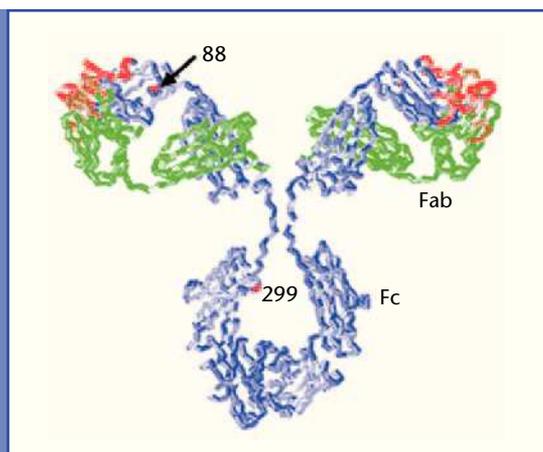


# Cetuximab

## Inhibidor del crecimiento del cáncer colorrectal

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), una proteína expresada en la mayoría de los cánceres colorrectales. Cuando está presente esta proteína, se produce un crecimiento mucho más rápido del tumor y las perspectivas de supervivencia disminuyen. Cetuximab bloquea el EGFR e inhibe el crecimiento anormal de las células cancerosas, reduciendo además el tamaño de la metástasis.



El cáncer es la segunda causa de mortalidad en España, por detrás de la patología cardiovascular, y causa unas 140.000 muertes anuales. Los tratamientos utilizados en la actualidad contra esta enfermedad son básicamente la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, pero estas tres vías terapéuticas son sólo útiles para el 30% de los pacientes, y además generan importantes efectos secundarios. La bioinvestigación puede abrir nuevas perspectivas para el tratamiento del cáncer, inimaginables hace unos años. A través de la ingeniería genética, los investigadores trabajan en la búsqueda de nuevas terapias para estimular las defensas naturales del organismo con el fin de destruir las células tumorales sin dañar las sanas.

El cáncer colorrectal es el tercero en repercusión en nuestro país, tras el de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer. En España se registran más de 25.000 nuevos casos al año, con un total de 12.000 fallecimientos. En el conjunto de Europa se producen anualmente 200.000 nuevos casos de cáncer colorrectal y unos 80.000 fallecimientos.

El EGFR es un receptor transmembrana del factor de crecimiento que ha sido objeto de una gran atención en los últimos años, ya que en la actualidad hay abundantes pruebas que lo relacionan con

la progresión de diversos tumores malignos y que demuestran que el bloqueo de los receptores podría ser una estrategia terapéutica eficaz.

La identificación del EGFR y su participación en el cáncer abrió la puerta al desarrollo de agentes biológicos capaces de interrumpir la vía de señalización. Una de las ventajas 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 empleados en la actualidad. Los mecanismos conocidos de la señalización del EGFR sugieren que la combinación de algunos inhibidores específicos del EGFR con ciertos agentes citotóxicos, o con radioterapia, debería potenciar los efectos terapéuticos de estas estrategias sin incrementar las reacciones adversas, tóxicas y específicas de estos tratamientos.

Se han investigado diversas estrategias para la inhibición del EGFR, que se dividen en dos categorías principales:

- Anticuerpos monoclonales orientados hacia el dominio externo del receptor, como cetuximab.
- Pequeñas moléculas inhibitoras de la tirosinasa asociada al EGFR, como gefitinib.

Nombre comercial	Laboratorio	Presentación	CN
<i>Erbix</i>	Merck	2 mg/ml 1 vial 50 ml i.v.	745026.9

## Definición

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal de la subclase IgG1 que actúa sobre el EGFR humano y consta de 4 cadenas polipeptídicas, 2 cadenas pesadas idénticas de 449 aminoácidos cada una y 2 cadenas ligeras idénticas de 214 aminoácidos cada una.

Las cadenas de anticuerpos contienen el dominio de unión funcional entre el anticuerpo murino y el EGFR humano.

Las 4 cadenas se mantienen unidas a través de una combinación de enlaces covalentes y no covalentes.

## Mecanismo de acción

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une específicamente al EGFR y tiene una mayor afinidad que los ligandos naturales. Asimismo, inhibe competitivamente la unión a los ligandos endógenos.

Los efectos biológicos del bloqueo del EGFR los media la activación reducida de la tirosincinasa, e impactan en todas las funciones celulares implicadas en el crecimiento y la metástasis tumoral, como la proliferación celular, la supervivencia celular, la reparación del ADN, la angiogenia tumoral, la motilidad celular y la invasión celular.

