como a genes supresores de tumores, ambos encargados de la expresión de proteínas esenciales en el proceso de regulación de la proliferación y muerte celular. Generalmente, éste es un proceso multisequencial debido a la sucesiva acumulación de mutaciones y modificaciones epigenéticas a lo largo de los años. En ocasiones las células alteradas no sólo presentan una desregularización de la muerte celular, sino que incluso llegan a adquirir resistencia a estímulos apoptóticos.

Conocer los mecanismos implicados tanto en el proceso carcinogénico como en la adquisición de resistencias a estímulos apoptóticos, es esencial no sólo para la prevención, sino también para el diseño de tratamientos efectivos contra el cáncer. (18)

## **2.2. Tratamientos contra el cáncer:**

Los tratamientos que recibe un paciente dependerán del tipo de cáncer y del estadio en el que se encuentre:

- Cirugía: orientada a extirpar un tumor, reducir el volumen o aliviar los síntomas.
- Radioterapia: se emplean altas dosis de radiación para curar el cáncer, evitar recidivas, o para detener o retardar su crecimiento.
- Quimioterapia: utiliza medicamentos para combatir el cáncer y otros problemas asociados.
- Trasplantes de células madre: procedimientos que restauran las células madre destruidas por dosis muy elevadas de quimioterapia o de radioterapia.
- Terapias dirigidas: utilizan fármacos u otras sustancias que bloquean el crecimiento y la propagación del cáncer al interferir con moléculas específicas (dianas moleculares) que están implicadas en el crecimiento, la progresión y propagación de la patología. (30)

## **3. Objetivo:**

El propósito de este trabajo es la revisión e investigación bibliográfica de la situación actual de las terapias dirigidas contra el cáncer.

## **4. Material y Métodos:**

Para recabar la información relativa a la revisión bibliográfica del tema elegido, hemos empleado, entre otras fuentes, la página web del NIH (Instituto Nacional de la Salud) y artículos procedentes de la base de datos PubMed. Además, hemos consultado tesis doctorales en el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

## **5. Resultados y Discusión:**

En este apartado se exponen los puntos principales de la revisión bibliográfica sobre las terapias dirigidas.

### 5.1. Acciones de las terapias dirigidas contra el cáncer.

- Ayudar al sistema inmunitario a destruir las células cancerígenas, bien marcándolas para facilitar su detección o bien fortaleciendo al propio sistema inmunitario.
- Detener el crecimiento de las células cancerígenas.
- Inhibir las señales que ayudan a la formación de vasos sanguíneos, necesarios para el crecimiento y desarrollo tumoral.
- Transportar sustancias destructoras a las células cancerígenas.
- Inducir la muerte de las células cancerígenas.
- Evitar que el tejido tumoral reciba hormonas necesarias para su crecimiento.(30)

### 5.2. La quimioterapia convencional frente a las terapias dirigidas.

A continuación desarrollaremos las principales diferencias que existen entre la quimioterapia convencional y las terapias dirigidas.

	<b>Quimioterapia convencional</b>	<b>Terapias dirigidas</b>
<b>Diana</b>	Todas las células que se dividen rápidamente, tanto normales como cancerígenas	Dianas moleculares específicas
<b>Motivo de selección</b>	Identificadas por su capacidad de destruir células	Específicamente escogidas o diseñadas para interactuar con su diana
<b>Consecuencias celulares</b>	Citotóxicos: causan la muerte de las células tumorales	Citostáticas: bloquean la proliferación celular del tumor.

**Tabla 1: Quimioterapia vs Terapias dirigidas.** Adaptado de: NIH [Internet]. Targeted Cancer Therapies. 25 Abril 2014. Disponible en: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>

### **5.3. Identificación de las dianas para las terapias dirigidas contra el cáncer.**

El desarrollo de terapias dirigidas requiere la identificación de adecuadas dianas, debido a que juegan un papel clave en el crecimiento y en la supervivencia de las células cancerígenas.

