

Crizotinib

XALKORI® (Pfizer)

CÁNCER DE PULMÓN

Según la *Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, 2014)*, en 2012 se produjeron en todo el mundo 14,09 millones de nuevos casos de cáncer (7,43 en hombre y 6,66 en mujeres), 8,20 millones de muertes por esta causa (4,65 en hombres 3,55 en mujeres) y había 32,6 millones de personas viviendo con cáncer cinco años después de su diagnóstico (15,36 en hombres y 17,18 en mujeres). La incidencia¹ global estandarizada por edad era de 182 casos por 100.000 habitantes (205 en hombres y 165 en mujeres) y el riesgo de padecer cáncer antes de los 75 años era del 18,5% (21,0% en hombres y 16,4% en mujeres). Por su parte, las tasas de mortalidad² ajustadas por edad fueron de 102,4 por 100.000 habitantes (126,3 en hombres y 82,9 en mujeres), con un riesgo de muerte por cáncer antes de los 75 años del 10,4% (12,7% en hombres y 8,4% en mujeres). Por su parte, la tasa de prevalencia³ a cinco años ajustada por edad fue de 627 casos por 100.000 habitantes (592 en hombres y 661 en mujeres). Los tipos de cáncer más frecuentes en hombres fueron los de pulmón, próstata y colon/recto, mientras que en

las mujeres fueron los de mama, colon/recto y pulmón.

En Europa se registra el 27% (3,74 millones; 1,99 en hombres y 1,75 en mujeres) de todos los casos mundiales de cáncer, a pesar de que la población europea representa menos del 10% de la población mundial. Se registraron 1,93 millones de muertes por cáncer (1,08 en hombres y 0,85 en mujeres) y la prevalencia a cinco años fue de 9,79 millones (4,86 en hombres y 4,93 en mujeres).

Por lo que respecta a España, la *incidencia* registrada por IARC en 2012 fue de 215.534 casos (128.550 en hombres y 86.984 en mujeres), de los que el 60% se produjeron en mayores de 65 años (64% en hombres y 55% en mujeres), con una tasa estandarizada por edad de 249,1 por 100.000 habitantes (312,8 en hombres y 198,2 en mujeres). Los más comunes en hombres fueron los de próstata (27.853; un 21,7% de todos los cánceres, tasa de incidencia de 65,2 por 100.000), pulmón (21.780; 16,9% y 52,5/100.000) y colon/recto (19.261; 15,0% y 43,9/100.000). En mujeres, los cánceres más comunes fueron los de mama (25.512; 29,0% y 67,3/100.000), colon/recto (12.979; 14,9% y 24,2/100.000) y cuerpo de útero (5.121; 5,9% y 11,6/100.000).

En cuanto a la mortalidad por cáncer en España, el número total de muertes por cáncer en 2012 fue de 102.762 casos (63.579 hombres y 39.183 mujeres), de los que el 74% se produjeron en personas mayores de 65 años (idéntico en hombres y en mujeres), con una tasa estandarizada de mortalidad ajustada por edad de 98,1 muertes por 100.000 habitantes (136,1 en hombres y 67,0 en mujeres). Las muertes más frecuente por tipo de cáncer fueron en hombres de pulmón (17.430; 27,4% de todas las muertes por cáncer, con una tasa estandarizada de mortalidad de 27,4 muertos por 100.000 habitantes), de colon/

recto (8.742; 13,7% y 17,1/100.000) y de próstata (5.481; 8,6% y 8,6/100.000); mientras que en mujeres fueron los de mama (6.075; 15,5% y 11,9/100.000), colon/recto (5.958; 15,2% y 8,4/100.000) y pulmón (3.688; 9,4% y 8,0/100.000).

Finalmente, la prevalencia de cáncer en España en 2012 era de 581.688 casos (326.493 hombres y 255.195 mujeres) con una tasa de 1.468 casos por 100.000 habitantes (1.679 en hombres y 1.264 en mujeres). Los cánceres más prevalentes a cinco años en España fueron, en los hombres, los de próstata (102.559 casos, un 31,4% del total de cánceres y una tasa ajustada por edad de 527 por 100.000 habitantes), de colon/recto (53.691; 16,4% y 276/100.000) y vejiga (39.824; 12,2% y 205/100.000); mientras que en mujeres fueron los de mama (104.210; 40,8% y 516/100.000), de colon/recto (36.014; 14,1% y 178/100.000) y cuerpo del útero (19.272; 7,6% y 95,5/100.000).