Cetuximab promueve la internalización del EGFR, lo que causa una regulación por disminución de los receptores de la superficie celular y una reducción de la señalización de los receptores. El fármaco ejerce una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Se dispone de un gran volumen de datos preclínicos relativos a cetuximab en diversas líneas celulares y modelos tumorales *in vivo* que muestran los efectos antitumorales del fármaco administrado en monoterapia y sus efectos sinérgicos con quimioterapia y radioterapia sobre el crecimiento tumoral. Se ha demostrado que cetuximab inhibe el crecimiento de diversas líneas celu-

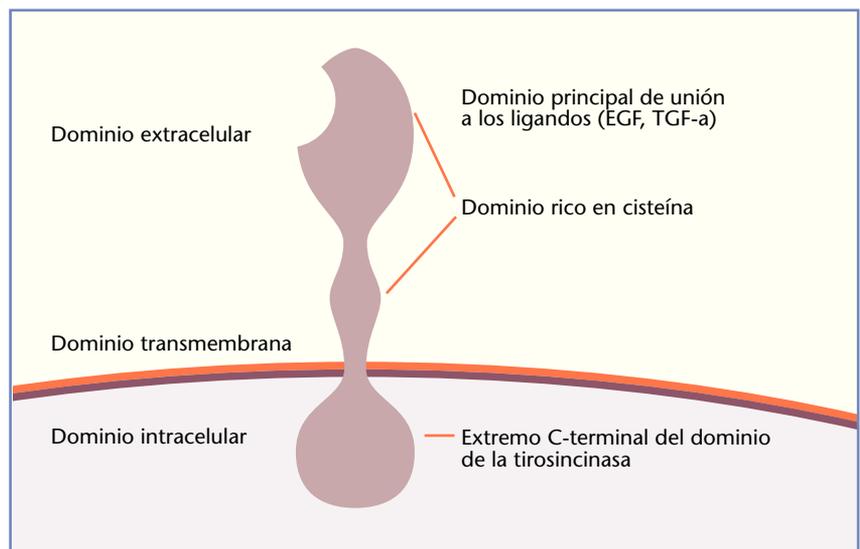
lares cancerígenas humanas, incluidos colon, cabeza y cuello, vejiga, mama y riñón. Se une *in vitro* al EGFR con una gran afinidad en diversos tipos de tumores.

La actividad *in vivo* es considerablemente superior a los efectos *in vitro*, lo que indica unos mecanis-

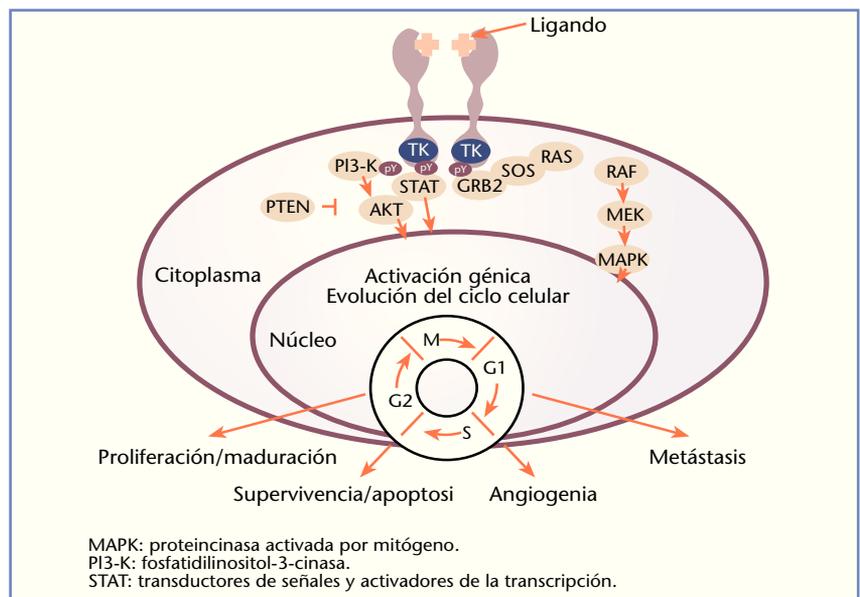
mos antitumorales que no se limitan a la inhibición de la proliferación celular y la estimulación de la apoptosis.