Un enfoque de identificación de dianas consiste en comparar los niveles proteicos de las células cancerígenas con los de las células normales, considerando dianas potenciales las proteínas presentes únicamente o en mayor cantidad en células cancerígenas, sobre todo aquellas implicadas en el crecimiento celular o en la supervivencia. Un ejemplo es el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2), expresado en altos niveles en la superficie de algunas células cancerosas.

Otro enfoque es la determinación, en células cancerígenas, de proteínas mutadas. Por ejemplo, el gen *BRAF* que codifica para una proteína implicada en la señalización del receptor del Factor de Crecimiento epidérmico (EGFR), está presente en muchos melanomas en una forma alterada conocida como BRAF V600E.

También se han detectado anomalías en los cromosomas presentes en las células cancerígenas que pueden dar lugar a la creación de un gen de fusión (un gen que incorpora partes de dos genes diferentes), cuyo producto, llamado proteína de fusión, puede conducir al desarrollo del cáncer. Estas proteínas de fusión son dianas potenciales para las terapias dirigidas contra el cáncer. Un ejemplo sería la proteína de fusión BCR-ABL, presente en pacientes con leucemia. (31)

### **5.4. Desarrollo de las terapias dirigidas.**

Tras la identificación de la diana molecular, el siguiente paso es desarrollar una terapia que afecte a la capacidad de dicha diana para promover la supervivencia o el crecimiento celular del cáncer. Por ejemplo, una terapia dirigida podría reducir la actividad de la diana o impedir la unión a un receptor que normalmente la activa, entre otros mecanismos posibles.

La mayoría de las terapias dirigidas actuales utilizan o bien pequeñas moléculas (las denominadas terapias micromoleculares), o bien anticuerpos monoclonales.

Los compuestos por moléculas pequeñas son desarrollados normalmente para las dianas que se encuentran dentro de la célula debido a que son capaces de acceder a las células con relativa facilidad. Estas moléculas son identificadas en pantallas de alto

rendimiento, en las que se examinan los efectos de miles de compuestos sobre una proteína diana específica.

Por su parte, los anticuerpos monoclonales son relativamente grandes y en general no pueden entrar en las células, por lo que sólo se utilizan para las dianas que están fuera de las células o en la superficie celular. Algunos se desarrollan en animales (generalmente ratones) mediante la inyección de proteínas purificadas de la diana, induciendo la producción de los diferentes tipos de anticuerpo frente a la diana. Estos anticuerpos se ponen a prueba para encontrar aquellos que mejor se unen a la diana y no a otras proteínas que no formen parte de ella.

Otra posibilidad sería la sustitución del anticuerpo de ratón con las porciones de anticuerpos humanos correspondientes, obteniendo así lo que se conoce como anticuerpos monoclonales humanizados.

Los anticuerpos monoclonales pueden ser reconocidos como extraños por el sistema inmunitario del receptor y ser destruidos, impidiendo la unión con su proteína diana. La humanización no es un problema para los compuestos de moléculas pequeñas debido a que no son normalmente reconocidos por el cuerpo como extraños. (31)

### **5.5. Pacientes candidatos a terapia dirigida.**

La terapia dirigida adquirió una gran importancia en personas diagnosticadas de cáncer que presentan una diana apropiada. La leucemia mieloide crónica es un ejemplo de ello.

La mayoría de los pacientes que presentan la proteína de fusión BCR-ABL, por ejemplo, serían adecuados para recibir este tratamiento. Sin embargo, en otros casos, el tejido tumoral de un paciente debe ser analizado para determinar si existe una diana apropiada.

El uso de una terapia dirigida puede estar restringido a pacientes cuyo tumor tiene una mutación específica en el gen que codifica para la diana; los pacientes que no tienen la mutación no serían candidatos porque la terapia no tendría ningún efecto curativo.

A veces, un paciente es candidato para una terapia dirigida sólo si cumple con unos criterios específicos como por ejemplo, que el cáncer no responda a otros tratamientos, se haya extendido o sea inoperable. Estos criterios son establecidos por la FDA (*Food and Drug Administration*) cuando se aprueba una terapia dirigida específica. (31)



## **5.6. Terapias actuales.**

Actualmente están aprobados por la (FDA) los siguientes tipos de terapias dirigidas frente al cáncer:

·Terapias hormonales: ralentizan o paran el crecimiento de tumores hormono-dependientes. Actúan previniendo la acción o la producción endógena de hormonas y su uso ha sido aprobado tanto para el tratamiento de cáncer de mama como de próstata.

