

Bayer HealthCare



Dossier de Prensa

BAYER ONCOLOGÍA: SORAFENIB

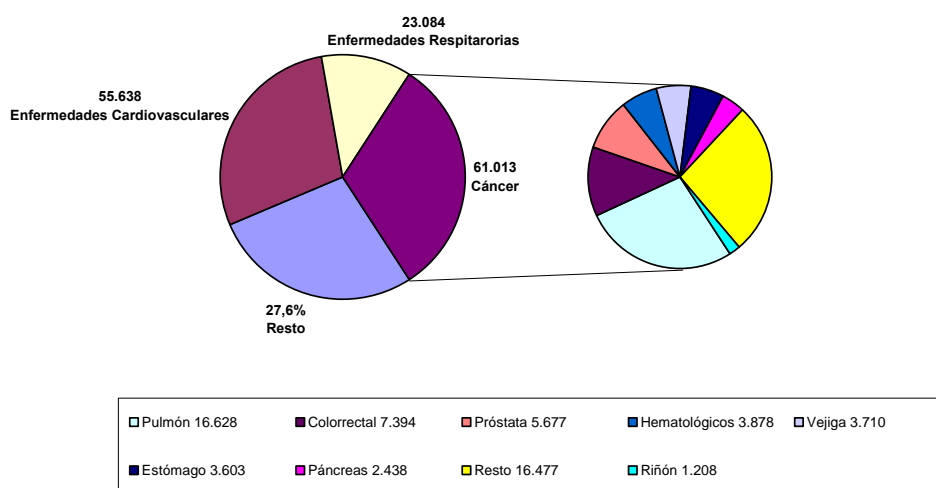
ÍNDICE

- El cáncer en España en cifras	3
- ¿Qué es el carcinoma de células renales?	6
- Enfoques terapéuticos del cáncer de células renales: Sorafenib	9
- Otras indicaciones Nexavar en investigación	14
- Bayer Oncología	19
- Bibliografía Complementaria	21
- Glosario	22

EL CÁNCER EN ESPAÑA EN CIFRAS

En términos absolutos se podría decir que el cáncer es la principal causa de muerte en España, en el año 2004 murieron en nuestro país a causa de esta enfermedad 96.907 personas, de ellas 61.013 eran hombres y 35.894 mujeres. Esto representa el 25% de las muertes considerando globalmente a toda la población (uno de cada 4 fallecimientos se debe a un tumor maligno). Por sexos, este porcentaje es del 31,6% entre los hombres y del 20,4% entre las mujeres, o lo que es lo mismo: uno de cada tres hombres y una de cada 5 mujeres mueren por un cáncer. Es la primera causa de mortalidad entre los hombres, y la segunda entre las mujeres, tras las enfermedades cardiovasculares.

Mortalidad en España. Año 2004. Sexo masculino

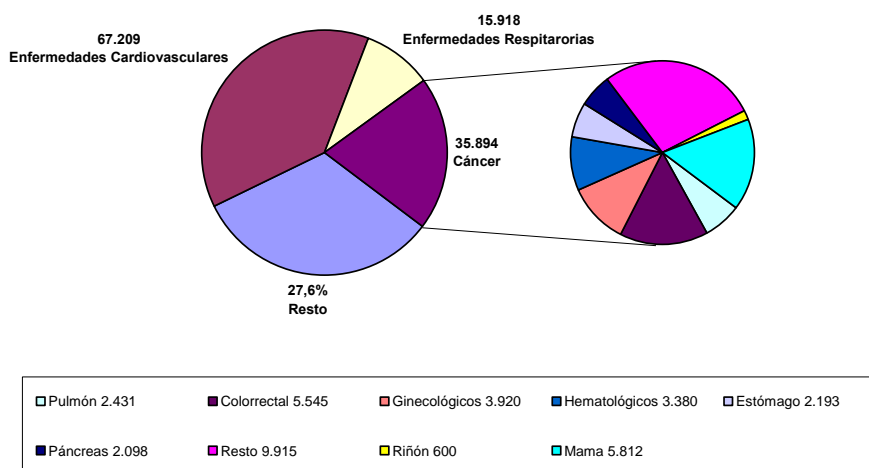


Fuente: CNE

La edad media de los pacientes que fallecen por un cáncer es de 69,2 años para los hombres y 69,8 para las mujeres. Del total de fallecidos por cáncer en 2004, el 63% eran hombres, y el 37% mujeres (de cada diez muertos por cáncer, 6 son hombres y 4 mujeres). En 1940 esta proporción era de 48 y 52% respectivamente (5 mujeres y 5 hombres de cada 10 fallecidos por cáncer). Parece que cada vez mueren proporcionalmente menos mujeres y más hombres, probablemente debido al aumento en la incidencia del cáncer de pulmón en el sexo masculino, tumor potencialmente muy maligno, mientras que en las mujeres, los cánceres más frecuentes (mama, colon, útero,...), son potencialmente más curables.

