

TALLER 5: GT ADHEFAR + GEDEFO + PKGEN
ADHERENCIA Y MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA EN LOS
TRATAMIENTOS ONCOHEMATOLÓGICOS ORALES

EVOLUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS ORALES ONCOHEMATOLÓGICOS



María Espinosa Bosch
Hospital Regional Universitario de Málaga



El cáncer no es una sola enfermedad, sino muchas.

Las llamamos cáncer porque comparten una característica fundamental: el crecimiento anormal de las células.

- Primera aparición de una palabra para designar el cáncer Hipócrates, 400 a.C.: **karkinos**, “cangrejo” en griego
- Galeno, 160 d.C. llevó a su apogeo la teoría humoral de Hipócrates. Para el cáncer, Galeno reservaba el más malévolo e inquietante de los cuatro humores, la **bilis negra**
- 1850 comienzan a utilizarse anestesia (éter) y antisepsia (ácido carbólico): la **cirugía oncológica** comienza a resurgir
- Unos 50 años después, comienza a usarse con éxito la **radioterapia**
- También en esta época nace el concepto de **quimioterapia: En 1882, Ehrlich**, trabaja con tinturas de telas para teñir tejidos animales que facilitaran la observación microscópica y descubre que los derivados de anilina solo tiñen algunas partes de la célula y omitían otras



En el tratamiento del cáncer podemos distinguir tres grandes modalidades: la cirugía y la radioterapia de una parte, consideradas tratamientos localizados y por otra parte el tratamiento sistémico mediante la administración de fármacos.

Sidney Farber se considera el padre de la quimioterapia moderna

- Farber (1903 – 1973) descubre por azar un poderoso fármaco anticanceroso: un análogo de vitamina. Comienza a soñar con una **cura universal para la enfermedad**. Concentra su atención en la **leucemia infantil**. Motivo: esta enfermedad podía medirse.
- Unos años antes, **George Minot** y **Lucy Wills** estudiaron varios tipos de anemia que trataron con éxito mediante la administración de vitaminas.
- Farber realizó su primer experimento clínico, que resultó ser un terrible error
- Farber estaba intrigado: si el ácido fólico aceleraba las células leucémicas en los niños ¿qué pasaría si se podía interrumpir su provisión con alguna otra sustancia, un **antifolato**?
- Así dieron con la **aminopterin**, un fármaco que tuvo una respuesta notoria en el primer paciente al que se le administró, un niño de dos años llamado **Robert Sandler**. Considerado el primer éxito de la quimioterapia

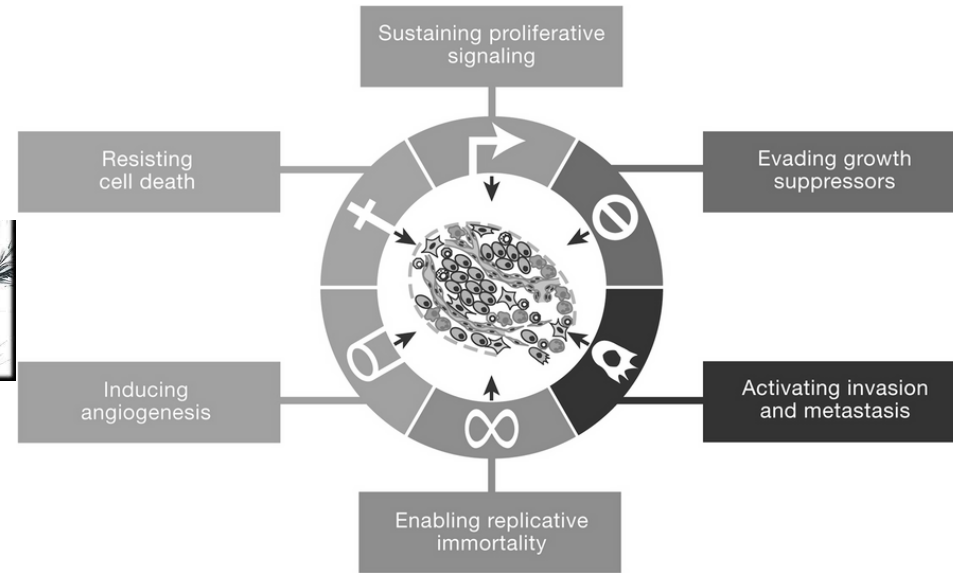


Richard Klausner, director del NCI señalaba (años 90):

“el “cancer” es una variedad de enfermedades.
Es improbable que contemos pronto con una “bala mágica” para el tratamiento del cáncer.

Una era de la oncología llegaba a su fin. El campo ya había dado la espalda a su fogosa adolescencia y su arrebató por las soluciones universales y las curas radicales, y comenzaba a abordar cuestiones fundamentales sobre el cáncer. Así, la búsqueda de un combate eficaz contra él miraba hacia dentro, hacia la biología básica, hacia los mecanismos fundamentales

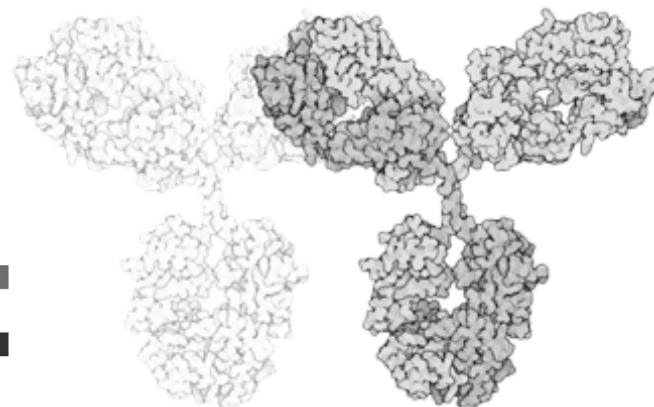
- 1960, Elwood **Jensen** estudia la fisiología del **estrógeno**. Sabía que el comportamiento típico de las hormonas consiste en unirse a un receptor en una célula diana. Jensen se preguntó si las *células mamarias cancerosas* también poseían ese receptor de manera uniforme. Inesperadamente, unas lo tenían y otras no. Parecía que los tumores RE positivos, que poseían el receptor, conservaban su “hambre” de estrógenos, Los tumores RE negativos se habían librado de la dependencia tanto del receptor como de la hormona.
- Jensen buscaba un fármaco que funcionara como **antiestrógeno**. En 1962 se solicita la patente para el fármaco **tamoxifeno**, con un diseño estructural destinado a ser un potente estimulador del estrógeno, pero que tenía el efecto opuesto. De modo que esta molécula podía ser inútil como anticonceptivo pero tal vez fuera útil contra el cáncer de mama sensible al estrógeno. En un ensayo liderado por la oncóloga Moya Cole en 1969 así se demostró
- Estos resultados y los obtenidos en **cáncer de próstata** dejaban el mensaje de que el cáncer tenía una enorme **heterogeneidad**.
- La comprensión de esa heterogeneidad tenía profundas consecuencias: era esencial conocer el cáncer de la manera más íntima posible antes de apresurarse a tratarlo.