Por lo que se refiere al cáncer de pulmón, los datos globales en España para 2012 indican que se trata del segundo tipo de cáncer con mayor incidencia anual (26.715 nuevos casos diagnosticados; un 12,4% del total, con una tasa ajustada por edad de 30,3 casos por 100.000 habitantes); con 21.118 muertes (20,6% de todas las asociadas a cáncer y una tasa global de mortalidad de 22,8 por 100.000 habitantes); esta elevada tasa de mortalidad es responsable de que la prevalencia a cinco años del cáncer de pulmón ocupe un lugar inferior (el 5º, con 28.148 casos y una tasa estandarizada de 71,0/100.000). Considerando específicamente a los hombres, es también el segundo tipo de cáncer con mayor incidencia anual (21.780; 16,9% y una tasa de 52,5/100.000); es la primera causa de muerte por cáncer (17.430; 27,4% y una tasa de 40,3/100.000), mientras que solo ocupa el 4º lugar en cuanto a prevalencia a cinco años (28.148; 7,0%

¹ La **incidencia** de una enfermedad se define como el **número de casos nuevos** que aparecen en una determinada población en un periodo de tiempo establecido (generalmente, un año), relación al número de población total en ese mismo periodo de tiempo.

² La **mortalidad** indica el **número de fallecimientos** por una causa determinada en un periodo de tiempo determinado (generalmente, un año), relación al número de habitantes de un área determinada.

³ La **prevalencia** de una enfermedad se define como el **número total de casos** en un determinado momento en relación con la población total viva. Los datos ofrecidos se refieren exclusivamente a la población adulta.

y 117/100.000). En el caso de las mujeres, es el cuarto tipo de cáncer con mayor incidencia anual (4.935; 5,7% y una tasa de 11,3/100.000); es la 3ª causa de muerte por cáncer (3.688; 9,4% y una tasa de 8,0/100.000), y está en 10º lugar en cuanto a prevalencia a cinco años (5.380; 2,1% y 26,6/100.000).

De acuerdo con los datos anteriores, la incidencia anual de cáncer de pulmón en España es 4,6 veces mayor en hombres, mientras que la tasa de mortalidad es 5,0 veces mayor y la prevalencia a cinco años es 4,4 veces mayor. Es diagnosticado sobre todo en personas entre los 60 y los 65 años y menos del 15% lo son en menores de 30 años.

Sus principales causas incluyen carcinógenos, cuya exposición causa cambios acumulativos sobre el ADN celular, acumulándose progresivamente alteraciones genéticas que transforman el epitelio que reviste los bronquios del pulmón, hasta conducir a la transformación de células normales en neoplásicas. Aunque son varios los agentes etiológicos ambientales y laborales y los factores genéticos, el desarrollo del cáncer de pulmón ha ido en paralelo a la generalización del hábito de fumar. Desde el punto de vista **etiopatogénico**, entre fumadores de tabaco el riesgo de padecer cáncer de pulmón es 22 veces superior que entre no fumadores. En el humo del tabaco existen agentes carcinógenos entre los que cabe destacar los hidrocarburos aromáticos policíclicos, sobre todo el benzopireno, el metilcolantreno y el benzoantraceno.

Hasta el 80% de los casos de cáncer de pulmón se detectan en etapas avanzadas, donde ya sólo es posible realizar tratamientos con quimioterapia o exclusivamente tratamientos de soporte. Por ello, el pronóstico general es desfavorable, con unas tasas globales de supervivencia a un año de aproximadamente el 30%, que son del 10-11% a cinco años. No se ha podido demostrar ningún factor responsable de la susceptibilidad genética, aunque cada día existe más evidencia de la participación de factores genéticos y otros biomarcadores de susceptibilidad en la predisposición al cáncer de pulmón.

Aunque existen otros tipos de cáncer de pulmón (sarcomas, carcinoides, etc.), la inmensa mayoría de los casos de cáncer de pulmón corresponde a **carcinomas**, es decir, tumores malignos que nacen de células epiteliales. Tradicionalmente, los carcinomas de pulmón se dividen en dos grandes grupos, en función de la estirpe celular de donde provengan. Si se originan en las células del sistema neuroendocrino se llama *cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico (CPM)*. Si el origen es el epitelio bronquial, bronquiolar o traqueal, conduce al *cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (CPNM)*. Esta distinción responde no sólo a criterios histológicos sino a un comportamiento clínico sustancialmente diferente entre ambas entidades. En raras ocasiones los cánceres de pulmón tienen características de los dos tipos celulares; estos cánceres se conocen como cánceres mixtos de células pequeñas/grandes.

