



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO
DEL CÁNCER**

Autor: Carolina Puente Prados

D.N.I.: 49140035-Y

Tutor: José Antonio Guerra Guirao

Convocatoria: Junio

1. RESUMEN

Aunque cualquier tratamiento de recién aparición en el espectro de lucha contra el cáncer podría catalogarse de “nuevo”, en general, el término de tratamiento biológico se emplea para referirse a un grupo de medicamentos, que dentro del tratamiento sistémico del cáncer, disponen de un mecanismo de acción con unas características comunes.

Dentro de las terapias biológicas, nos centraremos principalmente en los Anticuerpos monoclonales y en los inhibidores de tirosina quinasa.

Por un lado los anticuerpos monoclonales se tratan de anticuerpos purificados y modificados que han sido producidos en general por ratas o conejos a los que se ha inyectado previamente moléculas purificadas del tumor, posteriormente estos anticuerpos serán reinyectados en los pacientes con cáncer.

Por otro lado, los inhibidores de tirosina quinasa se tratan de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo.

Mediante la realización del presente trabajo se pretende dar una imagen global de los distintos tipos de terapias biológicas que se están empleando en la actualidad así como el futuro de las mismas, ya que las terapias biológicas representan la base de la investigación futura y suponen la alternativa más sólida y fiable de tratamiento de la patología.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El cáncer se caracteriza por el crecimiento de las células que componen el tejido. Este crecimiento puede ser de dos tipos:

- Crecimiento con carácter **hipertrófico**: Aumenta el tamaño de las células
- Crecimiento con carácter **neoplásico**: Aumenta en número de células que componen el tejido.

Esta neoplasia anómala es lo que se conoce como **cáncer**.

Puede haber dos tipos de tumores:

1. **Benigno**: Las células no se reproducen de manera tan exacerbada, y además las células se reproducen pero no invaden otros tejidos, esto se debe a que se crea una capa de tejido conjuntivo en cuyo interior permanece el tumor. A pesar de ello, estos tumores también pueden ser graves, ya que el tumor pueden afectar estructuras que son vitales o puede estar secretando sustancias fuertemente activas.

2. **Maligno:** Se distingue por las propiedades de desdiferenciación, invasión y su capacidad de producir metástasis.

La célula cancerosa va a presentar dos características importantes:

- Consumen grandes cantidades de glucosa
- Expresan proteínas poco comunes, llamadas antígenos tumorales.

En la actualidad, el cáncer, supone una de las principales causa de muerte en nuestro país, así como en los países de nuestro entorno. El tipo de cáncer más prevalente en España es el de mama y cuello uterino en las mujeres y el cáncer de próstata en los hombres. El cáncer de pulmón y colon afecta equitativamente tanto a hombres como a mujeres como se muestra en la figura 1 [2].