·Inhibidores de la transducción de señales: van a actuar sobre moléculas que estimulan la división celular, proceso que se encuentra sobreexpresado en algunas células cancerígenas.

·Moduladores de la expresión génica: modifican la función de proteínas que intervienen en el control de la expresión génica.

·Inductores de la apoptosis: hacen frente a las estrategias que llevan a cabo las células cancerígenas para evitar la apoptosis.

·Inhibidores de la angiogénesis: van a impedir el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos en los tejidos tumorales. Este tipo de tratamientos pueden llegar a paralizar el crecimiento tumoral.

·Inmunoterapias: un ejemplo son los anticuerpos monoclonales que reconocen moléculas específicas de la superficie de estas células cancerígenas y se unen a ellas, destruyendo las células portadoras de dichas moléculas diana. También pueden unirse a células del sistema inmune facilitando su acción frente a las células cancerígenas.

·Anticuerpos monoclonales que transportan moléculas tóxicas: introduciéndolas en la célula diana una vez se ha unido el anticuerpo a la superficie de dicha célula. La especificidad de este método reside en que afectará únicamente las células que expresen en su superficie la molécula diana del anticuerpo. (31)

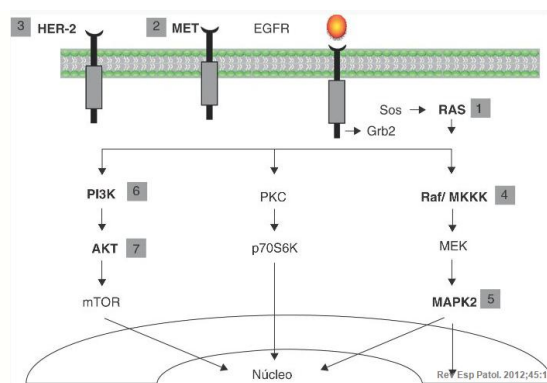
## **5.7. Los efectos secundarios de las terapias dirigidas contra el cáncer.**

Los efectos secundarios más comunes son diarrea y problemas relacionados con el hígado como la hepatitis o el aumento de las enzimas hepáticas. También pueden aparecer problemas en la piel, problemas en la coagulación de la sangre y en la cicatrización de heridas o un incremento de la presión sanguínea. (31)

Las pocas terapias dirigidas que están aprobadas para su uso en niños pueden tener diferentes efectos secundarios respecto a los adultos, entre los que se incluyen la inmunosupresión y la producción de esperma deteriorada. (10)

### 5.8. Las limitaciones de las terapias dirigidas contra el cáncer.

Una limitación de la terapia dirigida es la dificultad de desarrollar los medicamentos para algunas dianas identificadas debido a la estructura de la diana y/o a la forma en la que su función es regulada en la célula. Un ejemplo es Ras, una proteína de señalización, mutada en aproximadamente una cuarta parte de todos los cánceres (Figura 2). Hasta la fecha, no ha sido posible desarrollar inhibidores de Ras con las tecnologías de desarrollo de fármacos existentes. Sin embargo, los nuevos enfoques están ofreciendo esperanza de que esta limitación pueda ser superada brevemente. (31)



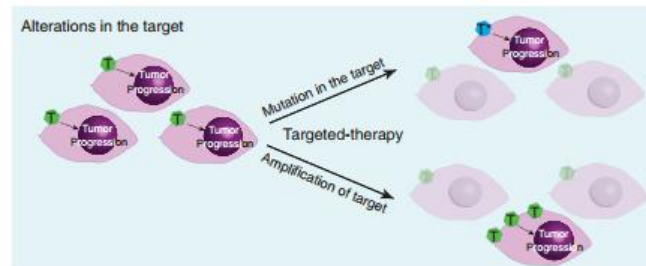
**Figura 2. Principales alteraciones moleculares en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER-2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; mTOR: molécula diana de rapamicina en mamíferos.** Adaptado de: Gómez JJ, Concha A, Felip E, Isla D, López-Ríos F, Paz-Ares L, Ramírez J, Sanz J, Garrido P. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. Revista Española de Patología. Enero-Marzo 2012.