El carcinoma indiferenciado de células pequeñas o microcítico (CPM) es el tumor pulmonar de crecimiento más rápido y de aparición de metástasis más precoces; supone el 15% de todos los casos de cáncer de pulmón. Por su parte, dentro del **cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)** o de células no pequeñas se pueden definir tres grandes variantes, que acumulan prácticamente el 85% de los cánceres pulmonares:

- *Carcinoma epidermoide o de células escamosas*: es el más frecuente (alrededor del 31% de todos los cánceres de pulmón) y se localiza preferentemente en los bronquios principales, segmentarios o subsegmentarios. Es el más claramente relacionado con el consumo de tabaco. Comienza cerca de un bronquio central. Comúnmente se ve necrosis y cavitación en el centro del tumor. Aquellos tumores de células escamosas bien diferenciadas a menudo crecen más lentamente que los otros tipos de cáncer.
- *Adenocarcinomas*: representan también cerca del 30% de todos

los carcinomas de pulmón y es característica la presencia de mucosustancias. Se suelen originar en el tejido pulmonar periférico y, aunque la mayoría de los casos de adenocarcinoma de pulmón están asociados al hábito de fumar cigarrillos, sin embargo entre aquellos que nunca han fumado en sus vidas o dejaron de fumar hace varias décadas, son la forma más frecuente de cáncer de pulmón. Uno de los subtipos de adenocarcinomas, el *carcinoma bronquioloalveolar (3%)*, se ve con más frecuencia entre mujeres que nunca han fumado y generalmente muestra grandes diferencias interindividuales en las respuestas a los tratamientos.

- Los *carcinomas de células grandes* representan un 11% de todas las formas de cáncer de pulmón y son tumores que crecen con rapidez cerca de la superficie del pulmón. A menudo son células pobremente diferenciadas y tienden a metastatizar pronto.
- El *carcinoma de células gigantes y estrelladas* supone apenas un 0,4% de todas las formas de cáncer de pulmón.

La **estadificación** del cáncer de pulmón (de I a IV) permite enfocar adecuadamente y comparar los resultados del tratamiento. Como se aprecia en la tabla 1 (*Juárez, 2011*), combina tres criterios básicos, como ocurre en otros tumores sólidos: características del tumor primario (T), afectación de ganglios linfáticos regionales (N) y existencia de metástasis a distancia (M).

El **tratamiento** indicado en los estadios precoces (estadios I y II) del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) es la resección quirúrgica, sin haberse demostrado todavía beneficio con el tratamiento quimioterápico adyuvante. Sin embargo, más del 65% de los casos son diagnosticados cuando ya se encuentran en fases más avanzadas (IIIB y IV). Los estadios IIIA caracterizados por presentar afectación ganglionar mediastínica limitada son susceptibles de tratamiento quirúrgico tras la administración de un tratamiento previo adyuvante de quimioterapia,

	T	N0	N1	N2	N3
Tumor ≤ 2 cm en su mayor diámetro	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
Tumor > 2 cm pero ≤ 3 cm en su mayor diámetro	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
Tumor > 3 cm pero ≤ 5 cm en su mayor diámetro	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
Tumor > 5 cm pero ≤ 7 cm en su mayor diámetro	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
Tumor > 7 cm o de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal; o un tumor a menos de 2 cm de la carina principal pero sin invadirla; o asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva del pulmón entero o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en su mismo lóbulo	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
Tumor de cualquier tamaño que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral, carina; o existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo diferente del pulmón homolateral	T4	IIIA	IIIA	IIB	IIIB
Existencia de nódulo(s) tumoral(es) separado(s) del tumor primario, en un lóbulo del pulmón contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno	M1a	IV	IV	IV	IV
Existen metástasis a distancia	M1b	IV	IV	IV	IV

N: afectación ganglionar; N0: sin afectación ganglionar; N1: metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hilares ipsilaterales, incluyendo la extensión directa; N2: metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales; N3: metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, escalínicos o supraclaviculares (ipsi/contralaterales); T: tamaño

Tabla 1. Estadificación del cáncer de pulmón

con lo que se ha mejorado la supervivencia de la resección aislada.

En los estadios IIIB tradicionalmente el tratamiento estándar es la asociación de quimioterapia y radioterapia, considerándose tradicionalmente irreseccables quirúrgicamente. Sin embargo, son cada vez más los estudios que incluyen a determinados pacientes en este estadio (sin derrame pleural ni afectación ganglionar extensa) para recibir tratamiento preoperatorio quimiorradioterápico o quimioterápico solo, y en caso de buenas respuestas podrían pasar a ser reseccables. Con todo, prácticamente ningún paciente en fase IIIB o IV llega a curarse, por lo que el objetivo del tratamiento es, por el momento, solo paliativo. A pesar de ello, la introducción de los complejos de platino supuso un significativo incremento de los tiempos de supervivencia y de la calidad de vida de estos pacientes.

Es importante tener en cuenta que la afectación linfática determina un peor pronóstico. La supervivencia se va reduciendo de forma significativa según avanza la evolución del tumor y oscila entre cinco años para un estadio inicial (IA) y menos de seis meses para un estadio final (IV). Por otra parte, si se atiende al grado de diferenciación celular, los tumores que contienen células más inmaduras son los que tienen un peor pronóstico. Globalmente, en torno al 20% de los pacientes con cáncer no

microcítico de pulmón siguen vivos a los cinco años del diagnóstico.