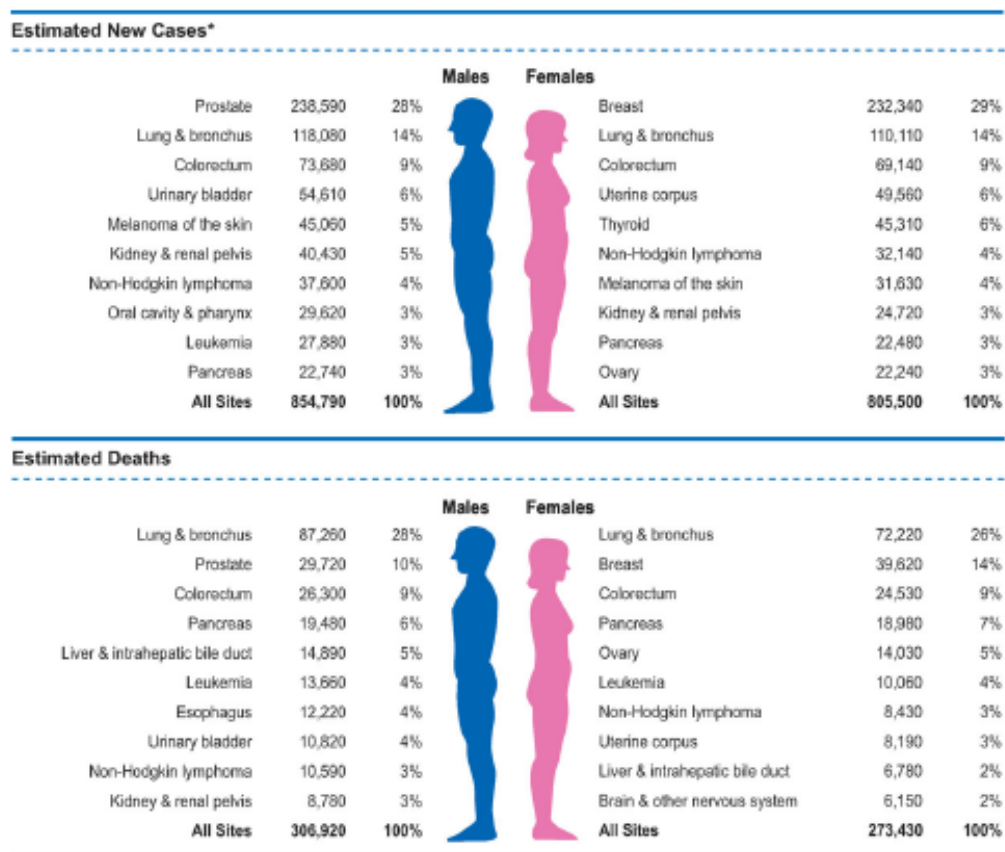


Figura 1. Los 10 tipos de cáncer estimados como más prevalentes y las muertes estimadas por cada uno

Actualmente, uno de los tratamientos que se están empleando en la lucha frente al cáncer son las **terapias biológicas**, se trata de un grupo de medicamentos que dentro del tratamiento sistémico, a diferencia de la quimioterapia (tratamiento sistémico por excelencia) están diseñados para **bloquear de forma específica** aspectos concretos de la biología molecular.

Existen distintos tipos de terapias biológicas que se clasifican atendiendo a su diana y mecanismo de acción, entre ellos encontramos:

1. **Anticuerpos monoclonales:** Actúa bloqueando los mecanismos de crecimiento celular, para así impedir el crecimiento de los tumores.
2. **Inhibidores de la proteína mTOR** o PKI3: La proteína mTOR u otra proteína de su misma vía de señalización, PKI3, están frecuentemente activadas en el cáncer, siendo responsables de la supervivencia de las células malignas.
3. **Antiangiogénicos:** Se trata de fármacos que se dirigen a bloquear el proceso de neoangiogénesis, que se basa en la formación de nuevos vasos sanguíneos necesario para que las células malignas puedan nutrirse y así el tumor pueda crecer.
4. **Inhibidores de la tirosina kinasa:** Actúan inhibiendo a la proteína tirosina kinasa que actúa fosforilando proteínas que le dan al núcleo la orden de que se replique la célula [3].

El abordaje “biológico” del tratamiento del cáncer, presenta también ciertas ventajas e inconvenientes:

Ventajas:

- La terapia biológica presenta una **mayor selectividad** por las células tumorales que por el resto de las células del organismo. Ya que interfieren con moléculas específicas que participan en el crecimiento y evolución de tumores, es por ello que también son conocidas como “**Terapias dirigidas**”.
- **Menores efectos adversos:** El mecanismo de acción de la quimioterapia se basa en actuar sobre las células que se multiplican rápidamente, y las del cáncer son, habitualmente, las células que más rápido se reproducen en todo el organismo. Sin embargo, existen otros tejidos en el organismo cuyas células se reproducen normalmente de manera rápida como es el caso de la médula ósea o el epitelio intestinal. De este hecho se derivan gran parte de los efectos secundarios de la quimioterapia como la bajada de las defensas, la caída del cabello, diarrea o llagas en la boca. Frente a este efecto “indiscriminado” de la quimioterapia, la terapia biológica actúa de manera más selectiva sobre células cancerosas con una característica determinada y esto les confiere un perfil de efectos secundarios, en general, mucho más tolerable.

Inconvenientes:

- La eficacia de los tratamientos dirigidos se enfrenta principalmente a dos problemas básicos:
 1. Existen un gran desconocimiento sobre **procesos moleculares** que sean **exclusivos** de la célula tumoral, por lo tanto se dificulta enormemente la

aparición de nuevos fármacos selectivos. Ya que las células tumorales, al fin y al cabo, se tratan de células normales que han perdido el control natural y se reproducen rápida y desordenadamente. Con ello, la mayor parte de los procesos propios de su biología son comunes al resto de células del organismo y poco adecuados como dianas de los nuevos tratamientos

2. El segundo principal inconveniente al que se enfrentan, es que las células tumorales presentan numerosas **alternativas para crecer de manera descontrolada**. Así, aunque bloqueemos un mecanismo concreto, en general, es cuestión de tiempo que la célula encuentre una vía alternativa para crecer independientemente. Es por ello, que los tratamientos biológicos serán más efectivos en aquellos tumores que dependen muy fuertemente de un proceso concreto, y que bloqueando este tienen poca capacidad para encontrar alternativas para crecer [4].

3. OBJETIVOS

Objetivo principal: realizar una revisión (retrospectiva y de futuro) 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 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.

4. METODOLOGÍA

Para dar una respuesta a los objetivos de esta revisión sistemática se ha realizado una búsqueda bibliográfica desde Enero hasta Marzo de 2016 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.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se ha comentado anteriormente, las dianas de las terapias biológicas son múltiples y cada vez están en mayor desarrollo. Dentro de estas terapias selectivas nos centraremos principalmente en dos:

1. **Anticuerpos monoclonales:** Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos producidos en el laboratorio que se unen a antígenos específicos expresados por

células, como una proteína que está presente en la superficie de las células cancerosas pero está ausente (o es expresada en concentraciones más bajas) en las células normales.