Otras limitaciones presentes en la actualidad en este tipo de terapias son el elevado grado de heterogenicidad intratumoral (9, 16 y 26) y la aparición de resistencias.

A continuación se explicarán los principales mecanismos de resistencia que pueden desarrollar las células tumorales para asegurar su supervivencia.

### 5.8.1. Mecanismos de resistencia intrínsecos:

-Resistencia mediada por alteraciones en la diana molecular: Uno de los mecanismos de resistencia más comunes es la aparición de mutaciones en la diana, con el objetivo de disminuir la afinidad del inhibidor (Figura 3).



**Figura 3: Ilustración esquemática sobre la resistencia mediada por alteraciones en la diana molecular.** Adaptado de: Ramos P, and Bentires-Alj M. Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance. 2014.

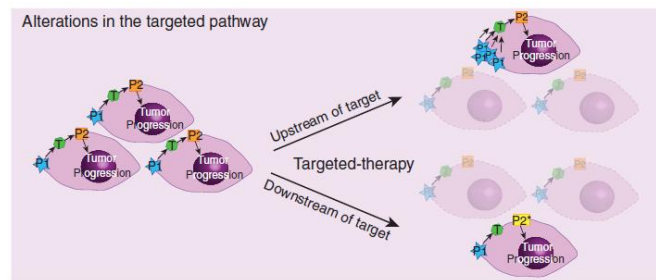
Un ejemplo es imatinib que, a pesar de tener un beneficio clínico significativo en pacientes con leucemia mieloide crónica BCR-ABL positiva (7,11), las respuestas de algunos de ellos ante este tratamiento fueron de corta duración, debido a mutaciones en la proteína de fusión BCR-ABL que dificultan la interacción de imatinib con la enzima quinasa, confiriendo resistencia al tratamiento (14,25).

Este descubrimiento ha facilitado el desarrollo de una segunda (desatinib o nilotinib) y una tercera generación (ponatinib, bosutinib o INNO-406) de inhibidores de BCR-ABL que poseen la capacidad de unirse a la mayoría de las formas mutadas de BCR-ABL. (14,32)

-Resistencia mediada por la reactivación de la ruta diana: Otro mecanismo de resistencia es la reactivación de la ruta oncogénica inhibida previamente por el fármaco anti-cancerígeno. (Figura 4).

Un ejemplo es la resistencia que presentan las células cancerígenas mamarias ante las terapias anti-HER2. El tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de mama con amplificación del gen *HER2* es la combinación de trastuzumab o lapatinib (inhibidores de HER2) con quimioterapia (1). A pesar del alto grado de eficacia del tratamiento, los efectos suelen ser transitorios (24,27), debido a la reactivación de la vía

de señalización del HER2. La causa de esta reactivación parece ser la aparición de alteraciones en la vía PI3K, encargada de la disminución de la expresión del gen *HER2*.



**Figura 4: Ilustración esquemática sobre la resistencia mediada por alteraciones en la ruta diana.** Adaptado de: Ramos P, and Bentires-Alj M. Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance. 2014.

-Resistencia mediada por la amplificación fármaco-dependiente de la ruta oncogénica: Gracias a las tecnologías actuales, se ha comprobado que los tumores tratados con el inhibidor de BRAF, vemurafenib, desarrollaban dependencia por el fármaco y lo necesitan para sobrevivir (6). Esto se traduce en un crecimiento significativo del tejido tumoral durante el tratamiento mientras que, al finalizar el tratamiento, el crecimiento del tumor también se frena. Por ello se llegó a la conclusión de que un tratamiento intermitente con vemurafenib impedía el crecimiento del tumor y aumentaba la supervivencia del paciente.

