

Terapia biológica en cáncer: nuevos tiempos con una visión optimista

A medida que las expectativas de vida aumentan también la población de adultos mayores se incrementa, y con ello, el número de pacientes que sufren enfermedades crónicas incluyendo cáncer. Esto ha generado que en muchos países industrializados la incidencia de tumores malignos y la mortalidad asociada a cáncer haya ido aumentando progresivamente, siguiendo en orden de frecuencia a las enfermedades cardiovasculares.^{1,2}

En Colombia, las principales causas de muerte en la población son de cierta forma similares a las observadas en la población mundial. En el 2001, la principal causa de muerte fue relacionada con enfermedad cardiovascular (50,609 muertes), seguidos, en orden de frecuencia, por trauma y agresión (45,389 muertes) y, en tercer lugar, los tumores malignos (28,629 muertes), con una distribución muy parecida entre hombres y mujeres.^{1,3}

Como tal, los resultados epidemiológicos sugieren que la patología local en Colombia se asemeja a la de otras regiones del globo. De la misma forma, existen retos que son similares y comprometen el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con cáncer, quienes en la mayoría de los casos sufren una enfermedad incurable.

En respuesta a estos desafíos hemos visto en las últimas dos décadas el surgimiento de la búsqueda de marcadores biológicos, un mejor entendimiento de la biología tumoral y la generación de terapias “inteligentes” o dirigidas que puedan vencer satisfactoriamente las intrincadas vías metabólicas y de supervivencia propias de la célula cancerígena.

Hoy en día la investigación en cáncer y los resultados observados con el uso de terapias dirigidas se constituye en el paradigma de la terapéutica moderna en medicina. Los resultados de imatinib en leucemia mieloide crónica (LMC) así lo demuestran. Imatinib es un inhibidor de kinasas de tirosina (KT) que bloquea, entre otras, la proteína BCR-Abl. Esta molécula es responsable en buena parte de conducir la proliferación celular en LMC; está codificada por un gen anómalo generado por una translocación en la que se yuxtaponen BCR, cuyo gen se encuentra en el cromosoma 22, y ABL, que está ubicado en el cromosoma 9,

t (9;22)(q34;q11). Esta translocación genera un cariotipo particular que se conoce como el cromosoma Philadelphia, una anomalía descubierta en 1960 y que desde entonces se ha reconocido como partícipe de procesos biológicos que favorecen la proliferación, sobrevivencia y leucemogénesis en LMC.⁴

Pacientes con LMC tratados con imatinib, que se administra de forma oral, pueden lograr la mejoría en sus conteos de células de leucemia, erradicación molecular del cromosoma Philadelphia t (9;22), y sobrevivencia que se compara a la obtenida después de trasplante de médula ósea. Lo más importante es que todos estos beneficios clínicos se logran con una cantidad mínima de efectos secundarios o toxicidades.^{5,6} Por otro lado, imatinib también ha mostrado cierto grado de eficacia en tumores sólidos como en los del estroma gastrointestinal con mutaciones del gen para la KT c-KIT, que también es inhibido por esta molécula.⁴ En estudios clínicos para este tipo de tumores gastrointestinales, el uso de imatinib mostró respuestas parciales en más del 50% de los pacientes sin toxicidades importantes.⁷ Como tal, el tratamiento con imatinib de pacientes con LMC, y actualmente de otros tumores, ha demostrado que el conocimiento de la biología de la célula cancerígena y el diseño de terapias dirigidas puede producir resultados clínicos similares o superiores a las terapias convencionales en cáncer como quimioterapia o radiación.

Imatinib generó una revolución farmacéutica importante y, desde su aprobación en el 2001 por la Agencia de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), ha servido como ejemplo para el diseño de una cantidad considerable de productos biológicos y terapias nuevas en cáncer. Como algunos ejemplos se podría citar el uso de erlotinib (inhibidor del receptor del factor de crecimiento epitelial EGFR), con actividad en cáncer pulmonar en estadios avanzados con o sin metástasis,⁸ o de anticuerpos monoclonales con capacidad para bloquear diferentes tipos de receptores con actividad de KT en múltiples cánceres, anticuerpos tales como trastuzumab (contra el receptor HER-2), con actividad en algunos tipos de neoplasias de seno,^{9,10} cetuximab (contra EGFR), con actividad en cáncer de cabeza y cuello, cáncer pulmonar y en cáncer

colorectal,^{11, 12} o bezacizumab (contra el receptor del factor de crecimiento endotelial-vascular VEGF), para el cual estudios recientes mostraron actividad en cáncer colorectal metastático.¹³ La investigación sobre la implicación terapéutica de las diferentes KT en cáncer continúa, especialmente en entidades hemato-oncológicas, en las cuales se han identificado mutaciones de estas proteínas, como ocurre en policitemia vera (gen TK-JAK2)¹⁴ o en algunos casos de leucemia mieloide aguda (gen FLT3).¹⁵