Considerando ambos sexos, el cáncer que más muertes causa es el de pulmón, seguido del colorrectal, tumores hematológicos, mama, estómago, próstata, páncreas, vejiga y tumores ginecológicos.

Mortalidad en España. Año 2004. Sexo femenino



Fuente: CNE

En el caso concreto del cáncer de riñón, se produjeron en el año 2004, 1208 muertes entre hombres en España con una media de edad de 68,68 años y 600 entre mujeres con una media de edad de 71,51 años

En este cáncer la supervivencia a 1 año en hombres en nuestro país en 2003 fue del 71% bajando al 58% a los 3 años y al 56% a los 5 años de progresión de la enfermedad; en el caso de las mujeres la supervivencia es mayor, así a un año se situó en el 76%, en el 64% a 3 años y al 61% al quinto año de diagnóstico. En términos generales y en comparación con nuestro entorno europeo se podría decir que en hombres España ocupa el 5º lugar, superior al promedio de la UE mientras que en mujeres nuestro país muestra la tasa de incidencia más baja junto con Grecia. La supervivencia relativa es similar a la de los países de nuestro entorno. Entre 1975 y 2000 el número de muertes por cáncer de riñón en mujeres aumentó un 242,4 %, mientras que en hombres, en ese mismo periodo aumentó un 286,4%

En términos generales, las estrategias dirigidas a la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer en nuestro país pueden enmarcarse en cuatro frentes complementarios:

- Prevención primaria, que se centra en la modificación de tendencias y patrones concretados fundamentalmente en la prevención y abandono del hábito de fumar y la promoción de un estilo de vida saludable: moderar el consumo de alcohol, aumentar la ingesta de frutas, verduras frescas y de fibra reduciendo la ingesta de grasas, evitar la exposición excesiva al sol, aumentar el ejercicio físico y evitar la obesidad, así como las intervenciones preventivas sobre riesgos individuales destinadas a minimizar en lo posible la exposición a sustancias cancerígenas tanto en el entorno laboral como en el medioambiente.
- Programas de detección precoz, que permiten el diagnóstico de los cánceres en una fase previa a su diseminación en la que los pacientes pueden ser tratados más eficazmente (citologías, mamografías, detección de sangre oculta en heces, etc.) y la identificación de personas especialmente susceptibles de desarrollar algunos tipos de tumores .
- Tratamiento adecuado de los pacientes y mejora de su calidad de vida, fomentando actuaciones protocolizadas en el tratamiento de los pacientes de cáncer, desarrollando suficientemente la red pública de asistencia oncológica/radioterápica y mejorando las prestaciones de cuidados paliativos y atención domiciliaria a pacientes terminales.
- Investigación, la investigación etiológica se enfrenta a nuevos retos que pasan por el descubrimiento de factores de riesgo que presentan una asociación débil con la enfermedad pero pueden ser muy prevalentes en la población, la dificultad de cuantificar el peso y significado de la susceptibilidad individual en el proceso de carcinogénesis, así como la falta de integración de los ámbitos de investigación epidemiológica, básica y clínica. Tras los grandes avances en investigación básica se hace necesario garantizar una transferencia rápida de conocimiento que utilice dichos avances en beneficio de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer.