-Resistencia mediada por la activación de vías paralelas: Las células tumorales también pueden desarrollar resistencia por activación de una vía de señalización paralela a la ruta oncogénica diana que ha sido inhibida por el fármaco. (Figura 5).



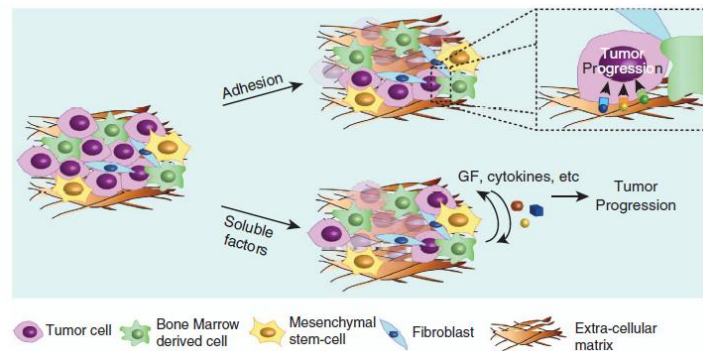
**Figura 5: Ilustración esquemática sobre la resistencia mediada por la activación de una vía paralela.** Adaptado de: Ramos P, and Bentires-Alj M. Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance. 2014.

Este mecanismo suele implicar la activación de cascadas de señalización tales como la vía del fosoinositol-3-quinasa (PI3K) o la vía de proteínas quinasas activadas por

mitógenos (MAPK). Ambas vías tienen un papel importante tanto en el desarrollo del cáncer como en la aparición de resistencias terapéuticas. De esta forma, el desarrollo de inhibidores de estas vías ha renovado las esperanzas puestas en el futuro de las terapias anti-cancerígenas. (20)

### 5.8.2. Resistencia favorecida por el microambiente tumoral:

Existe una importante interacción entre las células del tejido tumoral y su entorno (conocido como microambiente tumoral) que va a favorecer el crecimiento del tumor y el desarrollo de metástasis. Teniendo en cuenta la importancia de este cross-talk, es lógico pensar que el microambiente tumoral también contribuya en el desarrollo de resistencias, asegurando así la supervivencia del tumor (Figura 6).



**Figura 6: Ilustración esquemática sobre la resistencia mediada por el microambiente tumoral”. Adaptado de: Ramos P, and Bentires-Alj M. Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance. 2014.**

Las interacciones de anclaje o fijación (adhesivas) de las células con el lecho tumoral (5,13,21,22) favorecen vías alternativas que aseguran la supervivencia de las células, volviéndolas más resistentes a los efectos citotóxicos del tratamiento anti-cancerígeno. Teniendo esto en cuenta, la alteración de este tipo de interacciones podría aumentar la eficacia terapéutica.

Un ejemplo es la combinación de quimioterapia con anticuerpos anti- $\alpha 4$ -integrina (22), como natalizumab. Las integrinas son moléculas de adhesión celular (CAMs) que se encuentran sobreexpresadas en algunos tipos de cáncer y en enfermedades autoinmunes. Se ha visto que la integrina  $\alpha 4\beta 1$  (VLA4) está implicada en la supervivencia de las células cancerígenas mamarias, haciéndolas resistentes al tratamiento con lapatinib, a través de la activación de quinasas de tipo FAK (quinasas de adhesión focal) y SRC

(proteínas no receptores con actividad de tirosina quinasa). Esta situación podría revertirse administrando anticuerpos anti-  $\alpha 4$  -integrina junto a lapatinib. (13, 33)

## **5.9. Ejemplos de terapias aprobadas por la FDA para cánceres específicos:**

Se han seleccionado el cáncer de mama y el de próstata debido a su alta incidencia y prevalencia en la sociedad actual.

### **5.9.1. Cáncer de mama - terapia hormonal:**

#### **5.9.1.1. Tipos de terapia hormonal:**

·**Supresión ovárica:** de manera definitiva mediante una intervención quirúrgica denominada ooforectomía o por tratamiento con radiación; o de forma temporal con tratamientos con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Algunos de estos tratamientos aprobados por la FDA son goserelina (Zoladex®) y leuprolide (Lupron®).