ONCOGEN:

un gen capaz de causar cancer

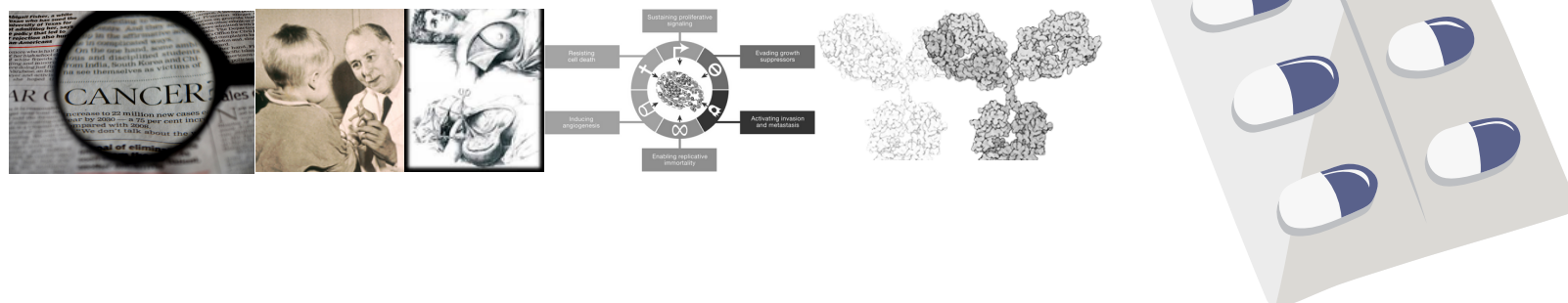
- En 1977 Erikson se propuso descifrar la función del gen src. Codificaba una proteína cuya función consistía en modificar otras proteínas mediante la unión de un grupo fosfato que actuaba como etiquetado molecular. Esas enzimas se llamaban **quinasas** y pronto se comprobó que se comportaban como **interruptores moleculares**.
- Más adelante Varmus y Bishop terminaron por entender que el precursor de un gen causante del cancer era un gen normal de la célula (llamado protooncogén) que al sufrir mutación se convertía en oncogen.
- 1981 búsqueda de genes que pudieran convertir una célula normal en célula cancerosa, entre ellos un investigador español, **Mariano Barbacid**. Publicaron el aislamiento del mismo fragmento de ADN, que contenía **un gen llamado ras**, que era funcionalmente diferente en la célula normal vs la célula cancerosa.
- En enero de 2000 Weinberg y Hanahan publicaron **"The Hallmarks Of cancer"**: el vasto catálogo de fenotipos de células cancerosas es una manifestación de **seis alteraciones esenciales en la fisiología celular** que determinan colectivamente el crecimiento maligno.
- Ahora la tarea consistía en conectar esa comprensión causal de la biología profunda del cáncer con la búsqueda de su cura



Los primeros fármacos específicos contra oncogenes

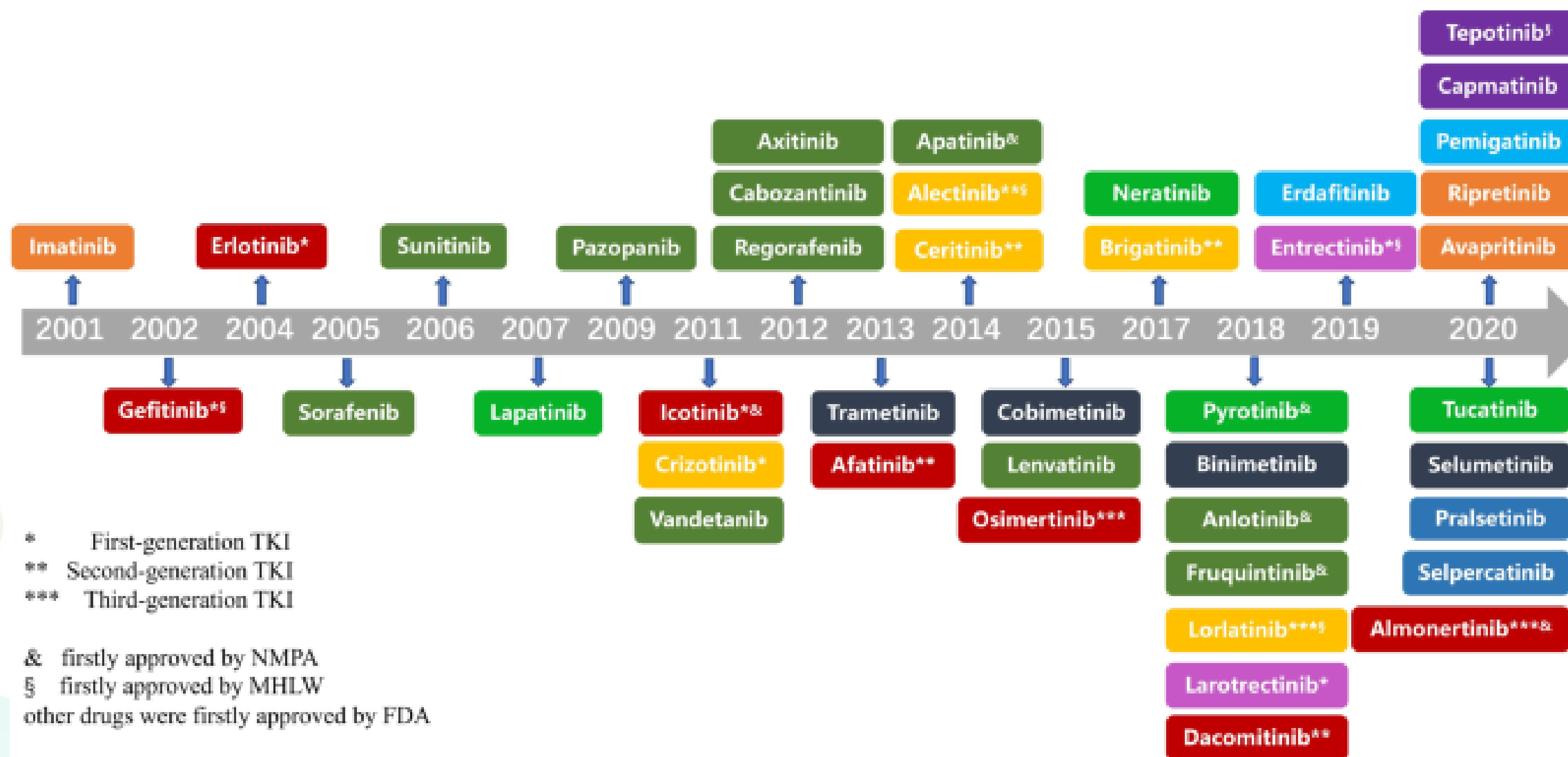
El desarrollo racional de terapias molecularmente dirigidas señala la dirección en que debemos encaminarnos para obtener una mejora continua en la terapia del cancer

- El primer fármaco específico contra los oncogenes se descubre en 1986: **ácido retinóico para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda**. La clave molecular de este éxito fue unos años después, se había identificado una traslocación en los cromosomas de las células de la LPA. Esa traslocación creaba un oncogén que codifica una proteína a la que el ácido transretinoico se une estrechamente, sofocando la señal del oncogen. Pero este descubrimiento fue a la inversa (identificado el fármaco se descubrió su mecanismo de acción).
- A finales de la década de los 70, se había descubierto una tecnología denominada "**ADN recombinante**". Esta tecnología permitió a Genentech sintetizar proteínas humanas de novo y podía utilizar células bacterianas como biorreactores para producir grandes cantidades de proteína.
- Se trabajó con el oncogen Her-2/neu, que se encontraba muy amplificado en algunas muestras de cancer de mama. Se diseñó un anticuerpo que se unía al Her2 y lo desactivaba. Se presentó en 1990 un anticuerpo HER-2 plenamente humanizado, listo para utilizarse en ensayos clínicos, este fármaco se bautizó como **herceptin, de Her-2 e interceptar**.