Otro tipo de terapia biológica lo constituye la inmunoterapia en cáncer. Este tipo de terapias se basan en la respuesta inmunológica adaptativa del cuerpo contra las células malignas, ya sea a través de respuestas celulares citotóxicas directas o respuestas citotóxicas mediadas por anticuerpos, primordialmente supervisadas por linfocitos CD4+ que coordinan la actividad de las diferentes células efectoras (ej., linfocitos T CD8+ o células NK). Hace bastante tiempo se conoce que la efectividad de los trasplantes alogéneos de células hematopoyéticas se basa en el efecto inmunológico del injerto contra las células tumorales; también se ha probado la efectividad de inmunoterapias con interleuquina 2 asociado a protocolos de quimioterapia tradicional o a infusión de células T específicas activadas, mostrando respuestas satisfactorias en melanoma y en cáncer renal avanzado.^{16, 17} Las terapias con células T e interleuquinas son muy promisorias, pero hay otros ejemplos de inmunoterapias que son efectivas y actualmente se utilizan activamente en el manejo clínico de entidades neoplásicas. Por ejemplo, anticuerpos monoclonales con actividad en linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica (LLC) y cáncer de seno, los que interactúan directamente con el sistema inmunológico.¹⁸ El tratamiento del linfoma no Hodgkin y de LLC con diferentes dosis del anticuerpo monoclonal contra CD20+ (rituximab) es clínicamente efectivo cuando se asocia a quimioterapias tradicionales, promoviendo citotoxicidad mediada por anticuerpos e inducción de apoptosis en células tumorales.¹⁶⁻²⁰ Recientemente, se encontró que los beneficios del uso de trastuzumab en cáncer de seno están asociados con la inducción de la respuesta celular a cargo de células T contra HER2/neu.^{16, 18, 21} Los últimos avances en inmunoterapia para el tratamiento de cáncer son la creación de vacunas terapéuticas contra enfermedades malignas. Estas vacunas buscan promover una respuesta inmune activa dirigida a repotenciar o a generar células T activadas o anticuerpos antitumorales específicos en los pacientes con neoplasias.¹⁸ Algunos ejemplos son vacunas contra cáncer de seno (antígeno HER2),²² cáncer de pulmón (antígeno MUC1),²³ linfomas de células B (idiotipo de los receptores de inmunoglobulinas)²⁴ y, últimamente, en leucemia linfocítica crónica induciendo la expresión de la molécula estimuladora CD 154 (CD40 ligando) en las linfocitos tumorales, por medio de la transfección de estas células con un adenovirus no-replicativo (Ad-CD154), el cual está diseñado para expresar este tipo de proteína.²⁵ La infusión de células transducidas con el Ad-CD154 o la aplicación directa del adenovirus CD-154 humanizado (Ad-ISF35) directamente en los nodos linfáticos de los pacientes con

LLC poseen un potencial terapéutico y de actividad antitumoral.²⁵

Las ventajas de la inmunoterapia son la estimulación de la actividad antitumoral mediada por el sistema inmune que podría ser muy efectiva produciendo remisiones prolongadas en diferentes tipos de tumores, como terapias individuales o en combinación con otros tratamientos disminuyendo muchos de los efectos adversos de la quimioterapia tradicional. Sin embargo, la desventajas de los estudios existentes es que usualmente se realizan en pacientes con una alta carga tumoral, algún tipo de inmunosupresión o en estados tumorales muy avanzados. A medida que avanza la investigación básica y clínica en este campo, se augura que pacientes en estadios más tempranos puedan ser tratados con estas terapias inmunológicas y con ello evidenciar el efecto en pacientes con un sistema inmune más intacto.