·**Supresión estrogénica:** algunos ejemplos aprobados por la FDA son anastrozol (Arimidex®) y letrozol (Femara®), ambos inhibidores reversibles de la aromatasas, y exemestano (Aromasin®), inhibidor irreversible de la enzima.

·**Supresión de los efectos estrogénicos:** mediante el uso de moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs). Dentro de este grupo la FDA ha aprobado el uso de tamoxifeno (Nolvadex®), raloxifeno (Evista®) y toremifeno (Fareston®). Otros fármacos empleados como antiestrogénicos son el fulvestrant (Faslodex®) que, a diferencia de los SERMs, se trata de un antagonista estrogénico puro.

#### **5.9.1.2. Modalidades de tratamiento:**

·**Terapia adyuvante en los primeros estadios de cáncer de mama (ER positivo):** se trata de un tratamiento complementario que incluye radioterapia en combinación con quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida (8). El uso de tamoxifeno ha sido aprobado por la FDA como tratamiento hormonal adyuvante en mujeres pre y postmenopáusicas y también en hombres. Para mujeres que se encuentren en período postmenopáusico, también está aprobado el uso de anastrozol y letrozol. Un tercer inhibidor de la aromatasas, el exemestano, se recomienda en mujeres postmenopáusicas que hayan recibido anteriormente un tratamiento con tamoxifeno. (2, 34, 38)

•**Tratamiento del cáncer de mama con metástasis:** El uso de tamoxifeno o toremifeno está indicado tanto en mujeres como en hombres con cáncer de mama metastásico (36). El antiestrogénico fulvestrant está especialmente indicado para mujeres en postmenopausia con cáncer de mama ER-positivo que hayan sido tratadas con otros antiestrógenos. (12)

Tanto anastrozol como letrozol pueden emplearse como terapia inicial en período postmenopáusico (4,23). Estos dos medicamentos, así como el exemestano, están indicados en postmenopausia en pacientes que hayan sufrido un empeoramiento de la enfermedad tras haber sido tratadas con tamoxifeno. (19)

•**Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama:** se refiere al uso de la terapia hormonal antes de la cirugía. Este tipo de tratamientos ha sido estudiado en ensayos clínicos (3) pero, en la actualidad, la FDA no ha aprobado ningún tipo de terapia hormonal como tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama.

#### **5.9.1.3. Prevención:**

Gracias a los resultados obtenidos en ensayos clínicos patrocinados por el NCI (National Cancer Institute) (39), tanto el tamoxifeno como el raloxifeno fueron aprobados por la FDA para reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con un riesgo incrementado de padecerlo. Mientras que el tamoxifeno está indicado en mujeres independientemente del estado menopáusico, el uso del raloxifeno se limita a pacientes en período postmenopáusico. (28)

#### **5.9.2. Cáncer de próstata - terapia hormonal:**

##### **5.9.2.1. Tipos de terapia hormonal:**

•**Tratamientos que reducen la producción de andrógenos por los testículos:** incluyen intervenciones permanentes como la orquiectomía (35) y estrategias temporales como los agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), de los cuales se ha aprobado el uso de leuprolide y goserelina; y los antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), grupo que incluye el fármaco degarelix, aprobado para su uso en cáncer de próstata avanzado.

•**Tratamientos que bloquean la acción de los andrógenos en el organismo:** en Estados Unidos está aprobado el uso de flutamida, enzalutamida, bicalutamida y nilutamida.

•**Tratamientos que suprimen la producción de andrógenos:** su diana es la enzima CYP17, que juega un papel importante en la producción de testosterona en las células tumorales prostáticas. Tres fármacos de este grupo han sido aprobados en Estados Unidos: dos de ellos, ketoconazol y aminoglutetimida, con indicaciones diferentes al cáncer de próstata pero se pueden usar como segunda opción de tratamiento en cánceres resistentes; el tercero, acetato de abiraterona, se aprobó en casos de cáncer de próstata resistente con metástasis.