- 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. Los anticuerpos monoclonales de este tipo aprobados por la FDA son el **Rituximab** y el **Alemtuzumab**
- Otros anticuerpos monoclonales interfieren con la acción de las proteínas que son necesarias para el crecimiento tumoral. Por ejemplo el **Ttrastuzumab** se apunta al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano-2 (HER-2). Los anticuerpos monoclonales que se adhieren a los receptores del factor de crecimiento de la superficie celular impiden que los receptores en el blanco envíen sus señales normales que promueven el crecimiento
- Otro grupo de anticuerpos monoclonales 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. Uno de esos anticuerpos monoclonales, es el **Ipilimumab**
- Otro grupo de anticuerpos monoclonales terapéuticos para el cáncer son los inmunoconjugados. Estos anticuerpos monoclonales, que algunas veces se llaman inmunotoxinas o conjugados de fármaco y de anticuerpo, 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. El anticuerpo se inserta en su antígeno específico en la superficie de una célula cancerosa, y la sustancia que destruye células es absorbida por la célula. Entre ellos encontramos **Trastuzumab emtansina**.

2. **Inhibidores de las proteín kinasas:** Bajo esta compleja denominación se agrupa una serie de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el

dominio intracelular (ver Figura 2) de los receptores de membrana desencadenando la cascada de transmisión de la señal de crecimiento hacia el núcleo.

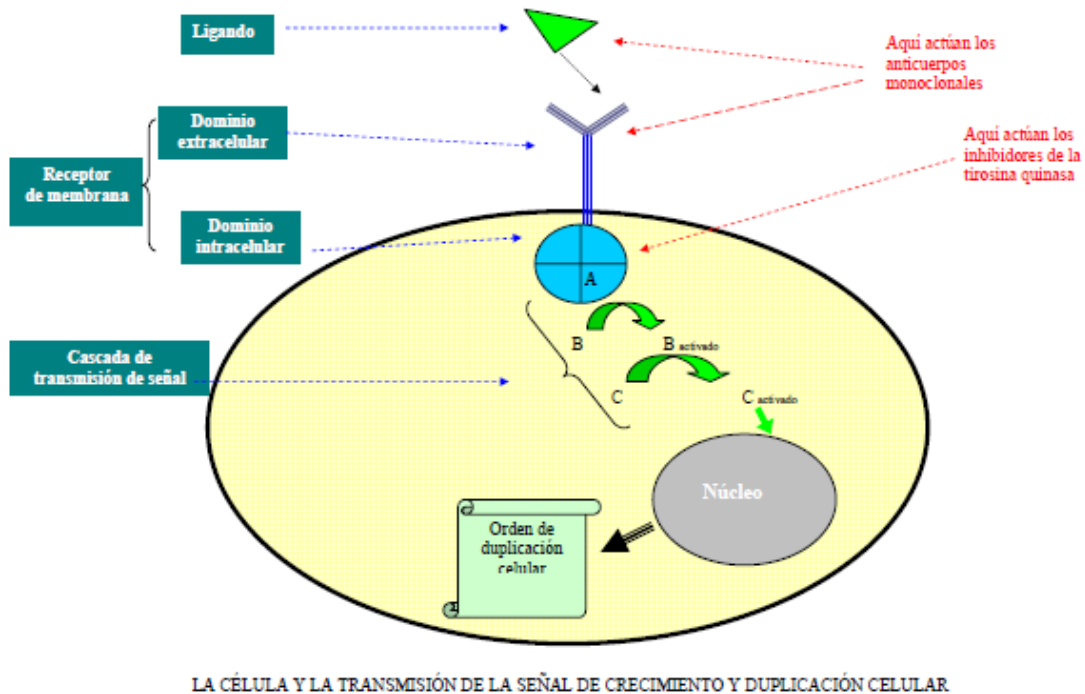


Figura 2: Cascada de señalización desencadenada por los inhibidores de tirosina quinasa.

Tal y como se ha descrito anteriormente, cuando el receptor de membrana, independientemente del tipo que sea, recibe la señal desde el exterior, experimenta un cambio en su parte o dominio intracelular que activa una reacción enzimática. En muchos casos, la reacción enzimática asociada al dominio intracelular de los receptores de membrana es del tipo llamado tirosina quinasa. Sería demasiado complejo describir en detalle qué es la reacción tirosina quinasa, basta decir que es un tipo de interacción entre proteínas que permite que una proteína active o inactive a otra haciéndola pasar de un estado de reposo a otro de actividad o viceversa [5].