El tratamiento quimioterápico estándar de primera línea para el CPNM consiste en la monoterapia con complejos de platino (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), que tienen tasas de respuesta objetiva del 15-32%, con medianas de 3-6 meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 8-12 meses para la supervivencia global. En caso de progresión, la segunda línea estándar de quimioterapia del CPNM avanzado consiste en monoterapia con taxanos (paclitaxel, docetaxel) o con pemetrexed, con tasas de respuesta objetiva de menos del 10% y medianas de 3 meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 8 meses para la supervivencia global. Otros fármacos antineoplásicos utilizados en segunda línea son la gemcitabina y la vinorelbina.

Los dos inhibidores de tirosina cinasas autorizados para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico previamente tratados con una o dos líneas de quimioterapia, son erlotinib y gefitinib, cuyas tasas objetivas de respuestas son en pacientes sin selección de mutaciones oncogénicas bastante discretas (tasas de respuesta objetiva menores del 10% y medianas de poco más de dos meses para la

supervivencia libre de progresión tumoral y de 7 meses para la supervivencia global). Sin embargo, cuando se emplean como primera línea en pacientes seleccionados con mutación sensibilizadora en el dominio de la *tirosina cinasa* del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR+) y con la ausencia de mutaciones *K-RAS*, se han conseguido tasas de respuesta objetiva por encima del 60% y una supervivencia libre de progresión tumoral de 9-13 meses.

Sin duda, los **inhibidores de tirosina cinasas** – los “*inib*”, cuya cabeza de línea es el imatinib – están alcanzando cada vez mayor proyección en diferentes tipos de cáncer, también en el de pulmón. Existen múltiples isoformas de *tirosina cinasa*, algunas de las cuales están implicadas en procesos de proliferación, angiogénesis y metástasis tumoral en diferentes formas de cáncer. En este sentido, cabe citar a los receptores del *Factor de Crecimiento Epidérmico* (EGFR), del *Factor de Crecimiento Endotelial Vascular* (VEGFR), del *Factor Estimulante de Colonias de tipo 1* (CSF-1R), del *Factor Neurotrófico derivado de Células Gliales* (RET)⁴, etc.

⁴ El factor neurotrófico derivado de células gliales (GDNF) es una proteína que promueve la supervivencia de muchos tipos de neuronas. La forma madura de la proteína es un ligando para el producto del protooncogén RET.

El EGFR es probablemente el tipo de *proteína cinasa* mejor estudiada hasta ahora en oncología. Se trata de una proteína enzimática que actúa como reguladora de diversas funciones celulares especialmente implicadas en el crecimiento celular neoplásico, tanto en lo que se refiere a la proliferación, supervivencia, reparación, adhesión, migración y angiogénesis; de ahí, que se haya convertido en un objetivo terapéutico de primer orden. Los ligandos específicos del EGFR son el propio EGF (*Factor de Crecimiento Epidérmico*) y otros péptidos relacionados con éste, entre los que cabe incluir el *Factor de Crecimiento Transformante alfa* (TGF- α) y la *amfipregulina*, entre otros. Tanto el EGF como el TGF- α son capaces de desencadenar, tras su acción sobre el EGFR, una serie de eventos citoquímicos necesarios para continuar con el ciclo de división celular.

El EGFR forma parte de una familia bioquímica de receptores denominada *erbB*, formada por cuatro receptores (*Human Epidermic Receptor*, HER): EGFR (HER-1, *erbB1*, *c-erbB*), HER-2 (*erbB2/neu*), HER-3 (*erbB3*) y HER-4 (*erbB4*), que en condiciones normales se encuentran en la membrana de la célula. Las anomalías en el EGFR están involucradas en el complicado proceso de carcinogénesis que incluye entre otras la proliferación celular incontrolada, la migración celular, invasión del estroma, angiogénesis y resistencia a la apoptosis. Los *erbB* están presentes en células de otros tumores sólidos; en este sentido, se detecta en el 40-80% de los cánceres no microcíticos de pulmón, en el 95-100% de los cánceres de cabeza y cuello, en el 40-50% del cáncer renal, en el 25-80% de los tumores colorrectales y en el 25-35% de los cánceres de mama, en este caso, específicamente como *HER2/neu* (Cuéllar, 2011).

En la actualidad se están llevando a cabo estudios sobre marcadores moleculares que pudieran implicar una acción antitumoral más selectiva y, por tanto, mejorar la respuesta terapéutica del cáncer

de pulmón no microcítico. Así, al considerar las mutaciones específicas del receptor del *factor de crecimiento epidérmico* (EGFR), la utilización de erlotinib y de gefitinib mejora notablemente los resultados en este tipo de cáncer. Igualmente, la presencia de una traslocación en el gen que codifica la *cinasa asociada al linfoma anaplásico* (ALK) ha sido identificada como un marcador biológico potencialmente útil para el tratamiento selectivo de determinados inhibidores de tirosina cinasas, como es el caso del crizotinib.