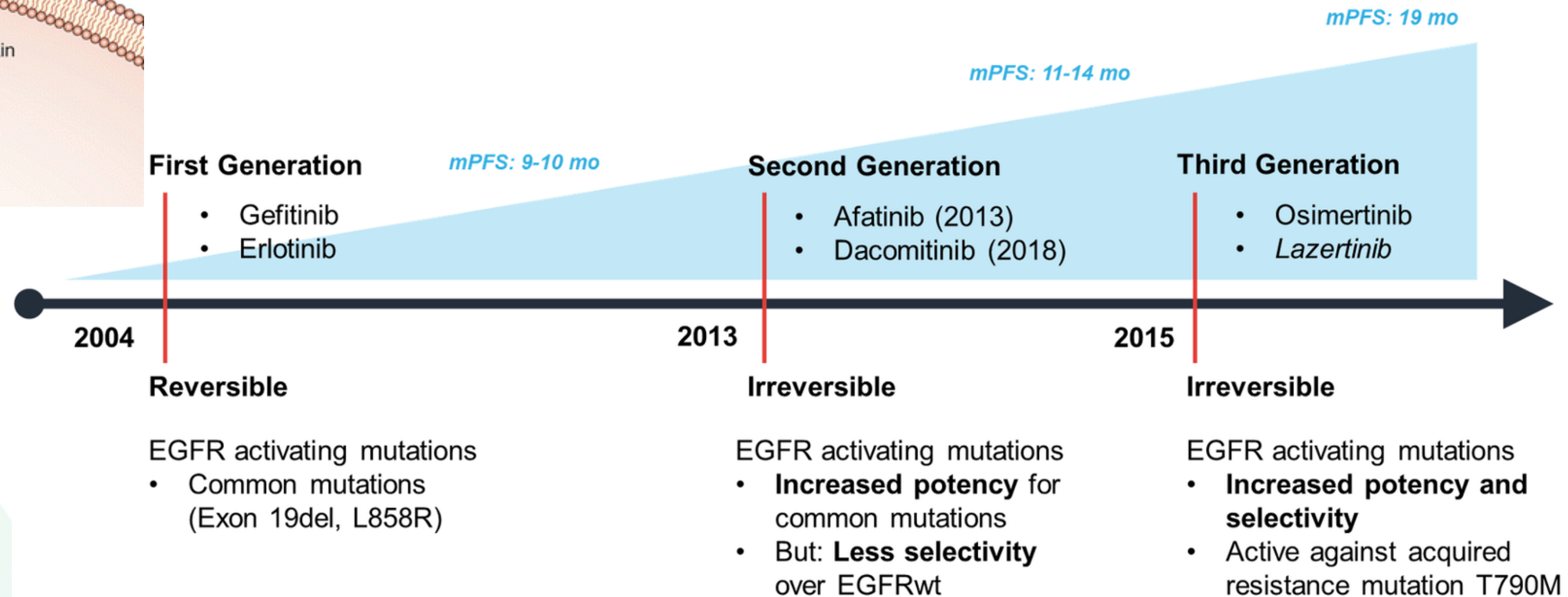
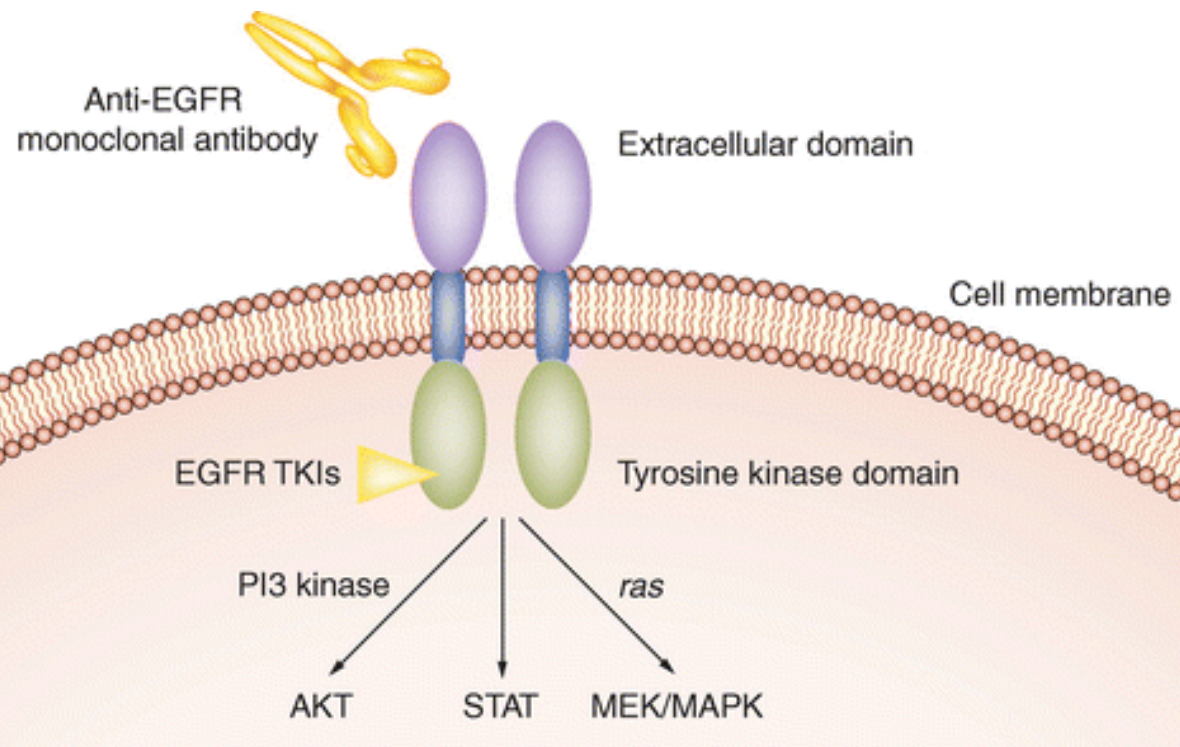


Se abre una nueva puerta a la terapia del cancer mediante una terapia altamente específica y menos tóxica gracias a la síntesis racional de una molécula dirigida.

- En 1973 Janet Rowley estudiaba anomalías cromosómicas en las células cancerosas de LMC encontrando un patrón: la cabeza faltante del cromosoma 22 se había unido a la punta del cromosoma 9 llamado **cromosoma filadelfia**. Ese suceso genético recibió el nombre de *traslocación*, Las traslocaciones cromosómicas pueden crear nuevos genes llamados quimeras y estos pueden ser oncogenes.
- De manera paralela se había investigado en la **producción química de sustancias que inhibieran las quinasas**. El primer paciente tratado con **glivec** era un hombre de 60 años. El paciente había visto mencionado el fármaco en un artículo sobre el médico publicado por un diario local. Había llamado de inmediato al médico, Druker, para ofrecerse como conejillo de indias. Druker comenzó a aumentar las dosis: 25, 50, 85 y 140 mg. Su grupo de pacientes también creció, con respuestas excelentes ya que los recuentos globulares volvían a la normalidad en pocas semanas. **La noticia se difundió con rapidez**. El desarrollo del glivec coincidió con el nacimiento de los servicios de **chat** entre pacientes en internet, hacia 1999. Este fármaco cambió radicalmente la evolución de los pacientes con LMC.