5.1 ANTICUERPOS MONOCLONALES

5.1.1 Rituximab (Mabthera®)

Se trata de un anticuerpo quimérico murino/humano que se obtiene por ingeniería genética, que representa una inmonoglobulina glucosilada con las regiones constantes de la inmonoglobulina G1 humana y las secuencias de la región variable de las cadenas ligeras y

cadena pesada murina. Puede ser usado como monoterapia o combinado con quimioterapia.

- **Mecanismo de acción:** El Rituximab se une con el antígeno de membrana CD20, una fosfoproteína no glicosilada localizada en los linfocitos pre-B y B maduros, tanto en células normales como malignas. El antígeno se expresa en el 95% de todos los Linfomas de No Hodgkin de células B. Este antígeno no se internaliza tras la unión del anticuerpo y no se desprende de la superficie celular. El CD20 no circula en plasma como antígeno libre y por esta razón, no compete por la unión con los anticuerpos. El dominio Fab del Rituximab se une con el antígeno CD20 y restablece funciones efectoras inmunes para mediar la lisis de las células B. Este anticuerpo monoclonal también actúa sobre la proliferación y diferenciación de las células linfoides malignas, regulando el ciclo celular e induciendo la apoptosis.
- **Indicaciones:** Es empleado fundamentalmente en el tratamiento del **linfoma no Hodgkin** de células B, CD-20 positivo, es empleado:
 - En combinación con quimioterapia en el tratamiento de los pacientes con LNH folicular estadios III-IV que no hayan sido tratados previamente.
 - En el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con LNH folicular en recidiva o refractario que respondan a la terapia de inducción con quimioterapia sola o en combinación con rituximab
 - Como monoterapia en el tratamiento de los pacientes LNH folicular estadios III-IV resistentes a la quimioterapia o que están en su primera o segunda recaída
- **Eficacia:** Diversos estudios han demostrado la eficacia de Rituximab, ya sea sólo o en combinación con otros quimioterápicos.
- **Seguridad:** Se trata de un anticuerpo monoclonal seguro, con poca capacidad de inmunogenicidad ya que la mayor parte de su composición es humana. Alguno de los efectos adversos fueron fiebre, escalofríos, náuseas, astenia, broncoespasmo... Aproximadamente el 90% de estos eventos ocurrieron sólo durante la primera infusión a los 30-120 minutos después de iniciar la perfusión.

5.1.2 **Trastuzumab (Herceptin ®)**

Trastuzumab se trata de un anticuerpo IgG monoclonal que se dirige selectivamente a HER2, un receptor del factor de crecimiento epidérmico humano. Trastuzumab inhibe el crecimiento de las células tumorales que sobreexpresan HER2 en la superficie de las células del cáncer de mama, estómago, ovario y de pulmón.

- **Mecanismo de acción:** HER2 se trata de un receptor transmembrana tirosina quinasa y es una oncoproteína que influye en varias vías de señalización, incluyendo las que conducen a la proliferación celular y la protección de la apoptosis [7,8]. La proteína HER2 tiene un dominio intracelular con función tirosina quinasa, un segmento lipófilo transmembrana y un dominio de unión extracelular [7]. Trastuzumab, se une selectivamente y con alta afinidad al dominio extracelular, de manera que así no se produce la dimerización de HER2 que se requiere para la activación del dominio de tirosina quinasa intracelular y la señalización del receptor [8].
- **Indicaciones:** Es empleado fundamentalmente en el cáncer gastroesofágico HER2 positivo así como en el cáncer de mama. Los países en los que se elige como tratamiento de elección junto con la quimioterapia cada vez son más numerosos, sin embargo el empleo de Trastuzumab junto con quimioterapia presenta efectos adversos en un porcentaje de pacientes superior al que produce solamente la quimioterapia
- **Eficacia:** Diversos estudios han demostrado que la media de la supervivencia mejoró en los pacientes con cáncer gástrico HER2 positivo que reciben quimioterapia junto con Trastuzumab que aquellos que sólo recibieron quimioterapia. Sin embargo la eficacia de Trastuzumab está limitada solo en pacientes con altos niveles de HER2 [10].
- **Seguridad:** 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

cardíaco. Trastuzumab también puede causar afecciones pulmonares severas como disnea, infiltración pulmonar, edema pulmonar [11, 12].

5.1.2 Ipilimumab (Yervoy®):

Se trata de un anticuerpo monoclonal que activa de manera indirecta los Linfocitos T. Es utilizado como tratamiento del melanoma avanzado como segunda línea.