ACCIÓN Y MECANISMO

Crizotinib es un inhibidor específico y selectivo de la *tirosina cinasa* de tipo ALK y sus variantes oncogénicas (EML-ALK, NPM-ALK), así como del *Receptor del Factor de Crecimiento de los Hepaticitos* (*c-Met/HGFR*) y enzimas RON en varias líneas celulares humanas. Como consecuencia de ello, el crizotinib inhibe la proliferación, migración, invasión y motilidad de células tumorales y endoteliales, lo que induce un efecto antitumoral y antiangiogénico. Ha sido autorizado para el tratamiento de adultos con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y previamente tratado.

La cinasa del linfoma anaplásico (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) es también conocida como receptor de la *tirosina cinasa* de ALK o CD246. Se trata de un enzima que en los seres humanos está codificada por el gen ALK y que desempeña un papel importante en el desarrollo del cerebro y ejerce sus efectos sobre neuronas específicas. Sin embargo, el gen ALK puede actuar como un oncogén de tres maneras diferentes: mediante la formación de un gen de fusión con otros genes, mediante la obtención de copias adicionales de genes o con mutaciones del código de ADN para el propio gen.

Un determinado trasvase de material genético o *translocación*

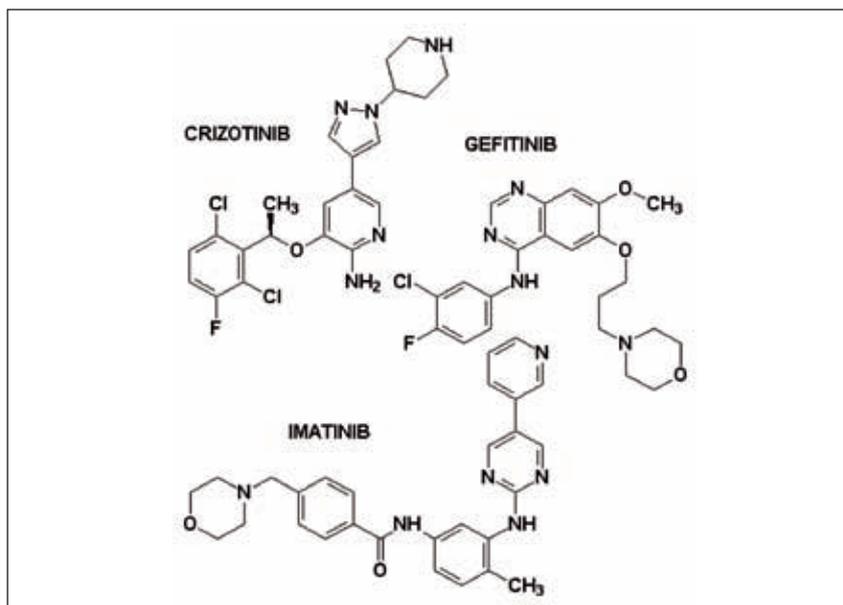
entre los cromosomas 2 y 5, denominado **t(2;5)(p23;q35)**, está asociada con aproximadamente el 60 % de los casos de linfoma anaplásico no microcítico. La translocación crea un gen de fusión de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK) y de la nucleofosmina (NPM), de tal manera que la fracción 3' de la ALK (proveniente del cromosoma 2 y que codifica para el dominio catalítico), está fusionada a la porción 5' de NPM, proveniente del cromosoma 5. El producto de fusión formado (NPM/ALK) se traduce en una proteína quimérica denominada **p80**, que es oncogénica y característica de este tipo tumoral. El gen de fusión de EML4-ALK es responsable de aproximadamente el 2-5 % de los casos cáncer de pulmón no microcítico. La resistencia tumoral al crizotinib por parte de las *tirosina cinasas* ALK parece estar relacionada con algunas mutaciones específicas detectadas en clínica, concretamente las L1196M, G1269A, C1156Y, L1152R y F1174L.

Además de las *tirosina cinasas* mencionadas, el crizotinib es capaz de inhibir la *fosfodiesterasa* de tipo 4 (PDE4), potencialmente asociada a algunos eventos adversos del medicamento.

ASPECTOS MOLECULARES

El crizotinib está estrechamente relacionado estructural y farmacológicamente con otros miembros de la serie de inhibidores de la *tirosina cinasa* y particularmente, con el gefitinib, así como con el propio imatinib, cabeza de la serie. Estructuralmente, se trata de la (R)-3-[1-(2,6-Dicloro-3-fluorofenil)etoxi]-5-[1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il]piridin-2-amina.

