

ONCOLOGÍA HAY ALGUNOS MECANISMOS DESCRITOS COMO LA MUTACIÓN T790 Y LA AMPLIFICACIÓN DE MET

Los sujetos resistentes a inhibidores de tirosina-cinasa precisan eficacia clínica

→ En el IX Congreso de Cáncer de Pulmón, que se ha celebrado en Barcelona, se han comentado los principales problemas que existen en el campo de la oncología, como intentar averi-

guar el mecanismo de resistencia adquirida a los inhibidores de tirosina-cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Además, los especialistas reclaman más biopsias.

Javier Granda Revilla Barcelona
La necesidad de conseguir más biopsias y más datos de eficiencia clínica son algunos de los retos en el manejo de los pacientes que resisten a los inhibidores de tirosina-cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EFGR-TKI por sus siglas en inglés), según datos presentados en el IX Congreso de Cáncer de Pulmón, organizado por el Grupo Español de Cáncer de Pulmón y celebrado en Barcelona.

El principal problema que se plantea en este campo es conocer el mecanismo de resistencia adquirida a los inhibidores de tirosina-cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. Como ha explicado Ramón Palmero, investigador del Instituto Catalán Oncológico (ICO) del Hospital Duran i Reynals, de Hospitalet de Llobregat, en Barcelona, "existen algunos mecanismos descritos, como la mutación de resistencia T790 o la amplificación de MET, y algunos otros que están propuestos, pero aún no descritos en pacientes".

Disponer de biopsias

El principal problema es que en la mayoría de pacientes con resistencia adquirida no se dispone de biopsia. Además, aún no se tienen los suficientes datos de eficiencia clínica como para poder establecer un tratamiento estándar. "Hay diferentes fármacos en desarrollo que han mostrado una actividad antitumoral, pero no tenemos claro cuál debe ser el esquema de tratamiento y si tiene que ser el mismo para to-



Ramón Palmero, investigador del ICO del Hospital Duran i Reynals, de Hospitalet de Llobregat.

dos", ha señalado.

En la actualidad, el planteamiento general consiste en intentar conseguir que estos sujetos sean incluidos en un ensayo clínico dirigido a los pacientes resistentes a inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

En este momento, en el Grupo Español de Cáncer de Pulmón se están realizando tres estudios: uno con el inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico afatinib y el inhibidor de mTor sirolimus; otro que combina gefitinib con olaparib y, por último, la combinación de gefitinib con bevacizumab.

"Fuera del ámbito del ensayo clínico, estos pacientes reciben la quimioterapia estándar que se suele ofrecer a cualquier paciente con cáncer de pulmón no microcítico que no tuviera mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico. No hay un tratamiento general

y no tenemos claro si alguno de estos nuevos fármacos puede ser una buena alternativa a nivel asistencial. La principal propuesta para un paciente sería intentar buscar un centro que disponga de ensayos clínicos abiertos", ha reiterado.

Difícil diagnóstico

Este grupo de pacientes son identificados, de entrada, cuando se realiza el análisis de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico y, desde que comienzan a ser tratados con un inhibidor de este receptor "sabemos con certeza que va a aparecer la resistencia adquirida".

Sin embargo, como ha reconocido el especialista, "a veces es difícil decidir cuándo hay que considerar que el paciente ya es resistente al inhibidor y es el momento de cambiar al tratamiento: hay pacientes en los que la enfermedad empeora a nivel cerebral y quizá serían can-

didatos a ensayos en los que se incrementa la dosis del inhibidor, porque parece que el fármaco tiene dificultad para llegar al sistema nervioso central. En cambio, en pacientes que presentan progresiones muy lentas es difícil elegir el momento en el que hay que dejar el tratamiento y pasar a una terapia experimental con una combinación de fármacos nuevos".

Según Palmero, existe dificultad para conseguir la primera biopsia en algunos pacientes y "es algo que los oncólogos estamos intentando cambiar, porque es necesario disponer de biopsia suficiente para poder hacer el análisis de la mutación en el máximo número posible de pacientes".

También es complicado conseguir segundas biopsias. "En el momento en que aparece la resistencia adquirida sería importante disponer de una nueva en muchos pacientes, sobre todo si se van a tratar dentro de alguno de estos ensayos clínicos: además de evaluar la eficacia del tratamiento experimental, permite analizar también qué mecanismo de resistencia ha aparecido en este paciente para poder asociarlo con la eficacia del tratamiento experimental".