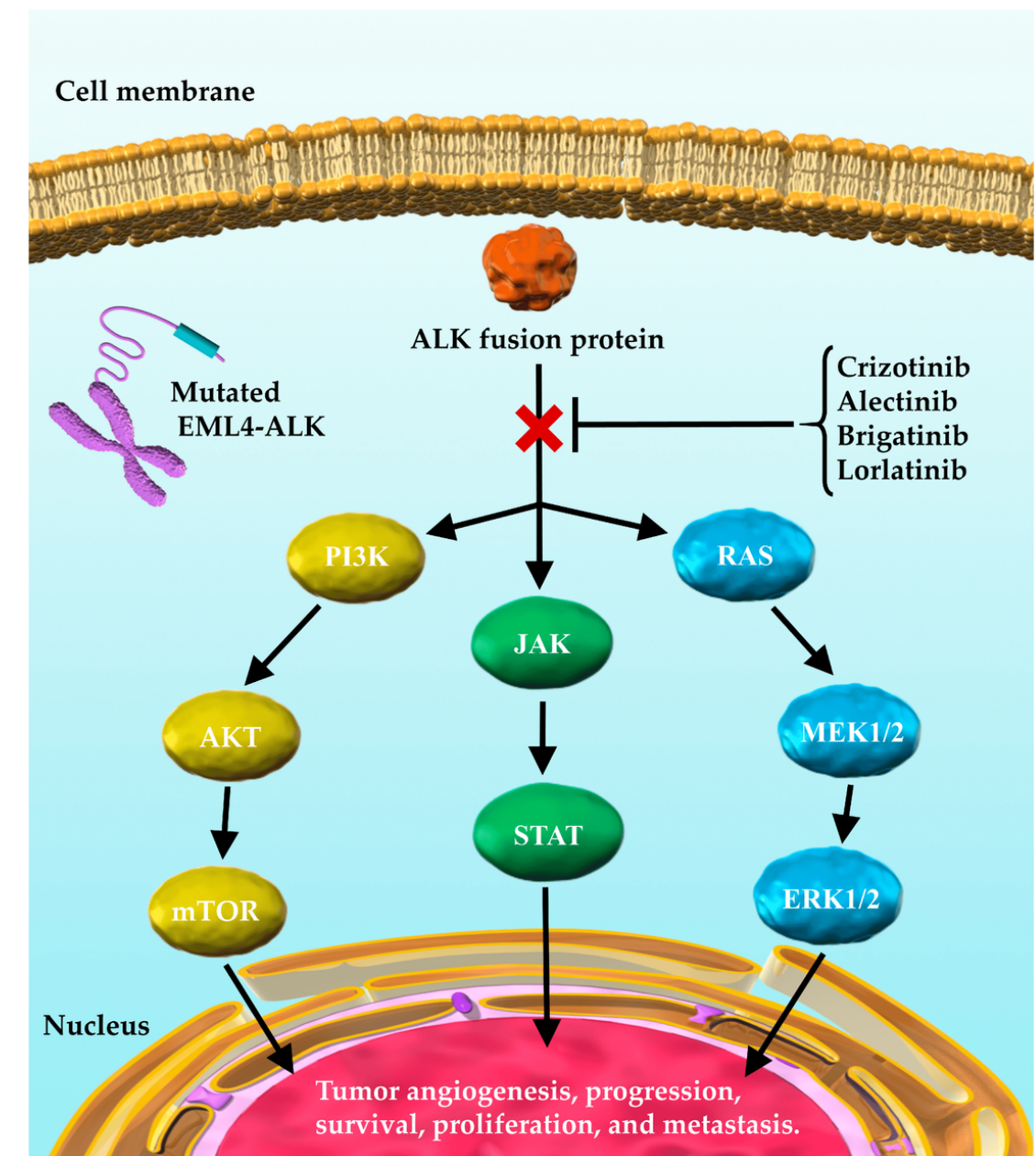
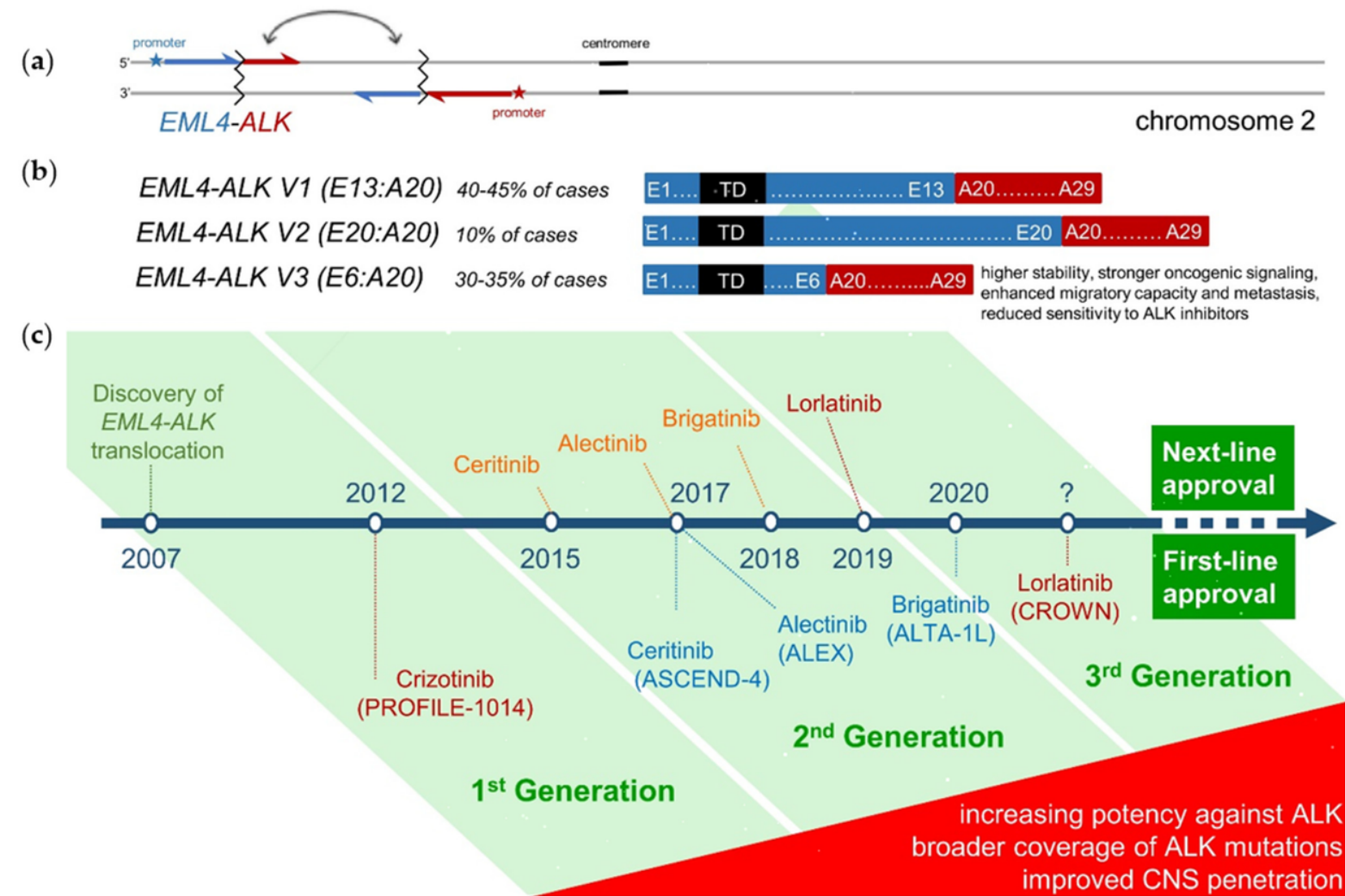