Se han desarrollado modelos moleculares de relación estructura-actividad para este grupo de sustancias. En todos los casos, las interacciones estéricas y electrostáticas han demostrado ser las más determinantes para el efecto inhibitorio sobre las diversas *tirosina cinasas* conocidas.



EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del crizotinib han sido aceptablemente contrastadas en la indicación autorizada mediante varios ensayos clínicos; no obstante, algunos de ellos aún no han finalizado, motivo por el cual la autorización por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) tiene por el momento un **carácter condicional**, a la espera de disponer de los resultados definitivos.

Los datos clínicos actualmente disponibles más relevantes corresponden a tres ensayos clínicos abiertos, multicéntricos y multinacionales, en los que se incluyó a pacientes con cáncer de pulmón no microcítico ALK⁺ (positivos para la cinasa del linfoma anaplásico) tratados con crizotinib por vía oral en dosis de 250 mg/12 h, a lo largo de todo el estudio.

Como variables de eficacia se emplearon las habitualmente utilizadas en ensayos clínicos en cáncer y particularmente:

- Tasa de respuesta objetiva: Porcentaje de pacientes con respuesta completa o parcial confirmada, de acuerdo con el protocolo RECIST, al final del estudio.

- Duración de la respuesta: Tiempo (mediana) transcurrido desde la primera respuesta tumoral objetiva y documentada hasta el primer signo documentado de progresión tumoral o de muerte por cualquier causa.
- Supervivencia sin progresión tumoral: Tiempo (mediana) transcurrido desde la primera dosis suministrada al paciente hasta el primer signo documentado de progresión tumoral o de muerte por cualquier causa.
- Supervivencia global: Tiempo (mediana) transcurrido desde la primera respuesta tumoral objetiva y documentada hasta la muerte por cualquier causa.

Otras variables determinadas en los ensayos clínicos fueron el tiempo hasta obtener una respuesta tumoral objetiva, la probabilidad de supervivencia a los 6 y 12 meses, etc.

El primero de los estudios (A8081001; Camidge, 2012) es un estudio de fase I/II realizado sobre 125 pacientes con 51 años de mediana de edad (14% con más 65 años), 50% hombres, 61% de raza caucásica, 72% no había fumado nunca, 94% con metástasis, 59% pretreatados con radioterapia y con tratamiento quimioterápico previo con 1 (38%), 2 (25%) o 3 o más líneas de quimioterapia (38%). Los resultados mostraron unas tasas de

respuesta objetiva del 60,3% (IC_{95%} 51,0 a 69,1), de las que un 2,5% correspondían a respuestas completas y un 57,9% a respuestas parciales. La duración de la respuesta fue de 48,1 semanas (IC_{95%} 35,7 a 64,1), la supervivencia sin progresión tumoral fue de 9,2 meses (IC_{95%} 7,3 a 12,7) y la supervivencia global de 29,6 meses. La probabilidad de supervivencia a los seis meses de tratamiento fue del 87,5% (IC_{95%} 80,1 a 92,3) y del 72,3% (IC_{95%} 62,9 a 79,7). El tiempo transcurrido hasta la respuesta tumoral fue de 7,9 semanas (IC_{95%} 2,1 a 39,6).

El segundo estudio (A8081005) es de fase II y fue llevado a cabo en 261 pacientes con 52 años de mediana (11% con más 65 años), 46% hombres, 58% de raza caucásica, 67% no había fumado nunca, 92% con metástasis, 59% pretreatados con radioterapia y con tratamiento quimioterápico previo con 1 (10%), 2 (35%) o 3 o más líneas de quimioterapia (55%). Las tasas de respuesta objetiva fueron del 53,3% (IC_{95%} 47,0 a 59,6), con un 1,6% de respuestas completas y un 51,8% de parciales. La duración de la respuesta fue de 42,9 semanas (IC_{95%} 36,1 a 49,7) y la supervivencia sin progresión tumoral fue de 8,5 meses (IC_{95%} 6,2 a 9,9). La probabilidad de supervivencia a los 12 meses de tratamiento fue del 61% (IC_{95%} 49 a 71) y el tiempo transcurrido hasta la respuesta tumoral fue de 6,1 semanas (IC_{95%} 4,9 a 30,4).