En el caso de los pacientes con nuevas mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico habrá que conseguir en el futuro mejores inhibidores de la señalización del receptor del factor de crecimiento epi-

El principal problema es que en la mayoría de pacientes con resistencia adquirida no se dispone de biopsia para precisar un tratamiento estándar

El planteamiento general consiste en intentar conseguir que estos sujetos sean incluidos en un ensayo clínico dirigido a pacientes resistentes

dérmico.

"Tenemos inhibidores irreversibles, de los que disponemos de datos clínicos muy limitados de eficacia y existen fármacos en desarrollo preclínico, que son nuevas clases de inhibidores y que han mostrado una eficacia muy prometedora. Pero es muy pronto para aventurar qué conseguiremos en la clínica con estos nuevos fármacos".

Opciones de futuro

Para los pacientes que han adquirido un mecanismo de resistencia diferente del factor de crecimiento epidérmico, como es la amplificación de MET o los niveles de HGF elevados, la estrategia consiste en continuar con el inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico que se esté utilizando -bien sea gefitinib o erlotinib- y añadir uno diferente al mecanismo de resistencia correspondiente, que ha aparecido de forma secundaria, como los inhibidores MET u otros de otras moléculas y que están relacionados con la vía de señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico, como los inhibidores de la cinasa PI3 o los de NF-kappaB, que podrían ser otro mecanismo de resistencia.

"Estas serían las dos estrategias más estudiadas en la actualidad y que, probablemente, acabarán por definirse como un estándar en estos pacientes", ha resumido el oncólogo.

NEUROLOGÍA

La pérdida del sentido olfativo puede intentar revertirse

Redacción

Científicos del Centro Médico NYU Langone, en Nueva York, coordinados por Donald A. Wilson, han demostrado que el sentido del olfato puede ser mejorado. El hallazgo, que se publica hoy en la edición digital de *Nature Neuroscience*, sugiere posibles maneras de revertir la pérdida del olfato debido a la edad o a una enfermedad. El bulbo olfatorio, una estructura situada por debajo de la corteza frontal recibe impulsos nerviosos de la nariz, y también tiene conexiones directas con la amígdala, que controla las emociones y la fisiología, y en la corteza prefrontal, que participa en la cognición y planificación.

Aunque el deterioro en el sentido del olfato está asociado con las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, la esquizofrenia, e incluso con el envejecimiento normal, el debilitamiento del sentido del olfato sigue siendo un misterio, pero las investigaciones del laboratorio de Wilson han revelado cómo ocurre. "Hemos demostrado que el entrenamiento puede mejorar el sentido del olfato y también hacer que empeore", ha explicado Wilson.

Sedientas

Los científicos pusieron ratas sedientas en cajas con un agujero del tamaño del hocico en cada una de las tres paredes y las expusieron a explosiones breves de olores a través del orificio central. Había tres olores: una mezcla de diez sustancias químicas de frutas, aceites, productos de limpieza, etc.; la misma mezcla con un producto químico sustituido por otro, y esta mezcla menos uno de los productos químicos. Cuando los roedores identificaron un olor fueron recompensados con un sorbo de agua yendo al agujero de la pared lateral izquierda.

(*Nature Neuroscience*; DOI: 10.1038/nn.2966).

