

Cáncer colorrectal metastásico

Tratamiento con un nuevo agente biológico

El cáncer colorrectal es la tercera causa de muerte por efectos de tumores cancerígenos en España, después del de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer. Sin embargo, la identificación del receptor epidérmico humano (EGFR) y su participación en el cáncer colorrectal abrió la puerta al desarrollo de agentes biológicos capaces de interrumpir la vía de señalización. Ahora, un nuevo fármaco creado con técnicas de biotecnología, cetuximab, está dando resultados excelentes en la lucha contra este tipo de tumores.

El cáncer es la segunda causa de muerte en España después de la patología cardiovascular, causa unas 140.000 muertes al año y ha experimentado un notable aumento en los últimos años. Los tratamientos utilizados en la actualidad son, básicamente, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. Sin embargo, estas tres vías terapéuticas tan sólo son útiles para el 30% de los pacientes y conllevan, además, efectos secundarios importantes.

La bioinvestigación puede abrir nuevas perspectivas, inimaginables hace pocos años, para el tratamiento del cáncer. Mediante la ingeniería genética, los investigadores trabajan en nuevas terapias, que tienen como fin estimular las defensas naturales del organismo para destruir las células tumorales sin dañar las sanas.

Los laboratorios investigadores trabajan en la actualidad en tres vías de investigación: la inmunoterapia, el control del ciclo celular y la angiogenia.

La inmunoterapia es la aplicación de tratamientos que causan una respuesta del organismo contra una enfermedad, en este caso, el cáncer. Se trata de estimular las defensas del organismo para eliminar las células tumorales sin dañar las sanas.

Los anticuerpos son proteínas que actúan como mecanismo de defensa del sistema inmune. Mediante técnicas de laboratorio, a partir de células especializadas, es posible obtener cantidades considerables de un anticuerpo concreto para el tratamiento del cáncer. Es lo que se conoce como anticuerpo monoclonal.

El control del ciclo celular se centra en la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas a las que atacar, con el fin de inhibir la proliferación celular o incidir la apoptosis.

La angiogenia es el proceso por el que un tumor que alcanza 1 o 2 mm necesita formar nuevos vasos sanguíneos para obtener oxígeno y nutrientes suficientes para sobrevivir y crecer. Los inhibidores de la angiogenia impiden que el tumor forme nuevos vasos, lo que destruye la célula cancerosa por falta de oxígeno y nutrientes.

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más común en todo el mundo. En las últimas décadas se ha apreciado un incremento constante de su incidencia, lo que tal vez pueda deberse al crecimiento de la población de mayor edad con un elevado riesgo de tener cáncer. El factor pronóstico más importante para la supervivencia es el estadio tumoral.

Tratamiento

Actualmente, el tratamiento del cáncer colorrectal se basa en la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia (sólo para el cáncer rectal). La mayoría de los pacientes con enfermedad en estadio I o II se trata con cirugía. El tratamiento estándar para el cáncer de colon en estadio III es la cirugía, seguida de quimioterapia complementaria.

Alrededor del 25% de los pacientes con cáncer colorrectal desarrolla enfermedad metastásica, mientras que el 40-50% de los pacientes recién diagnosticados también la desarrolla. El hígado es el lugar más común de metástasis.

Las estrategias estándar para el tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica son asociaciones de 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/AF) en embolada e infusión con oxaliplatino. Pero casi la mitad de los pacientes tratados con estas pautas desarrollará la enfermedad progresiva en un plazo de 7 a 9 meses. La introducción de las asociaciones triples de fármacos en el tratamiento de primera línea ha planteado la necesidad de disponer de pautas farmacológicas eficaces en contextos de tratamiento ulterior al producirse la progresión de la enfer-

medad durante los tratamientos o después de ellos. El irinotecán en monoterapia incrementa la supervivencia al ser utilizado como tratamiento de segunda línea en pacientes con enfermedad metastásica en los que ha fracasado el tratamiento con 5-FU/AF. Se ha demostrado, además, la eficacia de oxaliplatino más 5-FU/AF en infusión en caso de que exista resistencia a irinotecán más 5-FU/AF.

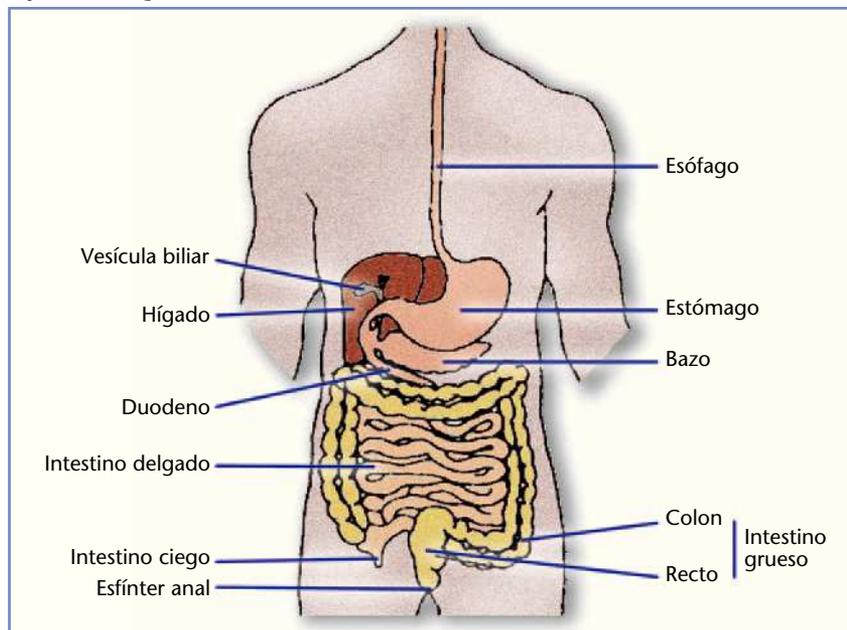
EGFR

El factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ha sido objeto de gran atención en los últimos años, ya que cada vez hay más pruebas que lo relacionan con la progresión de diversos tumores malignos y demuestran que el bloqueo de los receptores podría ser una estrategia terapéutica eficaz.