El último de estos estudios (A8081007; Shaw, 2013) es un estudio de fase III, que todavía se encuentra en fase desarrollo y que fue diseñado para comparar crizotinib con quimioterapia a base de **pemetrexed** (500 mg/m², administrado IV cada 21 días) o **docetaxel** (75 mg/m², administrado IV cada 21 días) como segunda línea de tratamiento 347 pacientes refractarios a los complejos de platino, con 51 años de mediana de edad, 44% hombres, 63% no había fumado nunca y 35% con metástasis cerebrales. Los resultados mostraron unas tasas de respuesta objetiva del 65,3% (IC_{95%} 57,7 a 72,4) con crizotinib y del 19,5% (IC_{95%} 13,9 a 26,2) con la quimioterapia de referencia (pemetrexed o docetaxel). La

supervivencia sin progresión tumoral fue de 7,7 meses (IC_{95%} 6,0 a 8,8) y de 7,7 meses (IC_{95%} 6,0 a 8,8) con pemetrexed o docetaxel. De acuerdo con esto último, la tasa de riesgo (*hazard ratio*) de progresión tumoral o muerte en los pacientes tratados con crizotinib fue de 0,48 (IC_{95%} 0,37 a 0,64; $p < 0,001$), comparada con la quimioterapia de referencia. Por lo que respecta a la supervivencia global, los datos preliminares encontró valores medianos de 20,3 meses (crizotinib) y 22,8 meses (pemetrexed o docetaxel), aunque no mostraron diferencias significativas entre los brazos de tratamiento, con una tasa comparada de riesgo (HR) de muerte con crizotinib de 1,021 (IC_{95%} 0,677 a 1,540; $p = 0,539$) con relación a pemetrexed o docetaxel.

Los eventos adversos más frecuentemente asociados al tratamiento en los ensayos clínicos no comparativos fueron neutropenia (10% total; 7% graves), anorexia (19; 0), neuropatía (11;0), vértigo (15;0), disgeusia (13;0), visión borrosa y otros trastornos de la visión (58;<1), vómitos (41;<1), náusea (54;<1), estreñimiento (29;<1), edema (27;0), fatiga (22;2) y aumento de los valores de transaminasas ALT (14;5) y AST (10;2).

En comparación con la quimioterapia con pemetrexed o docetaxel, la tasa de eventos adversos graves relacionados con el tratamiento con crizotinib fue del 31,4% vs. 31,0%. Se suspendió definitivamente el tratamiento por este motivo en el 17% de los tratamientos con crizotinib y en el 14% con pemetrexed o docetaxel.

ASPECTOS INNOVADORES

Crizotinib es un inhibidor específico y selectivo de la *tirosina cinasa* de tipo *ALK* y sus variantes oncogénicas (*EML-ALK*, *NPM-ALK*), así como del *Receptor del Factor de Crecimiento de los Hepaticitos (c-Met/HGFR)* y enzimas *RON* en varias líneas celulares humanas. Como consecuencia de ello, crizotinib inhibe la proliferación celular,

migración, invasión y motilidad en células tumorales y endoteliales, lo que induce un efecto antitumoral y antiangiogénico.

El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de adultos con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (*ALK*), previamente tratado.

Los datos procedentes de los ensayos clínicos disponibles indican tasas de respuesta objetiva tumoral del 53% al 65%, una supervivencia sin progresión tumoral que va de 7,7 a 9,2 meses y una supervivencia global estimada entre 20,3 y 29,6 meses. Aunque estos datos son muy sugerentes, teniendo en cuenta el avanzado nivel de desarrollo tumoral de los pacientes en los que se obtuvieron, debe tenerse en cuenta que algunos de los estudios clínicos aún no han finalizado, especialmente en lo que se refiere a la supervivencia global, posiblemente la variable más robusta y relevante clínicamente en terapia anticancerosa. En cualquier caso, los datos preliminares con crizotinib son muy similares a los obtenidos con la quimioterapia de referencia (pemetrexed o docetaxel). Es interesante, en cualquier caso, considerar que el crizotinib mejoró la supervivencia sin progresión tumoral en relación a la quimioterapia de referencia (7,7 vs. 3,0 meses) y la tasa de respuesta objetiva (65 vs. 20%).

El crizotinib parece ser algo más tóxico que la quimioterapia de referencia, al menos en segunda línea de tratamiento (tras fracasar la terapia con complejos de platino), al menos en lo que se refiere a toxicidad hepática, pulmonar, cardíaca y digestiva; por el contrario, fue menos tóxica a nivel hematológico, como era de prever.

Actualmente hay seis ensayos clínicos de fase III en pleno desarrollo en la Unión Europea, algunos con ramas en España, en los que se están estudiando el potencial del crizotinib en cáncer de pulmón no microcítico *ALK+*, particularmente su utilización en primera línea (pacientes no tratados previamente con quimioterapia).

Lo que no cabe duda es que crizotinib supone una innovación al actuar selectivamente sobre cuadros

clínicos que pueden ser adecuadamente diagnosticados gracias a la existencia de marcadores biológicos, como es el caso de la cinasa del sarcoma anaplásico (*ALK*), lo que permite obtener unos resultados clínicos relevantes.