FLUTOX 200

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: FLUTOX 3,54 mg/ml Jarabe. FLUTOX 10 mg, comprimidos recubiertos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Flutox jarabe. Cada ml contiene: Clorpirastina (DC) (hidrocloruro, 3,54 mg (equivalente a 2,0 mg de Clorpirastina hidrocloreto)). Excipientes: Sacarosa, aprox. 450 mg, parahidroxibenzoato de propilo 0,010 mg y hidrobenzoato de metilo 0,122 mg. Flutox comprimidos recubiertos: cada comprimido recubierto contiene: Clorpirastina (DC) hidrocloreto, 10 mg. Excipientes: Sacarosa, aprox. 48 mg. **DATOS CLÍNICOS:** Indicaciones terapéuticas: Tratamiento sintomático de la tos seca. Posología y método de administración: Por vía oral. Administrar preferiblemente mañana, mediodía y noche. Flutox jarabe: Adultos y niños mayores de 12 años: 10 ml 3 veces al día. Niños entre 6 y 12 años: 5 ml 3 veces al día. Niños de 2 a 6 años: 2,5 ml 3 veces al día. Niños menores de 2 años: dosis proporcionalmente inferiores, como posología media recomendada 0,5 mg/kg. Flutox comprimidos recubiertos: Adultos y niños mayores de 12 años: 1 comprimido 3 veces al día. **Advertencias:** Si pueden utilizar en pacientes asmáticos pero se deben extremar las precauciones. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Hipersensibilidad a los fármacos antiinflamatorios.** Este medicamento no debe administrarse conjuntamente con fármacos inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO). **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Debido a sus efectos anticolinérgicos la administración de Clorpirastina debe realizarse con precaución en pacientes con aumento de la presión intraocular, hipertrofia de próstata, obstrucción de la vejiga urinaria, hipertensión arterial, arritmia cardíaca, miastenia grave, úlcera péptica, estenosis o obstrucción intestinal con afectación esofágica, intestinal o vesical. **Tos persistente:** Se recomienda extremar las precauciones en pacientes con tos crónica como la que acompaña a tabaquismo, enfisema pulmonar o asma ya que al inhibir el reflejo de la tos puede alterar la expectoración y puede aumentar la resistencia de las vías respiratorias. **Advertencia sobre excipientes:** Por contener sacarosa los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa o insuficiencia de sacarasa isomaltasa no deben tomar este medicamento. **FLUTOX Jarabe:** Este medicamento contiene 4,5 g de sacarosa por dosis. Lo que deberá ser tenido en cuenta en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus. Puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene parahidroxibenzoato de metilo (E-218) y parahidroxibenzoato de propilo (E-216), interacciones con otros medicamentos y otras formas de intoxicación. **Alcohol:** Por su carácter antimuscarínico, Clorpirastina puede incrementar los efectos del alcohol. **Sedantes (Hidrocloruro de clorpirastina, antihistamínicos, benzodiazepinas, antipsicóticos), en general, de los fármacos depresores centrales, Anticolinérgicos, (antiparkinsonianos, antidepresivos tricíclicos, neurolepticos, MAO). Los antihistamínicos pueden potenciar la acción antimuscarínica. Expectoantes y mucolíticos.** La inhibición del reflejo de la tos puede dar lugar a una obstrucción pulmonar en caso de aumento del volumen o de la fuerza de estrotesiones bronquiales. **Embarazo y lactancia:** Embarazo: Aunque los ensayos en animales no hayan manifestado actividad teratogénica o fetotoxicidad, y puesto que no existe experiencia clínica adecuada, FLUTOX no debería usarse durante el primer trimestre de embarazo. **Lactancia:** Dado que se desconoce si la clorpirastina pasa a través de la leche materna, se recomienda no administrarlo durante el período de lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:** La clorpirastina puede producir somnolencia, por lo que la capacidad de concentración y los reflejos pueden estar disminuidos. En caso de observar somnolencia o los efectos habituales de clorpirastina, abstenerse de conducir vehículos y manejar maquinaria pesada. **Reacciones adversas:** Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/100000$), muy raras ($< 1/100000$), de frecuencia no conocida (no puede situarse a partir de los datos no disponibles). **Trastornos del sistema nervioso:** Poco frecuentes: somnolencia, sequedad de boca. **Trastornos generales:** Muy raras: reacción anafiláctica o anafilatoide, urticaria. **Sobredosis:** No se han notificado casos de sobredosis. En caso de producirse una sobredosis (intoxicación) accidental, puede aparecer depresión respiratoria. En estos casos, se recomienda proceder a un lavado gástrico y posteriormente conseguir la absorción y la pérdida de electrolitos. En aquellos casos que se observe sobreactivación, se administrarán sedantes. **Precauciones especiales de conservación:** FLUTOX jarabe: Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. FLUTOX comprimidos recubiertos: No conservar a temperatura superior a 30°C. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones del producto:** Ninguna. La eliminación de los productos no utilizados y de todos los materiales que hayan estado en contacto con el, se realizará de acuerdo con la normativa local. **Presentaciones y precios:** Flutox comprimidos recubiertos, envase con 20 comprimidos, 1,88 € PVP, 1,55 € PVP IVA. Flutox jarabe, envase con 120 ml 2,78 € PVP, 2,69 € PVP IVA; envase con 250 ml 3,74 € PVP, 3,69 € PVP IVA.

Zambon