- **Mecanismo de acción:** Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal antitumoral de tipo IgG1κ frente al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4). La unión del CTLA-4 a sus ligandos (CD80 y CD86, o B7.1 y B7.2) se traduce como una inhibición de la activación del linfocito T. Ipilimumab, al promover la activación y proliferación de los linfocitos T, así como su infiltración en los tumores, lleva por tanto a la muerte de las células tumorales.
- **Indicaciones:** Ipilimumab se ha establecido como tratamiento de segunda línea en el melanoma avanzado (metastásico o irreseccable) en adultos que han recibido tratamiento anteriormente. No obstante, se pretende incluirlo como tratamiento de primera línea en el Sistema Nacional de Salud.
- **Eficacia:** Respecto a la eficacia clínica del Ipilimumab en pacientes con melanoma avanzado existe un estudio de fase III de tipo pivotal que ha conducido a su aprobación como segunda línea. En el ensayo de fase III12 pivotal, aleatorizado, de tipo doble ciego, con una población de 676 pacientes, ipilimumab demostró una mejora significativa de la supervivencia en pacientes con melanoma avanzado y que no habían respondido o no toleraban tratamientos con otros antitumorales como dacarbazina o carboplatino, previos o no a cirugía
- **Seguridad:** La seguridad de ipilimumab se ha evaluado en más de 3000 pacientes con diferentes estados tumorales y dosis. El tipo de reacción va desde digestivas y hepáticas, a reacciones neurológicas, dermatológicas o endocrinas, y se suele observar al menos una en el 80% de los pacientes, de los cuales el 10-15% alcanza el grado 3 o 4. Estas reacciones son acumulativas y dosis dependiente, y se inician en general de manera rápida durante el periodo de inducción [13].

5.1.3 Trastuzumab emtansina (Kadcyla®):

Se trata de un anticuerpo monoclonal formado por dos anticuerpos enlazados. Se trata de un inmunocóncugado que consiste en un anticuerpo adherido a un fármaco de quimioterapia.

- **Mecanismo de acción:** Kadcyla se trata de un inmunocóncugado, por un lado Trastuzumab que reconoce y se une a la proteína HER2 activando las células del sistema inmunitario que destruyen las células cancerosas y por otro lado la emtansina también conocida como DM1 que se trata de una sustancia tóxica que destruye a las células cuando se dividen y se reproducen.
- **Indicaciones:** Trastuzumab emtansina está indicado en monoterapia 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;
 - Haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica
 - Haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación
- **Eficacia:** Con respecto a los resultados en SLP, con un 53,5% y un 61,3% de eventos para el brazo de trastuzumab emtansina y la combinación de lapatinib y capecitabina respectivamente (>100% de eventos totales requeridos) se observó una reducción significativa del riesgo de progresión o muerte del 35% (HR 0,65; IC95% 0,59-0,77) para los pacientes tratados con trastuzumab emtansina respecto a la combinación lapatinib y capecitabina, con unas medianas de SLP de 9,6 y 6,4 meses, respectivamente.
- **Seguridad:** En general y según datos del estudio pivotal, la administración de TDM1 fue mejor tolerada que la combinación de lapatinib capecitabina. Así, los pacientes tratados con TDM1 experimentaron menores porcentajes de efectos adversos (95,9% vs 97,7%) efectos adversos grado 3 o superior (40,8% vs 57%) efectos adversos graves (15,5% vs 18%) y efectos adversos que provocaron discontinuación y reducciones de dosis (5,9% vs 7,6% y 15,1% vs 18,9% respectivamente). La toxicidad más frecuente con trastuzumab emtansina ($\geq 25\%$) fue trombocitopenia, astenia, cefalea, mialgias, náuseas y estreñimiento [14].

5.2 INHIBIDORES DE LAS PROTEINAS QUIINASAS.

5.2.1 Erlotinib (Tarceva®):

Este principio activo se encuentra enmarcado dentro de los medicamentos inhibidores de la tirosina quinasa ministración oral asociada al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

- **Mecanismo de acción:** Erlotinib actúa inhibiendo la tirosina quinasa, de manera que se inhibe la fosforilación celular del factor de crecimiento epidérmico lo que da lugar que las células queden en fase de equilibrio y/o se produzca su apoptosis [15].
- **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 anterior
- **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 respuesta. 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 3-4. Un estudio realizado por el grupo de investigación Pitarch y col muestra que la erupción acneiforme es la más habitual, presente en todos los individuos incluidos en el estudio [16].

5.2.2 **Imatinib (Glivec®):**

Se trata de un fármaco oral que junto con Trastuzumab ha supuesto la mayor revolución terapéutica de los últimos años en el mundo de los tratamientos dirigidos

- **Mecanismo de acción:** Actúa inhibiendo la actividad tirosina quinasa de tres tipos de proteínas:
 - o La proteína bcr-abl que es la que se produce en aquellos casos de leucemia del tipo llamada mieloide crónica que se dice que tienen el cromosoma Filadelfia positivo como se muestra en la figura 4.