La marcada actividad de cetuximab en diversos modelos tumorales, especialmente en asociación con quimioterapia citotóxica o radiote-

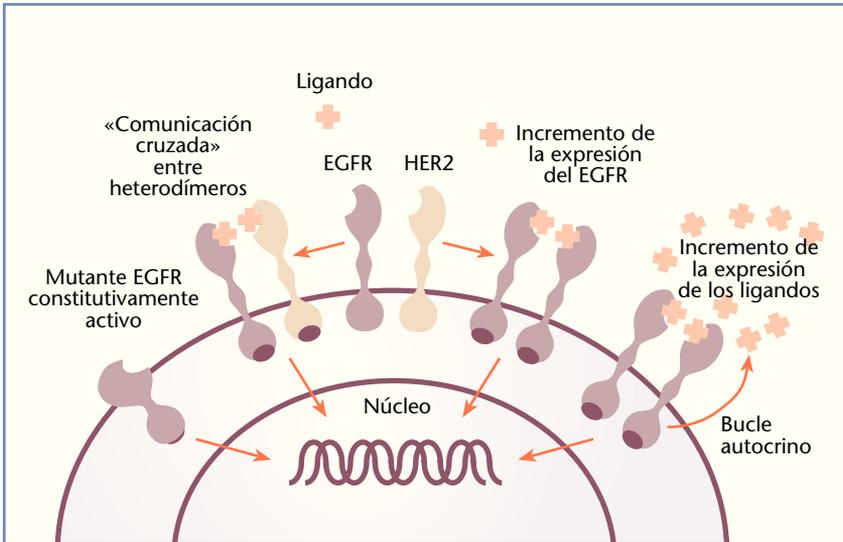
## Estructura del EGFR



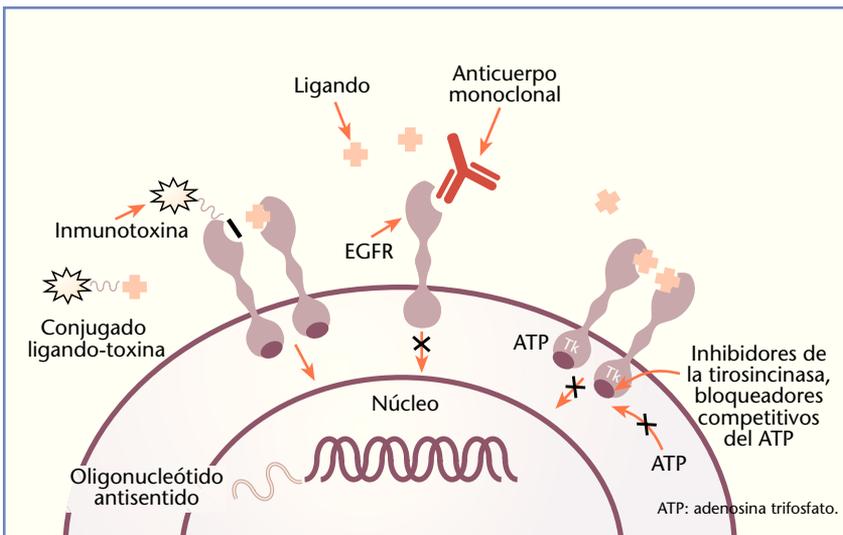
## Transducción de señales del EGFR



### Múltiples mecanismos que aumentan la activación del EGFR



### Distintos métodos de inhibición del EGFR



rapia, sugirió el potencial para el desarrollo clínico de cetuximab para su uso en monoterapia o en asociación con quimioterapia y radioterapia en pacientes con tumores que expresan EGFR.

### Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos de cetuximab se obtuvieron de un total de 906 pacientes con tumores que expresaban EGFR, incluidos en 19 es-

tudios de fase I y II. Las concentraciones séricas del fármaco alcanzaron sus valores máximos aproximadamente 1-2 h después de completarse la infusión.

Cetuximab presenta una farmacocinética que no parece variar con su administración a dosis múltiples cuando se administra según la pauta recomendada de una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> seguida de 250 mg/m<sup>2</sup> por semana.

El aclaramiento de Cetuximab es aproximadamente de 0,002 l/h/m<sup>2</sup> a dosis superiores a 200 mg/m<sup>2</sup>, y no

varía significativamente con el tiempo ni con la administración simultánea de diversos agentes quimioterápicos comunes contra el cáncer.

No se producen interacciones farmacocinéticas relevantes entre cetuximab e irinotecán. Tampoco se produce una acumulación relevante de cetuximab a dosis de 400/250 mg/m<sup>2</sup>.

Cetuximab tiene una vida media de eliminación prolongada con valores que oscilan entre las 70-100 h, lo que permite administrar el fármaco de forma cómoda a pacientes ambulatorios una vez por semana.

### Eficacia clínica

La asociación de cetuximab e irinotecán es eficaz en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en pacientes cuya enfermedad ha progresado durante la administración de un tratamiento que contiene irinotecán o después de éste.