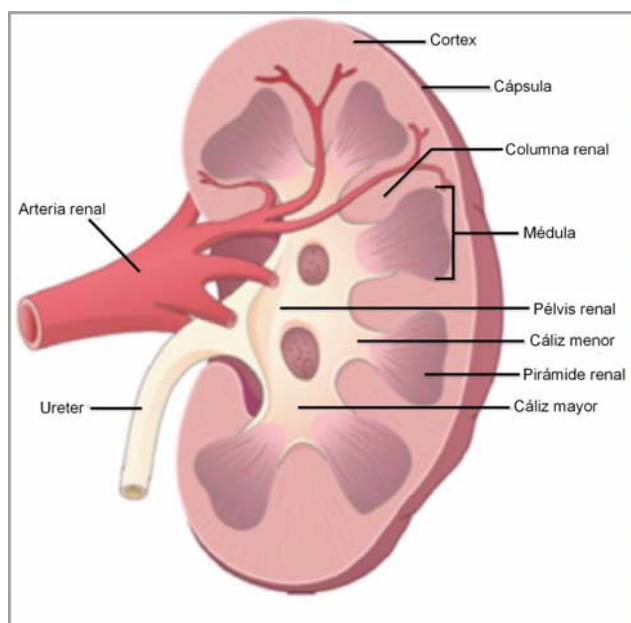
¿QUÉ ES EL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES?

- El carcinoma de células renales claras (CCR) es la forma más frecuente de cáncer renal.
- El CCR representa el 3% de todos los tumores malignos diagnosticados en adultos y entre el 80% y el 85% de todos los cánceres de riñón.
- Aparece más frecuentemente en hombres entre 60 y 70 años y a consecuencia de la enfermedad mueren anualmente más de 102.000 personas en el mundo. En España en 2002 se diagnosticaron 1.093 casos en hombres y 551 en mujeres.

El carcinoma de células renales claras (CCR), también llamado adenocarcinoma renal o cáncer de riñón, es la forma más frecuente de cáncer renal pudiendo tener carácter hereditario o espontáneo. El CCR representa el 3% de todos los tumores malignos diagnosticados en adultos y entre el 80%-85% de todos los cánceres de riñón. Cada año se diagnostican en todo el mundo unos 208.000 nuevos casos de CCR y más de 102.000 personas mueren como consecuencia de esta enfermedad.

Según datos de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) en España se diagnostican al año aproximadamente 162.000 nuevos casos de cáncer, de ellos 2.630 son de riñón, que provocan la muerte de 1.674 personas.

El cáncer de riñón, puede curarse con una operación quirúrgica cuando está localizado. Sin embargo cuando el tumor se ha extendido a otros lugares (metástasis), el pronóstico en general es muy desfavorable, aunque un pequeño porcentaje de pacientes pueden tener una lenta evolución durante varios años. El cáncer de riñón es, además, uno de los pocos tumores en los que se han descrito, de forma excepcional, curaciones espontáneas.



Aunque el CCR puede aparecer en hombres y mujeres de cualquier edad es más frecuente que se produzca entre hombres de 60 a 70 años, los datos muestran que la incidencia entre los hombres duplica los casos diagnosticados entre mujeres, y de igual forma, EE UU, Canadá, Europa del norte, Australia y Nueva Zelanda tienen las tasas más elevadas, mientras que las tasas más bajas se dan en Tailandia, China y Filipinas. En el año 2002 se diagnosticaron en España 1093 casos en hombres y 551 en mujeres

Los investigadores aún no han identificado la causa de esta enfermedad pero sí saben que hay una serie de factores de riesgo; así se sabe que fumar aumenta el riesgo de padecerlo y puede ser el causante del 25% de casos, la hipertensión, la obesidad, la exposición a toxinas y la diálisis durante un plazo prolongado también tienen influencia sobre su desarrollo.

El CCR es un adenocarcinoma que aparece en el tejido glandular que constituye el parénquima de la corteza renal y la médula. Los CCR pueden llegar a ser grandes antes de detectarse, de hecho cuando se efectúa su diagnóstico suelen tener un diámetro medio de 7 cm., para entonces el 25% de los pacientes ya presentan metástasis.

Se han identificado cuatro tipos de CCR hereditario:

- el síndrome von Hippel-Lindau - un síndrome autosómico dominante asociado con la mutación del gen VHL y el desarrollo de CCR de células claras y cáncer de cerebro
- el carcinoma renal papilar hereditario (CRPH) - asociado con la mutación del gen c-MET y el desarrollo de un CCR papilar tipo 1
- el CCR leiomiomatoso hereditario (CCRLH) - asociado con la mutación del gen FH y el desarrollo de un CCR papilar tipo 2
- el síndrome Birt-Hogg-Dubé (BHD) - asociado con la mutación del gen BHD y el desarrollo de una mezcla de oncocitoma/CCR de células claras/CCR cromóforo.