#### **5.9.2.2. Modalidades de tratamiento:**

•**Terapia hormonal adyuvante:** en pacientes en los primeros estadios de la enfermedad tras haber recibido radioterapia o prostatectomía (15), con el objetivo de reducir la recurrencia de este tipo de cáncer y de alargar la vida del paciente.

•**Terapia hormonal como tratamiento único:** se emplea como tratamiento paliativo o preventivo de síntomas locales en hombres con cáncer de próstata localizado que no sean candidatos para recibir cirugía o radioterapia (37). La terapia hormonal también es el tratamiento de referencia en pacientes con cáncer de próstata recurrente o con metástasis en el primer diagnóstico (17) (29).

#### **6. Conclusiones:**

- En la actualidad, uno de los métodos más prometedores empleados en la prevención, progresión y propagación del cáncer son las terapias dirigidas.
- Este tipo de tratamientos presenta diferentes ventajas con respecto a las terapias convencionales, ya que actúa sólo frente a dianas específicas. Pero también existen algunas limitaciones, entre las que se encuentran las derivadas de la aparición de resistencias, así como la dificultad de identificación de dianas moleculares, lo que supondría un obstáculo importante en las primeras etapas del desarrollo de un nuevo tratamiento.
- Las terapias dirigidas ocasionan ciertos efectos secundarios debido a la variabilidad interindividual que existe entre los distintos pacientes, pero no tan significativos como los derivados de las terapias convencionales.



## **7. Perspectivas:**

La FDA ha aprobado un gran número de terapias, pero existen otras que se encuentran aún en investigación, lo que plantea un futuro prometedor en la cura del cáncer pero a su vez implica la existencia de un largo camino por recorrer. Sin embargo, es innegable afirmar que el desarrollo de las terapias dirigidas arroja nuevas esperanzas para lograr la victoria definitiva en la batalla contra el cáncer.

## **8. Bibliografía:**

1. Alba E, Albanell J, de la Haba J, Barnadas A, Calvo L, Sanchez-Rovira Pet al. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. *Br J Cancer* 2014; 110:1139–1147.
2. Burstein HJ, Griggs JJ. Adjuvant hormonal therapy for early-stage breast cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2010; 19(3):639–647. [PubMed Abstract]
3. Chia YH, Ellis MJ, Ma CX. Neoadjuvant endocrine therapy in primary breast cancer: indications and use as a research tool. *British Journal of Cancer* 2010; 103(6):759–764. [PubMed Abstract]
4. Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncology* 2010; 11(12):1135–1141. [PubMed Abstract]
5. Damiano JS, Hazlehurst LA, Dalton WS. Cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) protects the K562 chronic myelogenous leukemia cell line from apoptosis induced by BCR/ABL inhibition, cytotoxic drugs, and gamma-irradiation. *Leukemia* 2001; 15: 1232–1239.
6. Das Thakur M, Salangsang F, Landman AS, Sellers WR, Pryer NK, Levesque MP et al. Modelling vemurafenib resistance in melanoma reveals a strategy to forestall drug resistance. *Nature* 2013; 494: 251–255.
7. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408–2417.
8. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen:

- patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378(9793):771–784. [PubMed Abstract]
9. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med* 2012; 366: 883–892.
  10. Gore L, J Degregori, Porter CC. Orientación vías de desarrollo en los niños con cáncer: lo que el éxito de precios. *Lancet Oncology* 2013; 4 (2): e70-78. [PubMedAbstract]
  11. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.
  12. Howell A, Pippin J, Elledge RM, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005; 104(2):236–239. [PubMed Abstract]
  13. Huang C, Park CC, Hilsenbeck SG, Ward R, Rimawi MF, Wang YC et al. Beta1integrin mediates an alternative survival pathway in breast cancer cells resistant to lapatinib. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R84.
  14. Karvela M, Helgason GV, Holyoake TL. Mechanisms and novel approaches in overriding tyrosine kinase inhibitor resistance in chronic myeloid leukemia. *Expert Review Anticancer Ther* 2012; 12: 381–392.
  15. Kumar S, Shelley M, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006(4): CD006019. [PubMed Abstract]
  16. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer associated genes. *Nature* 2013; 499: 214–218.
  17. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(12):1596-1605. [PubMed Abstract]
  18. López JI. Efecto de componentes del lumen intestinal sobre células de adenocarcinoma de colon humano. Apoptosis inducida por ácidos biliares y regulación de la transcripción génica por butirato. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2012.