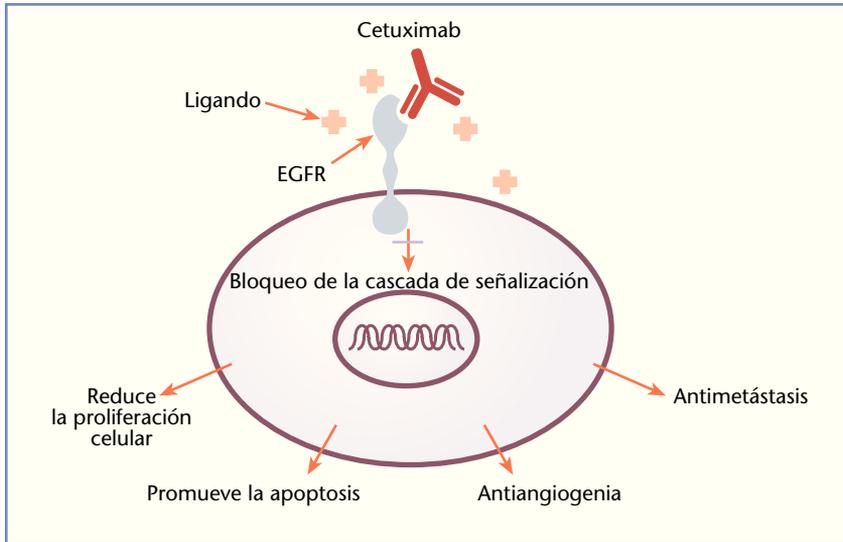
La pauta con cetuximab e irinotecán demostró una gran eficacia, incluso en pacientes que se habían expuesto a un tratamiento intensivo previo y que habían recibido más de dos ciclos de quimioterapia, incluidas pautas basadas en oxaliplatino.

Cetuximab ha mostrado resultados esperanzadores en asociación con irinotecán más 5-FU/AF en bolus e infusión, o con oxaliplatino más 5-FU/AF en infusión en el tratamiento de primera línea de enfermedad metastásica.

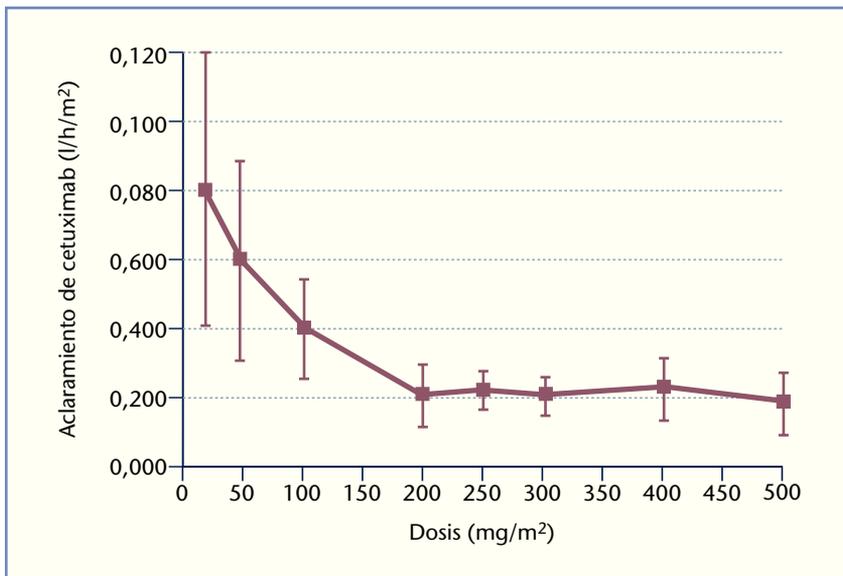
### Seguridad

Los perfiles de seguridad de cetuximab en monoterapia en el cáncer colorrectal metastásico se obtuvieron a partir de un análisis conjunto de dos estudios de un solo grupo y un estudio aleatorizado, junto con los datos de seguridad disponibles para los primeros 111 pacientes incluidos en marzo de 2003 en un estudio que todavía está en curso. En total, se dispuso de 633 pacientes a estudiar con cáncer colorrectal metastásico.

### Actividades antitumorales propuestas de cetuximab



### Media del aclaramiento sérico de cetuximab como una función de la dosis (datos de 177 pacientes)



Por lo general, cetuximab se tolera bien cuando se utiliza en asociación con irinotecán, y no parece agravar la toxicidad asociada a este último principio activo cuando se utiliza en asociación.

Las reacciones adversas más comunes fueron erupción cutánea acneiforme, astenia/malestar, fiebre, náuseas, estreñimiento, diarrea y dolor abdominal, reacción a la infusión, cefalea, vómitos y anorexia.

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad a cetuximab es del

5% y, por lo general, estas reacciones pueden tratarse.

La incidencia de anticuerpos humanos antiquméricos con la administración de cetuximab es baja y se considera sin relevancia clínica respecto a la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de cetuximab.

En resumen, la asociación de cetuximab e irinotecán presenta un perfil de seguridad aceptable y puede administrarse sin incrementar en los pacientes el riesgo de reacciones adversas solapadas. ■