Muchos tumores humanos tienen niveles elevados del EGFR, como el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón, el carcinoma epidermoide de la cabeza y el cuello y los tumores de mama, de ovario, de cuello uterino, de esófago, de páncreas y de vejiga. Los estudios realizados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que fracasó el tratamiento basado en irinotecán mostraron expresión del EGFR en una proporción de las muestras de tejido tumoral que osciló entre el 72 y el 82%.

El EGFR es esencial para promover la división y la supervivencia celular, y también interviene en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), proceso que es imprescindible para la formación de tejidos nuevos y que, en el cáncer, se asocia con la progresión y la metástasis tumoral. La señalización del EGFR estimula la producción de varios factores proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Además, el bloqueo del EGFR reduce la expresión de la proteína VEGF en células tumorales.

Aparato digestivo



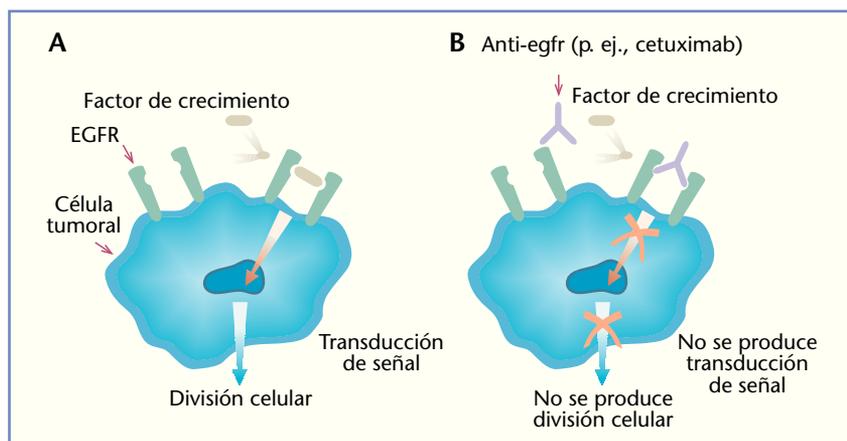
El EGFR es un oncogén que se expresa en distintos niveles de la superficie celular en un porcentaje significativo de tumores humanos. La expresión del EGFR suele ser una indicación de la agresividad tumoral. Sus niveles altos se asocian con una menor supervivencia en diversos tumores malignos. Diversos estudios clínicos en pacientes con tumores que expresan el EGFR han demostrado que existe una relación entre la expresión del EGFR y un mal pronóstico, una reducción de la supervivencia y un incremento del riesgo de metástasis.

Por todo ello, la investigación se ha centrado en el tratamiento oncológico con diversos agentes que actúan sobre el EGFR. Hay dos tipos principales de inhibidores del EGFR en desarrollo:

- Anticuerpos monoclonales orientados hacia el dominio extracelular del receptor.
- Pequeñas moléculas inhibidoras intracelulares de la tirosinasa del EGFR.

La identificación del EGFR y su participación en el cáncer abrió la

Inhibición de la división celular a través de cetuximab



puerta al desarrollo de agentes biológicos capaces de interrumpir la vía de señalización. Una ventaja potencial de estos agentes radica en que la inhibición específica de un receptor determinado dará lugar a una eficacia terapéutica exenta de las toxicidades asociadas a muchos fármacos citotóxicos utilizados en la actualidad. La toxicidad más frecuente relacionada con muchos inhibidores del EGFR es una erupción cutánea acneiforme. Los mecanismos conocidos de la señalización del EGFR sugieren que la combinación de algunos inhibidores específicos del EGFR con ciertos agentes citotóxicos o la radioterapia debería potenciar los efectos terapéuticos de estas estrategias sin incrementar las reacciones adversas, tóxicas y específicas de estos tratamientos.

El desarrollo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales supuso un hito en el ámbito de la ciencia biomédica. Los primeros informes datan de 1975 y desde entonces los anticuerpos monoclonales se han convertido en una importante herramienta para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

El uso clínico de anticuerpos monoclonales murinos es limitado, ya que el sistema inmunitario del huésped los reconoce como cuerpos extraños y un uso prolongado provoca la aparición de anticuerpos antimurinos humanos, que pueden neutralizar a los anticuerpos monoclonales, incrementar la eliminación de estos anticuerpos del organismo y, en algunos casos, provocar alergias.

Cetuximab

Cetuximab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado para uso clínico que actúa bloqueando lo que se conoce como receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Cetuximab bloquea al EGFR e inhibe el crecimiento anormal de las células cancerosas y reduce el tamaño de la metástasis.

Cetuximab ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que ya no responden a la quimioterapia y no disponen de otras alternativas farmacológicas, lo que supone un motivo importante de esperanza para estos pacientes. ■