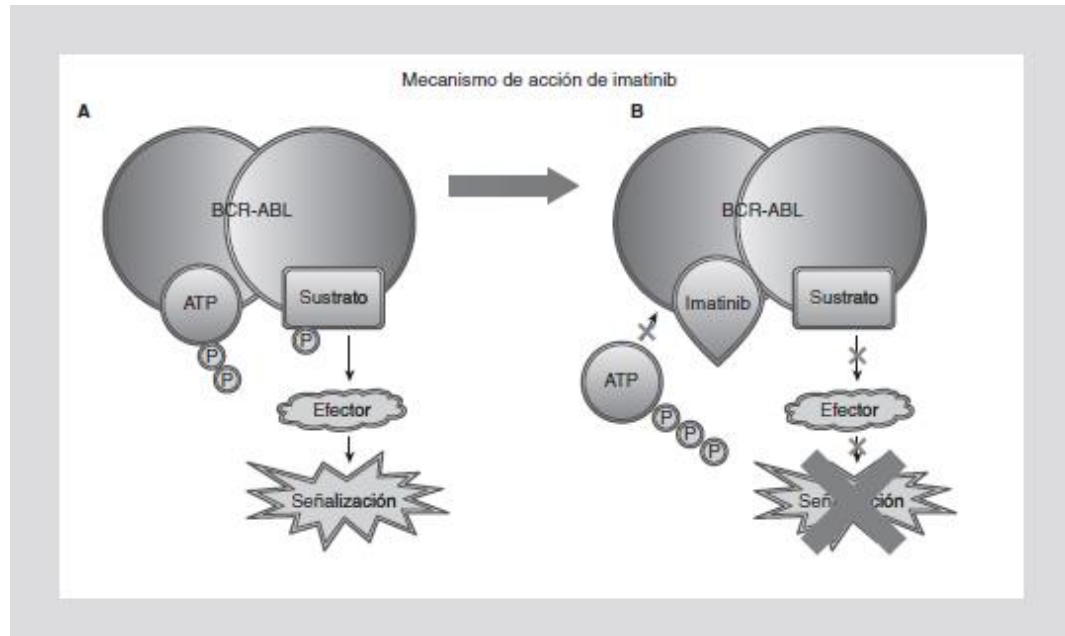


Figura 4. Mecanismo de acción de Imatinib. E ausencia de tratamiento A: La proteína se BCR-ABL une una molécula de ATP, provocando la fosforilación de diferentes sustratos y la consecuente activación de distintas vías de señalización a través de moléculas efectoras. Cuando Imatinib es administrado B: ocupa el sitio de unión del ATP impidiendo que este pueda unirse. De esta manera se inhiben las señales inducidas por la proteína.

- o El receptor c-kit. Es un receptor de la membrana celular cuya activación determina crecimiento celular. Cuando este receptor presenta un tipo de mutación que provoca que esté continuamente activado, imatinib puede bloquear esta activación.
 - o El receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (receptor PDGFR) que es de la misma familia que c-kit.
- **Indicaciones:** Esta triple actividad de imatinib le ha supuesto una demostrada actividad en dos enfermedades cuyas células tumorales tienen gran dependencia de algunos de estos tres mecanismos:
 - o La leucemia mieloide crónica Filadelfia positivo: El crecimiento de las células tumorales depende de la actividad tirosina quinasa de la proteína bcr-abl con lo cual Imatinib es muy activo en esta enfermedad

y está probado cuando no está indicada la realización de un trasplante de médula ósea o tras fallo de tratamiento con interferón.

- Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST: Este tipo de tumores malignos son poco frecuentes y se derivan del tejido que da consistencia a la pared del tubo digestivo. Estos tumores se originan más frecuentemente en el estómago o en el intestino delgado y, cuando no pueden ser operados o ya han dado metástasis, prácticamente no disponían de ningún tratamiento efectivo hasta la aparición de Imatinib. Son tumores en cuyas células se encuentra frecuentemente mutado c-kit que depende mucho de esta vía de activación para su crecimiento. De este modo, Imatinib está indicado en el tratamiento de los GIST no operables que presentan mutación de c-kit. Así mismo, se utiliza como tratamiento complementario tras una cirugía completa, cuando el riesgo de que el tumor reaparezca es alto.
- **Eficacia:** Entre los pacientes tratados con imatinib, las tasas de eventos (considerando como eventos la pérdida de la respuesta al tratamiento, la progresión a fase acelerada, crisis blástica o muerte) fueron más altas en los primeros tres años (3.3%, 7.5%, y 4.8% en los años 1, 2 y 3, respectivamente) y menores durante el subsecuente seguimiento (0.3-1.7% anual en los años 4-8).
- **Seguridad:** Se trata de un fármaco seguro, en general las RAM detectadas fueron leves y transitorias. Las náuseas fueron un efecto secundario considerado como muy frecuente

5.2.3 Sunitinib (Sutent ®):

Se trata de un fármaco de administración oral con una potente capacidad de inhibir la actividad tirosina quinasa.