Diagnosticar el CCR es complicado ya que los tumores en su fase inicial son, a menudo, asintomáticos, y en el momento del diagnóstico muchos pacientes ya tienen una enfermedad localmente avanzada o metástasis remotas. El aumento de la supervivencia que se ha observado en CCR en su fase inicial se debe principalmente a una detección incidental, generalmente por la realización de una tomografía axial computadorizada (TAC) por temas médicos no relacionados con el CCR. Hasta hace poco, la supervivencia en el caso de una enfermedad avanzada era baja debido a la falta de una terapia eficaz. Hoy en día en algunos países se están estudiando y aprobando nuevas soluciones terapéuticas diseñadas para mejorar los resultados.

Diagnóstico del CCR

Los síntomas más corrientes de CCR al realizar el diagnóstico son: sangre en la orina (hematuria), dolor, y masa palpable en el lateral del abdomen, y se conocen como “tríada clásica” (aunque se detecta en menos del 10% de los pacientes que la padecen). Además pueden presentar otros síntomas sistémicos: anemia, pirexia (fiebre), caquexia (desnutrición), hipercalcemia (aumento de calcio en sangre) y policitemia (aumento de glóbulos rojos en sangre).

Varias son las pruebas de laboratorio para detectar señales asociadas con CCR: análisis de orina, análisis completo de sangre, bioquímica sanguínea y pruebas de función hepática. El mejor procedimiento para obtener una imagen de la masa renal es la Tomografía Axial Computadorizada (TAC), aunque también son útiles para evaluar tumores renales la ultrasonografía y la resonancia magnética. Para detectar la presencia y la extensión de la metástasis pueden hacerse placas de rayos-X del tórax, escáneres de huesos y resonancias magnéticas del cerebro, y para determinar si el tumor es benigno o maligno, una biopsia percutánea.

Estadios de la enfermedad

Los dos sistemas más comunes de estadificación para el CCR son el sistema TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) y la clasificación Robson, el primero permite una descripción más detallada de los tumores. Las etapas de la AJCC se definen según el crecimiento del tumor (T), el estado de los nódulos linfáticos regionales (N) y la presencia o ausencia de metástasis distante (M); Los dos sistemas de estadificación más modernos son: la clasificación UISS y el modelo de factores de pronóstico desarrollado por el centro Memorial Sloan-Kettering

La tasa de supervivencia de los pacientes con CCR ha mejorado en los últimos 30 años debido a una mayor utilización de la TAC, una mayor tasa de diagnóstico incidental de CCR y una actuación más temprana. Según la American Cancer Society (ACS), las tasas de supervivencia tras cinco años en los pacientes de CCR son:

- Global – 60%
- Estadio I – 90 a 100%
- Estadio II – 65 a 75%
- Estadio III – 40 a 70%
- Estadio IV – 10 a 20%

ENFOQUES TERAPÉUTICOS DEL CÁNCER DE CÉLULAS RENALES: SORAFENIB

- El cáncer es una enfermedad genética mayoritariamente no hereditaria y segunda causa de muerte en los países desarrollados.
- Tradicionalmente se han seguido tres estrategias terapéuticas clave para erradicar las células cancerosas del organismo: la extirpación quirúrgica del tumor, la radioterapia y la quimioterapia citotóxica.
- El reciente descubrimiento de los genes responsables de la proliferación celular (oncogenes) y de los genes responsables de los procesos celulares que reprimen la proliferación celular (genes supresores de tumores), han supuesto un importantísimo avance científico.
- Sorafenib es el primer inhibidor oral de multiquinasas y se perfila como la gran esperanza para miles de pacientes.

El cáncer es una enfermedad genética no hereditaria, salvo en el 4 ó 5% de los casos, (donde se trataría de un defecto genético adquirido). Clínicamente se diferencian más de doscientos tipos de cáncer con diferente pronóstico, evolución, posibilidad de prevención o tratamiento. En la actualidad representa la segunda causa de muerte en los países desarrollados.

El tratamiento del cáncer ha seguido tradicionalmente tres estrategias terapéuticas clave: la extirpación quirúrgica de los tumores, la radioterapia y la quimioterapia citotóxica. El objetivo de todas ellas es erradicar las células cancerosas del organismo.