Los recientes avances son altamente estimulantes, no solo para investigadores en el área de patologías hematológicas, sino muy en especial para los pacientes que, esperanzados, anhelan ver terapias curativas para sus enfermedades. Estos nuevos tiempos traen consigo el reto de promover investigaciones más a fondo en nuestros pacientes, la creación de bancos de tejidos tumorales, la promoción de estudios con protocolos clínicos que contribuyan a elucidar la eficacia de nuevas terapias, y la búsqueda de marcadores biológicos que permitan hacer diagnósticos más tempranos y precisos. Como se puede ver, el camino está abierto para desarrollar estos proyectos en el ámbito nacional investigando patologías de alta prevalencia regional como el cáncer de cuello uterino o el cáncer gástrico;¹ de esta forma participar en el desarrollo global de las terapias biológicas en cáncer.

Januario E Castro, MD
Assistant Clinical Professor
Moore's Cancer Center
University of California-San Diego

Jose D Sandoval, MD
Research Post-Doctoral Fellow
Moore's Cancer Center
University of California-San Diego

Referencias

1. Uribe CJ, Meza EE. Incidencia de Cáncer en el área Metropolitana de Bucaramanga, 2000 - 2004. MedUNAB 2007; 10:147-72.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta, American Cancer Society, 2008.
3. Pineros M, Ferlay J, Murillo R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. Salud Pub Méx 2006; 48:455-65.

4. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005; 353:172-87.
5. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344:1038-42.
6. Van Etten RA, Shannon KM. Focus on myeloproliferative diseases and myelodysplastic syndromes. *Cancer Cell* 2004; 6:547-52.
7. Demetri GD, Von Mehren M, Blande CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472-80.
8. Shepherd FA, Pereira JR, Ciuleanu TE, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-32.
9. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Hak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344:783-92.
10. Herceptin combined with chemotherapy improves disease-free survival for patients with early-stage breast cancer. Bethesda, National Cancer Institute, April 25, 2005. Accessed June 17, 2005, at <http://www.nci.nih.gov/newscenter/pressreleases/HerceptinCombination2005>.
11. Mendelsohn J, Baselga J. The ECFG receptor family as targets for cancer therapy. *Oncogene* 2000; 19:6550-65.
12. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-45.
13. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-42.
14. James C, Ugo V, Le Couedic JP, Delhommeau F, Lacout C, Garçon L, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 434:1144-8.
15. Weisberg E, Boulton C, Nelly LM, Manley P, Fabbro D, Meyer T, et al. Inhibitor of mutant FLT3 receptors in leukemia cells by the small molecule tyrosine kinase inhibitor PKC412. *Cancer Cell* 2002; 1:433-43.
16. Weiner LM. Cancer immunotherapy-The Endgame Begins. *N Engl J Med* 2008; 358:2664-5.
17. Morgan RA, Dudley ME, Wunderlich JR, Hughes MS, Yang JC, Sherry RM, et al. Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. *Science* 2006; 314:126-9.
18. Finn OJ. Cancer Immunology. *N Engl J Med* 2008; 358:2704-15.
19. Weiner GJ, Link BK. Monoclonal antibody therapy of B cell lymphoma. *Expert Opin Biol Ther* 2004; 4:375-85.
20. O'Brien SM, Kantarjian H, Thomas DA, Giles FJ, Freireich EJ, Cortes J, et al. Rituximab dose-escalation trial in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001; 19(8): 2165-70.
21. Taylor C, Hershman D, Shah N, Suciu-Foca N, Petrylak DP, Taub R, et al. Augmented HER-2 specific immunity during treatment with trastuzumab and chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13:5133-43.
22. Disis ML, Schiffman K, Guthrie K, Salazar LG, Knutson KL, Goodell V, et al. Effect of dose on immune response in patients vaccinated with an her-2/neu intracellular domain protein-based vaccine. *J Clin Oncol* 2004; 22:1916-25.
23. Butts C, Murray N, Maksymiuk A, Goss G, Marshall E, Soulières D, et al. Randomized phase IIB trial of BLP25 liposome vaccine in stage IIB and IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:6674-81.
24. Redfern CH, Guthrie TH, Bessudo A, Densmore JJ, Holman PR, Janakiraman N, et al. Phase II trial of idiotype vaccination in previously treated patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma resulting in durable clinical responses. *J Clin Oncol* 2006; 24:3107-12.
25. Wierda WG, Cantwell MJ, Woods SJ, Rassenti LZ, Prussak CE, Kipps TJ. CD40-ligand (CD154) gene therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2000; 96: 2917-24.