- **Mecanismo de acción:** Inhibe la actividad tirosina quinasa de tres tipos de receptores de membrana: PDGFR, C-kit y VEGFR. Este último, el receptor de crecimiento del endotelio vascular, tiene actividad tirosina quinasa en su dominio intracelular y su activación conduce a la neoangiogénesis.
- **Indicaciones:** Así pues la doble actividad de sunitinib, al ser inhibidor de la proliferación de las células tumorales y de la neoangiogénesis, ha supuesto un rápido desarrollo de la investigación con el mismo sobre pacientes con cáncer

de diversos tipos. Actualmente Sunitinib tiene dos indicaciones aprobadas en Europa (En España aún no):

- Cáncer de riñón: Es el tratamiento de primera línea junto con Pazopanib para el carcinoma renal de células claras no operables o metastásico
 - Tumores del estroma gastrointestinal: En aquellos pacientes que presentan recrecimiento del tumor tras el tratamiento con imatinib o cuando este último medicamento no se tolera.
- **Eficacia:** En un estudio fase III randomizado, más de 300 pacientes con GIST que habían progresado o no habían tolerado un tratamiento previo con imatinib fueron randomizados a recibir el mejor tratamiento de soporte o sunitinib. Este estudio demostró la actividad y buena tolerabilidad de sunitinib en una indicación para la que hasta ese momento no se disponía de ningún fármaco eficaz. Los pacientes se beneficiaron de una eficacia en término de reducción del volumen tumoral y de un aumento de 4 meses en el tiempo que transcurre hasta que el tumor progresa respecto al tratamiento estándar
- **Seguridad:** Sunitinib se trata de un fármaco seguro, en cuanto a las reacciones adversas más comunes son: Fatiga, alteraciones en la pigmentación de la piel, diarrea, alteraciones de las pruebas de la función hepática.

5.2.4 Vamdetanib (Caprelsa®):

Se trata de una molécula pequeña inhibidora, en este caso de la señal intracelular producida por la activación de los receptores VEGFR y EGFR.

Tiene indicación en el tratamiento del carcinoma medular de tiroides, un tumor poco frecuente y con pocas opciones de tratamiento si no es posible realizar un tratamiento local o hay enfermedad metastásica. Ha demostrado aumentar sustancialmente el tiempo de control de la enfermedad frente a placebo, aunque en el estudio que dio pie a su aprobación, no se observaron diferencias a la supervivencia global y parece que no se benefician todos los pacientes por igual, sino sobre todo aquellos pacientes que presentan una mutación de un gen llamado RET. En los pacientes que no lo presentan, se necesitan más estudios para valorar su beneficio ya que suelen ser tumores de lento crecimiento e incluso sin tratamiento. Su perfil de efectos secundarios incluye diarrea, erupciones cutáneas

5.2.5 Vemurafenib (Zelboraf®):

Se trata de una molécula que impide la señalización celular dependiente de una proteína llamada BRAF. Esta proteína presenta diversas mutaciones que han demostrado ser causantes del crecimiento de muchos tumores. En concreto Vemurafenib está indicado en pacientes con

melanoma metastásico, pero sólo en aquellos pacientes que presentan una mutación determinada del gen BRAF. Esta mutación se encuentra en aproximadamente la mitad de los pacientes con esta enfermedad

A día de hoy se siguen investigando y desarrollando nuevas terapias biológicas para el tratamiento del cáncer, entre estas terapias podemos encontrar los, interferones, las vacunas antitumorales o la terapia génica entre otras [17].

5.3 INMUNOTERAPIAS NO ESPECÍFICAS

5.3.1 Interferones

El interferón se trata de una proteína producida naturalmente por el sistema inmunitario de la mayoría de los animales como respuesta a agentes externos, tales como virus y células cancerígenas.

En los seres humanos hay tres tipos de interferones:

1. El primer tipo está compuesto por 14 diferentes isoformas del Interferón Alfa, y otras individuales del beta, omega, épsilon y kappa.
2. El segundo es el Interferón gamma.
3. Recientemente se ha descubierto una tercera clase el Interferón lambda

Las acciones básicas realizadas por el interferón son:

- Impide la replicación en células infectadas que aún no han sido destruidas por la acción vírica.
- Activa linfocitos específicos, denominados NK(del inglés “natural killer”) capaces de reconocer células infectadas por el virus y eliminarlas.

En la actualidad existen varios tipos de Interferón aprobados para su uso en humanos. Es utilizado para el tratamiento de las siguientes patologías:

- Conjuntamente con quimio y radioterapia para tratamiento del cáncer.
- Hepatitis B y C.
- Esclerosis Múltiple.
- Shock Séptico.

5.4 VACUNAS ANTITUMORALES

La idea de obtener una vacuna contra el cáncer es tan antigua como la propia inmunología, y se basa en el concepto de inmunovigilancia o vigilancia inmunológica propuesto por Burnet. Esta teoría sugería la existencia de una proporción relativamente grande de células que

continuamente se están transformando en células tumorales, expresando nuevos antígenos que permitirían al sistema inmunitario reconocerlas como extrañas y eliminarlas.