EGFR

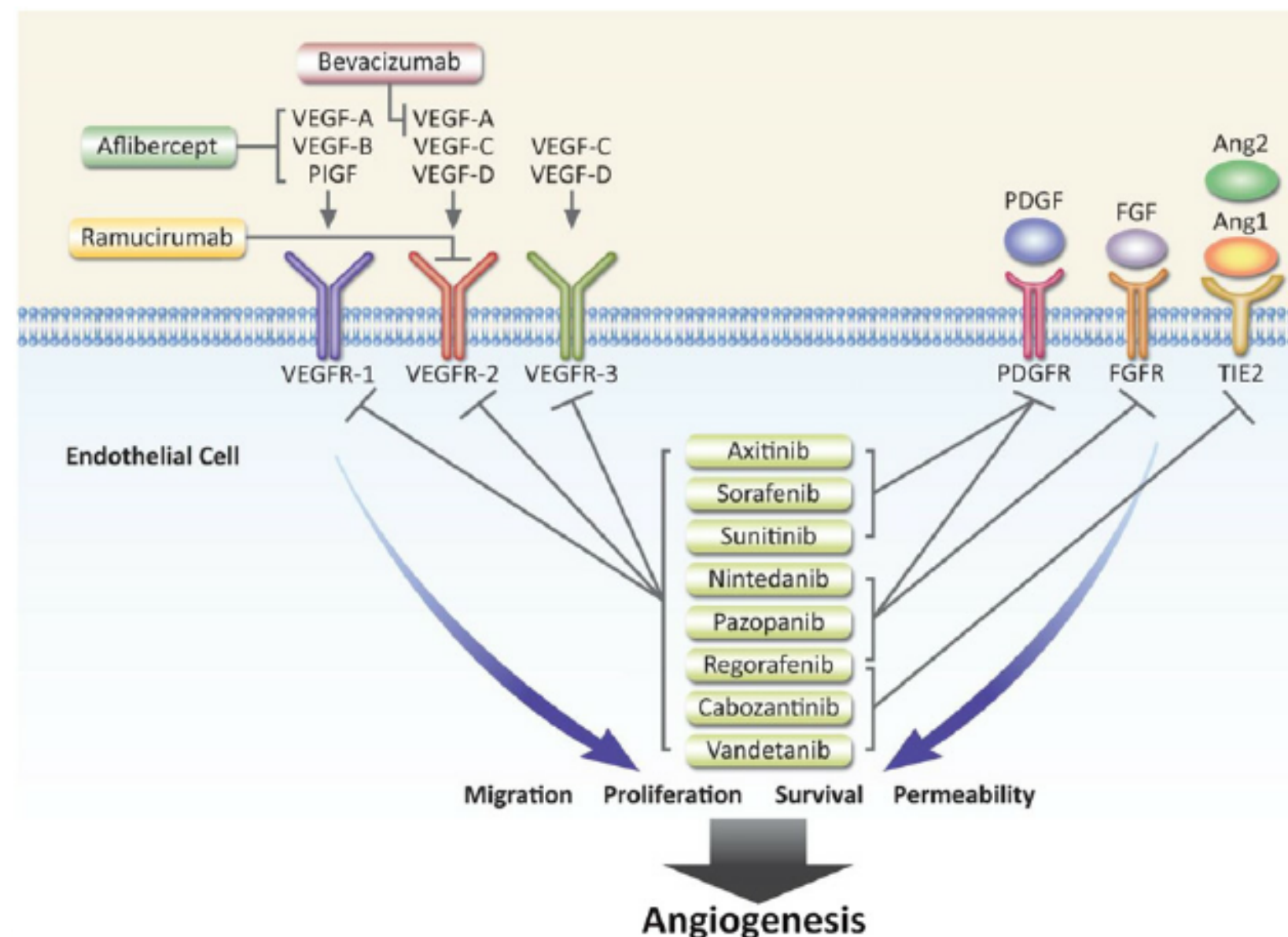


- La activación de EGFR inicia cascadas de señales en las vías RAS/RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/mTOR y STAT.
- Los EGFR-TKI han sido objeto de investigación con 4 generaciones en el tratamiento de pacientes con NSCLC con mutaciones en EGFR.
- Aproximadamente el 50% de la resistencia a los EGFR-TKI de primera y segunda generación se debe a la mutación EGFR T790M.
- Osimertinib es un EGFR-TKI irreversible de 3ª g. que inhibe tanto mutaciones sensibilizadoras de EGFR como mutación EGFR T790M.
- Los EGFR-TKI de cuarta generación están en desarrollo para abordar la resistencia a los de tercera generación.

ALK

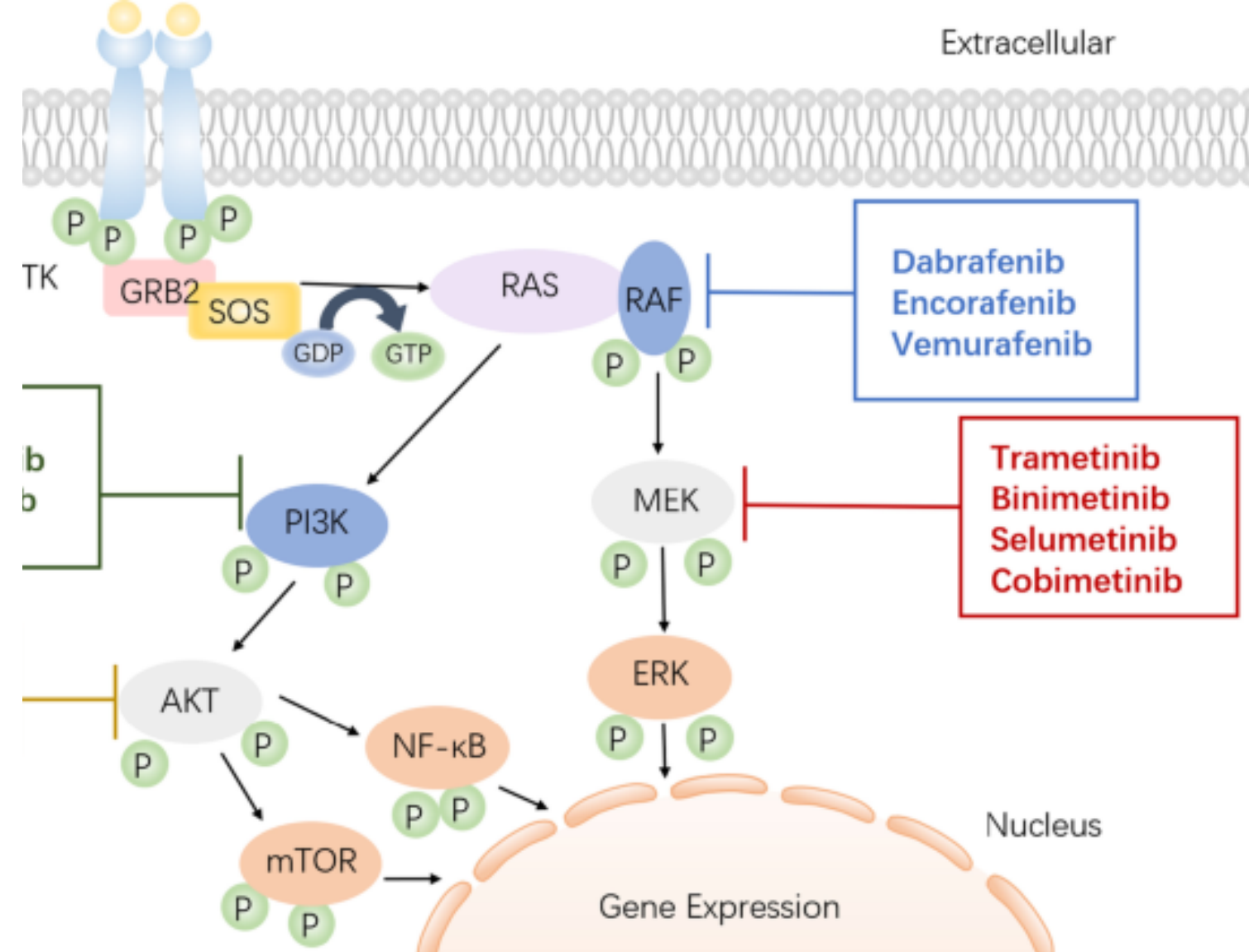


- El gen de fusión EML4-ALK se presenta en un 3-5% de los casos de cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC).
- Se le llama "mutación diamante" debido al beneficio de supervivencia excepcionalmente prolongado gracias al tratamiento secuencial con ALK-TKIs.
- Crizotinib: ALK-TKI de 1ª generación que actúa sobre ALK, ROS1 y c-MET, demostró superioridad en el tratamiento del NSCLC-ALK en comparación con QT. Sin embargo, sus beneficios insatisfactorios en PFS y su capacidad limitada para controlar las mtx en SNC impulsaron el desarrollo de los ALK-TKIs de 2ª generación.
- Cuando se desarrolla resistencia, lorlatinib, un ALK/ROS1-TKI de tercera generación con potencia contra la mayoría de las mutaciones conocidas en ALK, es una opción terapéutica