La detección de marcadores moleculares específicos está permitiendo mejorar la respuesta terapéutica del cáncer de pulmón no microcítico. Así, al considerar las mutaciones específicas del receptor del *factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*, la utilización de erlotinib y de gefitinib mejora notablemente los resultados en este tipo de cáncer. En este sentido, cuando estos fármacos se emplean como primera línea en pacientes con mutación sensibilizadora en el dominio de la *tirosina cinasa* del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR+*) y con la ausencia de mutaciones *K-RAS*, se consiguen tasas de respuesta objetiva por encima del 60% y una supervivencia libre de progresión tumoral de 9-13 meses, muy por encima de las tasas de respuesta objetiva menores del 10% y medianas de poco más de dos meses para la supervivencia libre de progresión tumoral y de 7 meses para la supervivencia global, que se obtienen en adultos con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico previamente tratados con una o dos líneas de quimioterapia, sin una selección de mutaciones.

En esta misma línea, la presencia de una traslocación en el gen que codifica la *cinasa asociada al linfoma anaplásico (ALK)* ha sido identificada como un marcador biológico potencialmente útil para el tratamiento selectivo de determinados inhibidores de *tirosina cinasas*, como es el caso del crizotinib. De hecho, la translocación genética que implica la *ALK* ocurre en el 2-5% de todos los casos de cáncer de pulmón no microcítico y predominantemente en personas jóvenes (menores de 50 años) con adenocarcinomas y no fumadoras (*Gridelli, 2014*). Están en desarrollo otros muchos inhibidores específicos de *cinasas* procedentes de genes mutados, como *ROS*, *c-Met*, *FGFR*, *mTOR*, *IGFR*, y *RET* (*Alamgeer, 2013*).

■ BIBLIOGRAFIA

- Alameger M, Ganju V, Watkins DN. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13(3): 394-401. doi: 10.1016/j.coph.2013.03.010.
- Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, Riely GJ, Solomon B, Ou SH, Kim DW, Salgia R, Fidias P, Engelman JA, Gandhi L, Jänne PA, Costa DB, Shapiro GI, Lorusso P, Ruffner K, Stephenson P, Tang Y, Wilner K, Clark JW, Shaw AT. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012; 13(10): 1011-9. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70344-3.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Antineoplásicos activos sobre los reguladores celulares. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011, pp. 71-96.
- European Medicines Agency. Xalcori. European Public Assessment Report (EPAR). *EMA/509244/2012; EMEA/H/C/0024 89*. <http://www.ema.europa.eu/>.
- International Agency for Cancer Research (IARC). GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>
- Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F. ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev*. 2014; 40(2): 300-6. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.07.002.
- Juárez Morales MC, de Miguel Díez J. *Terapéutica farmacológica del cáncer de pulmón*. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos neoplásicos e inmunológicos*. Edita: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2011, pp. 295-306.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, Ou SH, Dezube BJ, Jänne PA, Costa DB, Varella-Garcia M, Kim WH, Lynch TJ, Fidias P, Stubbs H, Engelman JA, Sequist LV, Tan W, Gandhi L, Mino-Kenudson M, Wei GC, Shreeve SM, Ratain MJ, Settleman J, Christensen JG, Haber DA, Wilner K, Salgia R, Shapiro GI, Clark JW, Iafrate AJ. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363(18): 1693-703. doi: 10.1056/NEJMoa1006448.
- O'Bryant CL, Wenger SD, Kim M, Thompson LA. Crizotinib: a new treatment option for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Ann Pharmacother*. 2013; 47(2): 189-97. doi: 10.1345/aph.1R002.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013; 368(25): 2385-94. doi: 10.1056/NEJMoa1214886.

VALORACIÓN

CRIZOTINIB	
▶ XALKORI® (Pfizer)	
Grupo Terapéutico (ATC): L01XE. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES. Otros citostáticos: inhibidores directos de la proteína cinasa.	
Indicaciones autorizadas: Tratamiento de adultos con carcinoma de pulmón no microcítico avanzado, positivo para la cinasa del linfoma anaplásico (ALK), previamente tratado.	
Condiciones de conservación y dispensación: - H: Medicamento hospitalario - R: Requiere receta médica - PN: Precio notificado - C: Caducidad inferior a cinco años.	
VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. <i>Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.</i>	♣ ♣
Novedad molecular: <i>Mecanismo de acción selectivo frente a biomarcadores específicos.</i>	↑

FÁRMACOS RELACIONADOS REGISTRADOS ANTERIORMENTE EN ESPAÑA

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
Imatinib	Glivec	Novartis	2002
Erlotinib	Tarceva	Roche	2006
Sunitinib	Sutent	Pfizer	2007
Dasatinib	Sprycel	Bristol Myers Squibb	2007
Sorafenib	Nexavar	Bayer	2007
Lapatinib	Tyverb	Glaxo	2008
Nilotinib	Tasigna	Novartis	2008
Gefitinib	Iressa	AstraZeneca	2010
Pazopanib	Votrient	Glaxo	2011