La terapia hormonal y la inmunoterapia son dos enfoques bastante recientes en el tratamiento del cáncer que surgen gracias al mayor conocimiento que tenemos de la biología del cáncer. El objetivo de la terapia hormonal o endocrina es “ahogar” al tumor al quitarle todos los estímulos de proliferación. La inmunoterapia está diseñada para estimular el propio sistema inmunológico del paciente y así destruir las células cancerosas. Los interferones e interleuquinas son importantes inmunoterapias que resultan eficaces en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer, aunque tienen efectos secundarios de moderados a graves.

Nuevas terapias contra el cáncer

En los últimos años los científicos además de comprender mejor la biología del cáncer han llegado a entender en profundidad los múltiples factores que están en la base del cáncer, la biología molecular de las células cancerosas, y los cambios que se dan dentro del entorno celular que favorecen el desarrollo de los tumores cancerosos, es lo que se conoce como tumorigénesis.

Estos nuevos conocimientos han permitido a los científicos desarrollar fármacos dirigidos específicamente contra los factores moleculares clave relacionados con el mal funcionamiento de las vías de transducción de señales asociadas con el cáncer, los denominados inhibidores de transducción de señales (ITS). La transducción de señales es como una vía vertical de transmisión bioquímica que conecta la membrana celular, en el exterior de la célula, con el núcleo celular, en su interior.

Los ITS inhiben las vías clave de transducción de las señales haciendo que las células cancerosas dejen de crecer y restableciendo el control biológico o celular sobre aquellos mecanismos que en el cáncer aparecen alterados. Los ITS pueden causar la muerte de las células cancerosas por diferentes mecanismos, como la inhibición del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (antiangiogénesis) o la inducción de la muerte programada de las células (apóptosis).

Este nuevo paradigma de tratamiento contra el cáncer se puede denominar “paradigma citostático” o “paradigma de transducción de señales”, y se resume así:

- El crecimiento y la división celular normales están muy controlados por unos estímulos de crecimiento que enlazan con unos receptores específicos de las células y los activan, iniciando así unas vías concretas de transducción de señales que, en última instancia, informan al núcleo celular lo que tiene que hacer (ya sea proliferar, producir y segregar otros factores de crecimiento, o sufrir apoptosis, esto es muerte celular).
- En el cáncer, los procesos normales que regulan los factores de crecimiento, los receptores y señalan las vías de transducción de señales se encuentran alterados..
- Se han diseñado fármacos específicos para bloquear los pasos moleculares clave de los procesos asociados al cáncer que tienen que ver con factores de crecimiento, receptores y vías de transducción de señales, consiguiendo así detener los efectos potenciadores del cáncer de estos procesos anormales.

Los nuevos agentes ITS tienen tres características sobre el mecanismo de actuación que los convierten en unos fármacos muy interesantes para el tratamiento del cáncer.

- Son más específicos para las células cancerosas que la terapia tradicional.
- Tienen menos efectos secundarios y éstos son menos graves que otros abordajes terapéuticos.
- Presentan una excelente eficacia en combinación con otras terapias.

La investigación sobre dianas y terapias moleculares se puede clasificar en cinco estrategias generales que utilizan las vías clave de transducción de señales y las características biológicas de las células cancerosas:

- Inhibir la capacidad de la célula cancerosa para utilizar los tejidos circundantes en su crecimiento (es decir, inhibir la formación de vasos o angiogénesis)
- Evitar que la célula cancerosa adquiera la capacidad de replicarse repetidamente (evitar la inmortalidad de la célula cancerosa)
- Influir en la célula cancerosa para que se vuelva a “normalizar”, o que asuma un estado más fisiológico.
- Activar vías de apoptosis o autodestrucción de las células cancerosas.
- Estimular el sistema inmunológico del organismo para que destruya el cáncer.

El descubrimiento en los últimos años de los genes responsables de la proliferación celular (oncogenes) y de los genes responsables de los procesos celulares que reprimen la proliferación celular (genes supresores de tumores), han supuesto un importantísimo avance científico.

Los oncogenes codifican proteínas que sirven como estaciones repetidoras en estas vías de señales, y muchos de estos oncogenes son un tipo de enzima (quinasa) que activa otras moléculas añadiendo fósforo como sustrato energético (fosforilación).