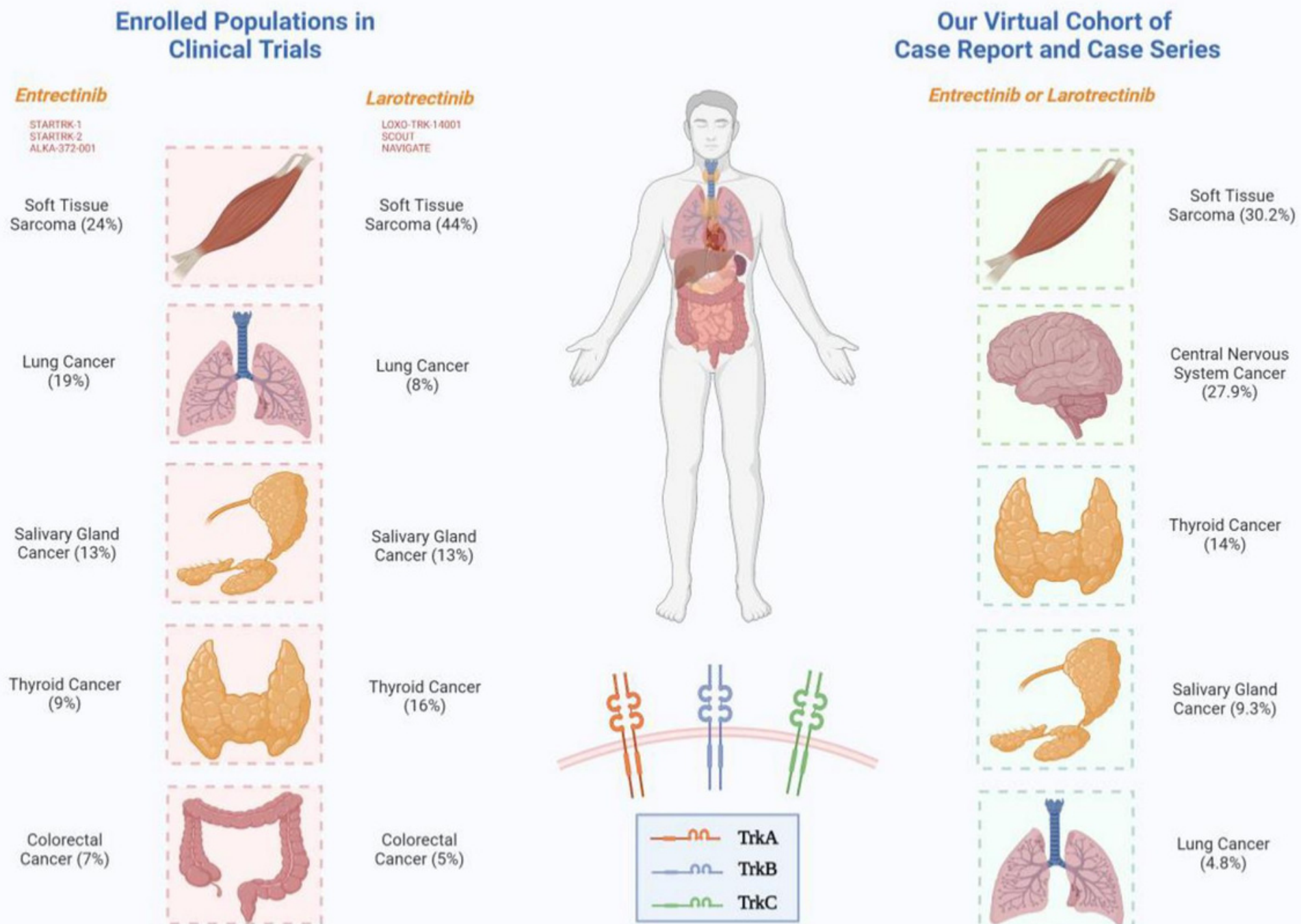


- VEGF-A es el regulador principal de la angiogénesis. La unión de VEGF a VEGFR-2 desempeña un papel clave en estimular la proliferación y migración de las células endoteliales, así como en regular la permeabilidad vascular.
- Los inhibidores de tirosina quinasa multifuncionales asociados a VEGFR son armas potentes contra múltiples tumores sólidos: HCC, RCC, GIST, MTC, ...