Así pues, las vacunas pueden clasificarse, principalmente en dos grupos:

5.4.1 Vacunas profilácticas: El 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

1. Gardasil ®:

Se trata de una vacuna empleada en la prevención de ciertas cepas del virus del papiloma humano (VPH), específicamente los tipos 6, 11, 16 y 18

- **Indicaciones:** Está indicado en la prevención del virus del papiloma humano
- **Eficacia:** Según el Instituto Nacional del Cáncer Gardasil y Cervarix han demostrado proporcionar protección en contra de las persistentes infecciones cervicales VPH 16/18 por encima de los 8 años, el cual es el máximo tiempo de seguimiento de investigación hasta el momento. La vacuna del VPH también ha demostrado que previene casi el 100% de los cambios en las células pre-cancerosas cervicales que habrían sido causadas por el VPH 16/18. Gardasil ha demostrado ser parcialmente eficaz (aproximadamente 38%) en la prevención del cáncer cervical causado por diez otros tipos de VPH de alto riesgo.
- **Seguridad:** Gardasil ha demostrado tener algunos efectos secundarios, tales como dolor en la zona de inyección, desmayos o reacciones alérgicas.

5.4.2 Vacunas terapéuticas: Se basan en un refuerzo del sistema inmune del paciente para hacer frente a un cáncer ya existente. 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**

Sipuleucel-T (Prevenge®)

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
- **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 escasas [18].

6. CONCLUSIONES

Las terapias biológicas han supuesto un gran avance en el campo de la medicina, suponiendo una alternativa a los tratamientos actuales en patologías de cierta gravedad como es el caso del cáncer, sobre todo en pacientes con compromiso de status clínico y su calidad de vida.

En general, las terapias biológicas que hemos visto a lo largo del trabajo, se ha demostrado que actúa sinérgicamente con el tratamiento convencional aunque presentan algunas limitaciones como el elevado coste, efectos secundarios o el requerimiento de dosis repetidas para mantener la actividad.

En muchos casos no se han realizado suficientes estudios que demuestren la total eficacia y seguridad de dichas drogas, por lo tanto, su indicación debe ser efectuada en pacientes debidamente seleccionados con el fin de evitar el avance de la enfermedad o aumentar la esperanza de vida en pacientes oncológicos.

Por lo tanto, estas terapias biológicas, suponen un gran avance y esperanza para tratamiento de cáncer que tienen mal pronóstico, o que habían fracasado con el tratamiento de primera elección.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Dirks Pand Rutka J T. Current concepts in neuro-oncology_ the cell cycle a review. *Neurosurgery* 1997; 40; 1000-15
2. María E.Suárez-Almazar MD; Phd; Proffessor of Medicine, University of Texas. *Terapias Biológicas y Cáncer-* 2006
3. Pickle LW, Hao Y, Jemal A, et al. A newmethod of estimating United States and state-level cancer incidence counts for the curreny calendar year. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57:30-42.
4. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM): 4.ECCO-14 (European Cancer Conference, Barcelona 2007). *Actualizaciones en Terapias Biológicas para el cáncer.*
5. Dr Ander Urruticoechea y Dra Amaia Hernández Jorge. *Tratamientos biológicos qué son y cómo actúan.* 2015; 1-2
6. Croom KF, Foster RH. Bevacizumab: In the Treatment of Colorectal Cancer. *American Journal of Cancer* 2004;3(3):187-194.
7. Hudis CA. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39–51.
8. Bang YJ. Advances in the management of HER2-positive advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(8):637–48.
9. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, et al. Anti-tumor activity of trastuzumab in combination with chemo-therapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007; 59 (6): 795-805
10. European Medicines Agency. Assessment report for Herceptin [online]. Available from URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000278/WC500074921.pdf [Ac-cessed 2010 Oct 19].
11. Hoffmann-La Roche Limited. HERCEPTIN® product monograph. Mississauga, Ontario; 6 January 2012.
12. Tan AR, Moore DF, Hidalgo M, et al. Pharmacokinetics of cetuximab after administration of escalating single dosing and weekly fixed dosing in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2006;12(21):6517-6522.
13. AMM Eggermont, V Chiarion-Sileni et al. *The Lancet Oncology.* “Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial”.
14. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al: Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: Results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (33): 5529-5537
15. Gridelli C, Maione P, Bareschino MA, Schettino C, Sacco PC, Ambrosio R, Barbato V, Falanga M, Rossi A. Erlotinib in the treatment of non-small cell lung cancer: current status and future developments. *Anticancer Res .* 2010 Apr;30(4):1301-10
16. Herbst RS, Prager D, Herman R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (25): 5892-9.
17. Chavez-González MA, Ayala-Sánchez M Mayani, H. La leucemia mieloide crónica en el siglo XXI: biología y tratamiento. *Rev Invest Clin.* 2009;61(3):221-32.
18. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (www.iecs.org.ar). Sunitinib para el tratamiento del Carcinoma de células renales. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Informe N° 146. Buenos Aires, Argentina. Junio 2008.