19. Mauri D, Pavlidis N, Polyzos NP, Ioannidis JP. Survival with aromatase inhibitors and inactivators versus standard hormonal therapy in advanced breast cancer: meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2006; 98(18):1285–1291. [PubMed Abstract]
20. McCubrey JA, Steelman LS, Chappell WH, Abrams SL, Franklin RA, Montalto Get al. Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascade inhibitors: how mutations can result in therapy resistance and how to overcome resistance. *Oncotarget* 2012; 3: 1068–1111.
21. Meads MB, Gatenby RA, Dalton WS. Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9: 665–674.
22. Mori Y, Shimizu N, Dallas M, Niewolna M, Story B, Williams PJ et al. Anti- $\alpha$ 4 integrin antibody suppresses the development of multiple myeloma and associated osteoclastic osteolysis. *Blood* 2004; 104: 2149–2154.
23. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(11):2101–2109. [PubMed Abstract]
24. Nahta R, Yu D, Hung MC, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Mechanisms of disease: understanding resistance to HER2-targeted therapy in human breast cancer. *Nat Clin Practice Oncol* 2006; 3: 269–280.
25. Nardi V, Azam M, Daley GQ. Mechanisms and implications of imatinib resistance mutations in BCR-ABL. *Curr Opin Hematol* 2004; 11: 35–43.
26. Navin N, Krasnitz A, Rodgers L, Cook K, Meth J, Kendall J et al. Inferring tumor progression from genomic heterogeneity. *Genome Res* 2010; 20: 68–80.
27. Nielsen DL, Kumler I, Palshof JA, Andersson M. Efficacy of HER2-targeted therapy in metastatic breast cancer. *Monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors*. *Breast* 2013; 22: 1–12.
28. NIH [Internet]. Hormone Therapy for Breast Cancer. 2 Agosto 2012. Disponible en: <http://www.cancer.gov/types/breast/breast-hormone-therapy-fact-sheet>
29. NIH [Internet]. Hormone Therapy for Prostate Cancer. 23 Junio 2014. Disponible en: <http://www.cancer.gov/types/prostate/prostate-hormone-therapy-fact-sheet>

30. NIH [Internet]. Medicina de precisión y terapia dirigida. 15 Agosto 2014. Disponible en: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies>
31. NIH [Internet]. Targeted Cancer Therapies. 25 Abril 2014. Disponible en: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies/targeted-therapies-fact-sheet>
32. Quintas-Cardama A, Jabbour EJ. Considerations for early switch to nilotinib or dasatinib in patients with chronic myeloid leukemia with inadequate response to first-line imatinib. *Leukemia Res* 2013; 37: 487–495.
33. Ramos P, and Bentires-Alj M. Mechanism-based cancer therapy: resistance to therapy, therapy for resistance. 2014. [PubMed Abstract]
34. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1–98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncology* 2011; 12(12):1101–1108. [PubMed Abstract]
35. Rove KO, Crawford ED. Androgen annihilation as a new therapeutic paradigm in advanced prostate cancer. *Current Opinion in Urology* 2013; 23(3):208-213. [PubMed Abstract]
36. Sawka CA, Pritchard KI, Shelley W, et al. A randomized crossover trial of tamoxifen versus ovarian ablation for metastatic breast cancer in premenopausal women: a report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) trial MA.1. *Breast Cancer Research and Treatment* 1997; 44(3):211–215. [PubMed Abstract]
37. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(12):1868-1876. [PubMed Abstract]
38. Untch M, Thomssen C. Clinical practice decisions in endocrine therapy. *Cancer Investigation* 2010; 28 Suppl 1:4–13. [PubMed Abstract]
39. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P–2 Trial: preventing breast cancer. *Cancer Prevention Research* 2010; 3(6):696–706. [PubMed Abstract]