BRAF MEK

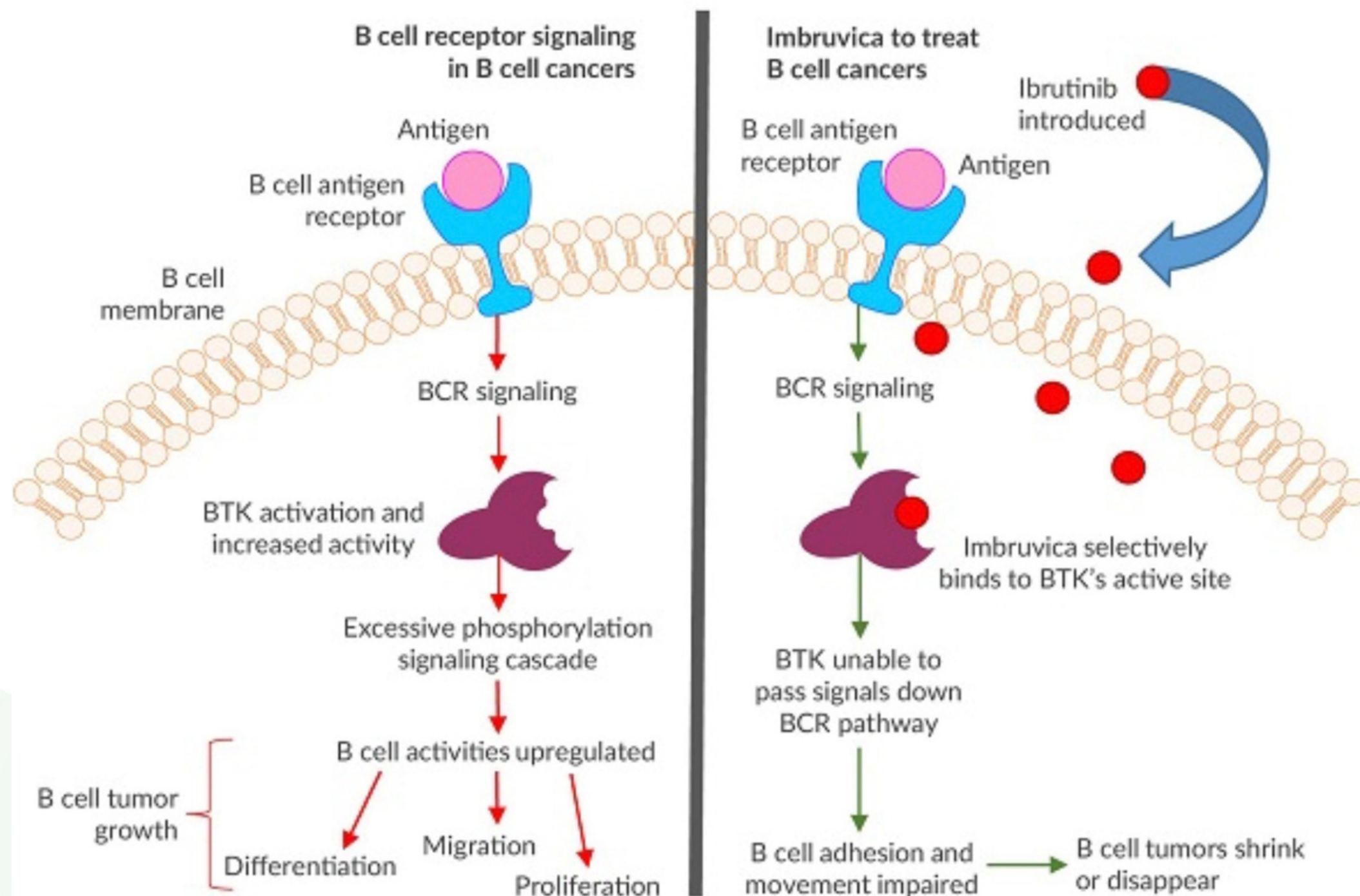


- La vía MAPK - RAS/RAF/MEK/ERK - es fundamental en la transducción de señales, cuya desregulación se relaciona con un tercio de todos los tipos de cáncer.
- La mutación BRAF V600 se encuentra en el 40-60% de los melanomas y en el 10-12% del mCRC, KRAS o NRAS en el 55% del mCRC y KRAS en el 20-30% del adenocarcinoma de pulmón.
- Aunque la mutación de MEK no se identifica con frecuencia en tumores sólidos, es un componente central y crítico que se encuentra “aguas abajo” de RAS y RAF. Actualmente, MEK es un objetivo importante para el tratamiento de los cánceres con mutaciones de RAS/RAF.
- Los inhibidores de MEK, ya sea como agentes individuales o en combinación con inhibidores de BRAF, han sido aprobados para el tratamiento del melanoma y NSCLC.



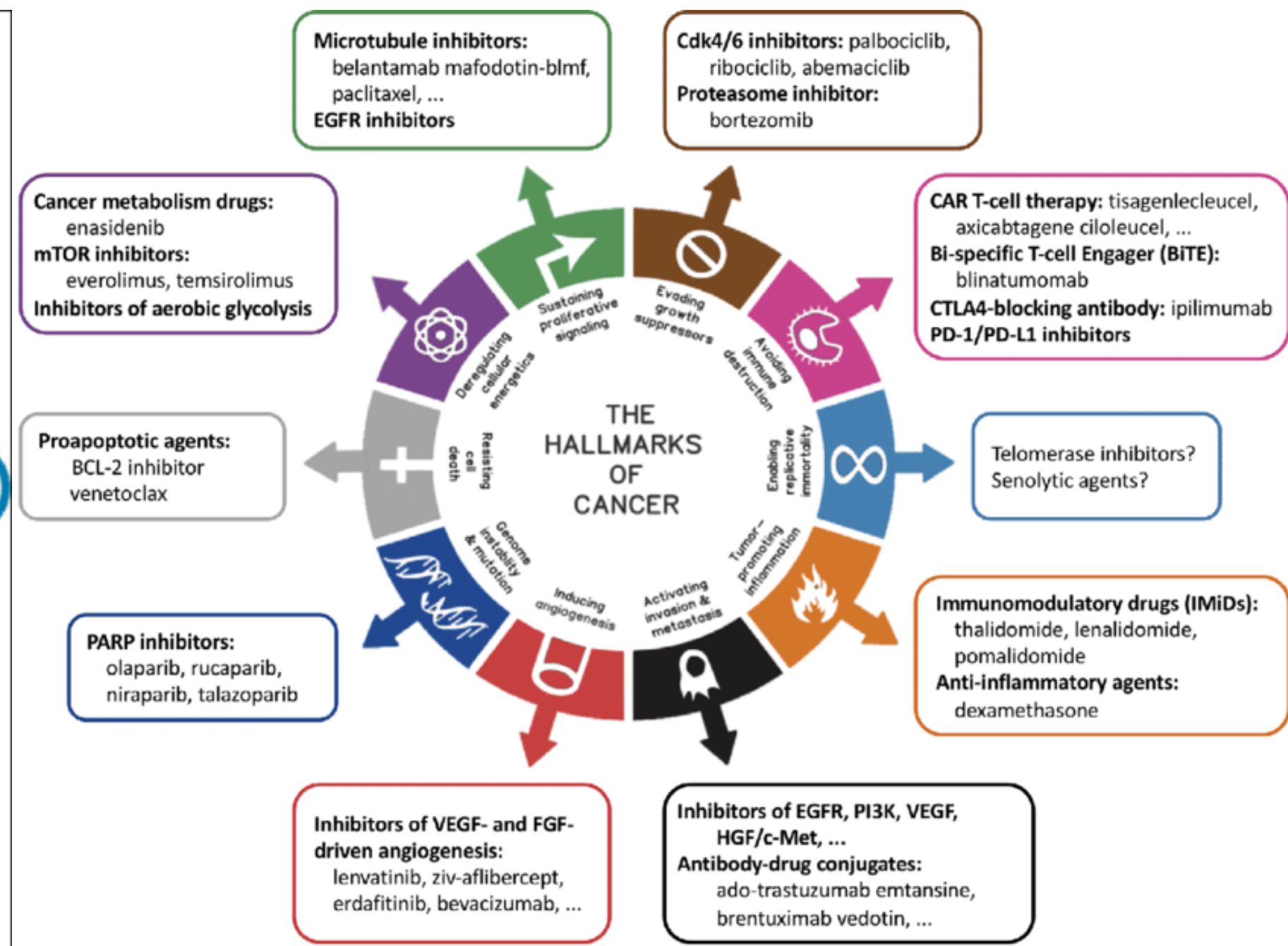
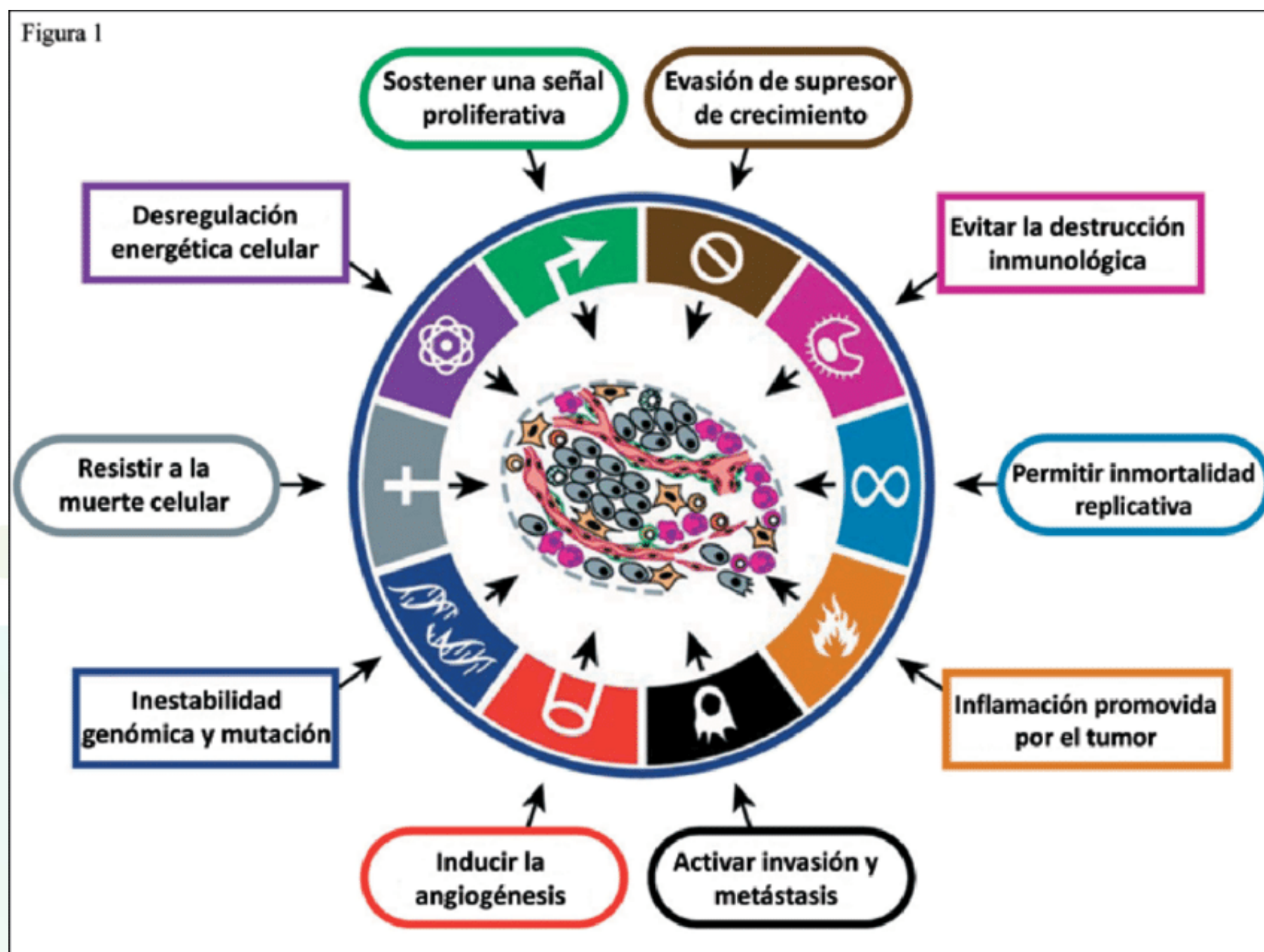
- Las vías de señalización de TRK desempeñan roles cruciales en el desarrollo y la diferenciación neuronal.
- Las fusiones que involucran a NTRK1/2/3 son los mecanismos más comunes de activación oncogénica de TRK, que se encuentran en una amplia variedad de neoplasias independientemente de la línea celular tumoral y la edad de los pacientes. Los tumores raros tienen una frecuencia de fusión de TRK más alta que los tumores comunes.
- La inhibición de TRK proporciona un ejemplo destacado de los ensayos tipo “basket” para terapia dirigida, en el cual se tratan los pacientes con la misma alteración genética con un agente terapéutico correspondiente, independientemente de la histología tumoral.

Imbruvica (Ibrutinib) - BTK Inhibitor for Treatment of B Cell Cancers

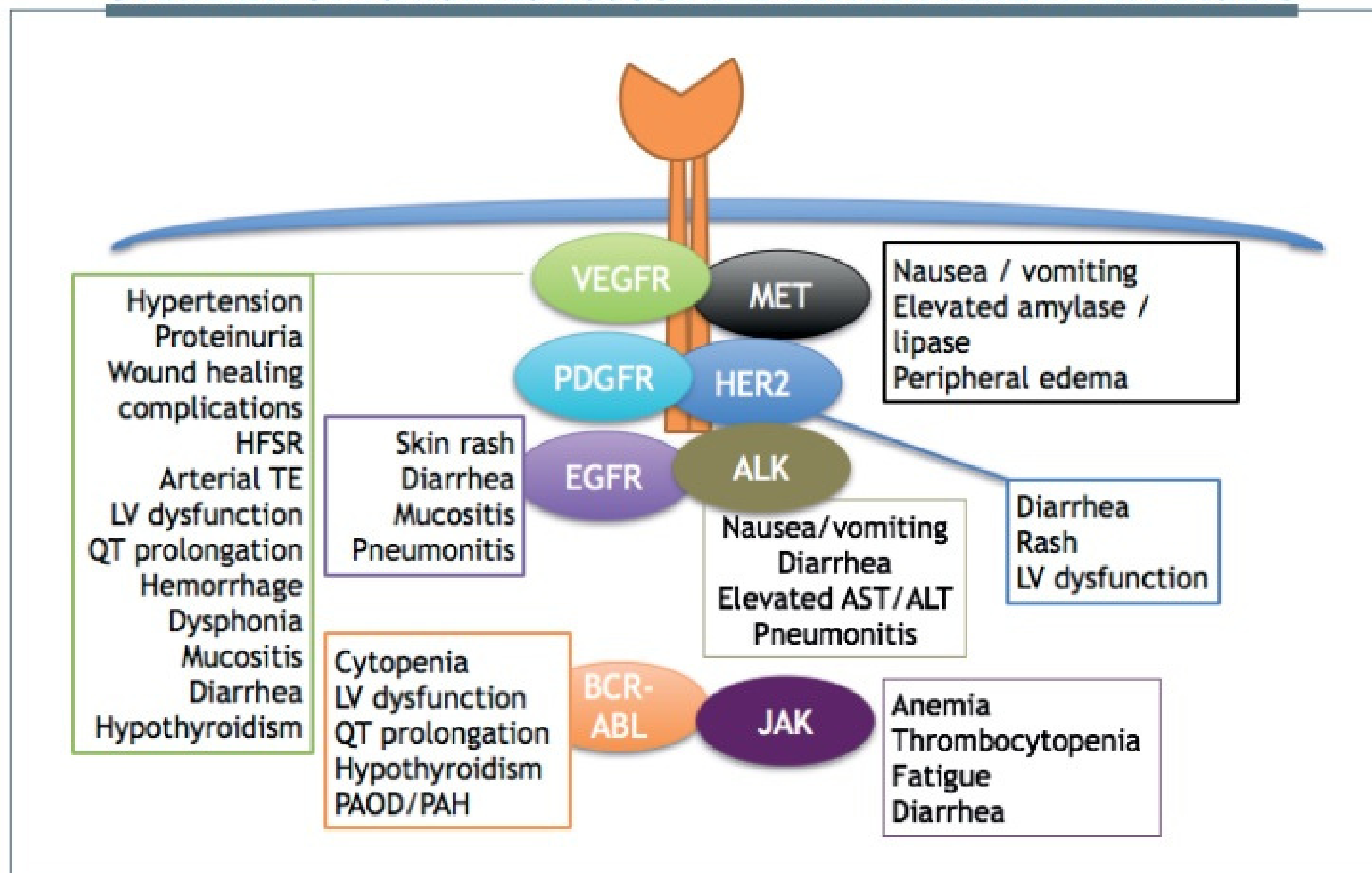


- La tirosina quinasa de Bruton (BTK), una TK intracelular, desempeña un papel crucial en la vía de señalización del receptor de antígeno de células B (BCR).
- La aplicación de inhibidores de BTK, como ibrutinib, acalabrutinib y zanubrutinib, se considera un avance en las malignidades hematológicas relacionadas con los linfocitos B.

Figura 1



OVERVIEW OF TOXICITIES ASSOCIATED WITH DIFFERENT TKI TARGETS



CONCLUSIONES

- Han pasado 22 años desde la aprobación del primer TKI imatinib para la leucemia mieloide crónica en 2001, que fue considerado como el comienzo de la era de la terapia dirigida.
- Cada vez hay más TKIs disponibles, lo que proporciona opciones precisas de terapia dirigida basadas en las características de alteración genética de cada paciente.
- Los TKIs han mejorado de manera dramática la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, y han cambiado el paradigma del tratamiento del cáncer.
- A pesar de los numerosos avances, las respuestas terapéuticas de los TKIs varían ampliamente en los pacientes individuales y en las poblaciones de pacientes, dependiendo de factores, como los perfiles farmacocinéticos.
- Además, para mejorar el perfil de eficacia y seguridad de estos tratamientos la adherencia del paciente es un aspecto fundamental.



Gracias por su atención

maria.espinosa.sspa@juntadeandalucia.es