Las quinasas funcionan “hacia arriba” (en el nivel de los receptores celulares en el exterior de la célula, en su membrana) y “hacia abajo” (dentro de la célula, en el citoplasma celular como parte de la vía de señalización intracelular). Conocer el impacto de las mutaciones genéticas en las vías de señalización intracelulares ya ha llevado al desarrollo de fármacos dirigidos a un tumor concreto, con modos de actuación únicos y específicos.

Mutaciones del oncogen RAS pueden llevar a una proliferación celular alterada. Las anomalías en la proteína RAS tienen efectos en varias vías de señalización, con diferentes resultados. El cáncer no es sólo el resultado de una proliferación descontrolada de células tumorales. Tras el crecimiento inicial apoyado por el entorno del tejido circundante, el tumor necesita conseguir su propio flujo de sangre que le lleve el oxígeno y los nutrientes necesarios para aumentar de tamaño.

La complejidad del cáncer sugiere que puede existir un considerable potencial para fármacos terapéuticos que tengan dianas múltiples. La inhibición de la angiogénesis y de la trasducción de señales de los oncogenes, son los enfoques más novedosos en el tratamiento del cáncer.

Existen interacciones a nivel molecular entre el tumor y su sistema vascular. En las células tumorales, las mutaciones de oncogenes supresores de tumores pueden darse hacia arriba (hacia el exterior de la célula) o hacia abajo (hacia el núcleo) en las vías de transducción de señales, dando como resultado la proliferación de las células tumorales. La sobreexpresión de uno o más oncogenes también puede dar como resultado que las células tumorales produzcan inductores de factores proangiogénicos que facilitan la producción de vasos sanguíneos para alimentar el tumor (por ejemplo, VEGF). En las células de los vasos sanguíneos, los factores de crecimiento VEGF/PDGF, sus receptores y las cascadas de señalización asociadas juegan un importante papel en la angiogénesis, mediante la activación de la producción de nuevos vasos.

Sorafenib: mecanismo de actuación

Sorafenib es el primer inhibidor oral de multiquinasas que tiene como diana las quinasas existentes tanto en las células tumorales como en la vasculatura que las nutre (vasos sanguíneos del tumor).

Sorafenib (el principio activo de **Nexavar®**), actúa a dos niveles para interrumpir la progresión del carcinoma renal avanzado. Por una parte opera como un inhibidor de RAF, bloqueando de esta forma la cascada de señalización que involucra la familia de las MAP-quinasas, mientras que por la otra, actúa inhibiendo a la familia de receptores VEGFR y PDGFR, cuya acción promueve la proliferación vascular, necesaria para la oxigenación y nutrición de las células tumorales.

Nexavar® ataca al tumor de forma precisa deteniendo el crecimiento del mismo mediante la interrupción de las señales de crecimiento y del suministro de sangre al tumor. Estos tratamientos citostáticos suelen tener menos efectos secundarios de consideración que los más antiguos medicamentos citotóxicos. Gracias a ello, la mayoría de los pacientes los tolera mejor pudiéndose por tanto administrar durante un periodo de tiempo más prolongado.

La aprobación de **Nexavar®** por parte de la EMEA se ha basado fundamentalmente en los datos de un gran ensayo Fase III, aleatorizado y controlado con placebo realizado en pacientes con carcinoma avanzado de células renales. En este trabajo se observó que la supervivencia libre de progresión (tiempo que un paciente vive en ausencia de crecimiento tumoral) se duplicaba con la administración de **Nexavar®** en comparación con placebo, presentando una mediana de seis meses con **Nexavar®** frente a tres meses con placebo ($p < 0.000001$). Todos los subgrupos de pacientes analizados, incluyendo aquellos que no habían recibido anteriormente terapia convencional con fármacos biológicos (tales como interleuquina 2 o interferón alfa), se beneficiaron de esta nueva terapia.

En Abril de 2005, Bayer HealthCare y Onyx examinaron el significado clínico y estadístico de estos análisis con los investigadores principales, un comité independiente de supervisión de datos y autoridades regulatorias y decidieron que no sería ético continuar el estudio con un grupo tratado con placebo. Las compañías recomendaron inmediatamente que se les suministrara **Nexavar®** a todos los pacientes participantes en el estudio. En paralelo se realizó un análisis intermedio de supervivencia global. La mediana de supervivencia global para los pacientes tratados con placebo fue 14,7 meses, mientras que la mediana de supervivencia global para **Nexavar®** todavía no había sido alcanzada.

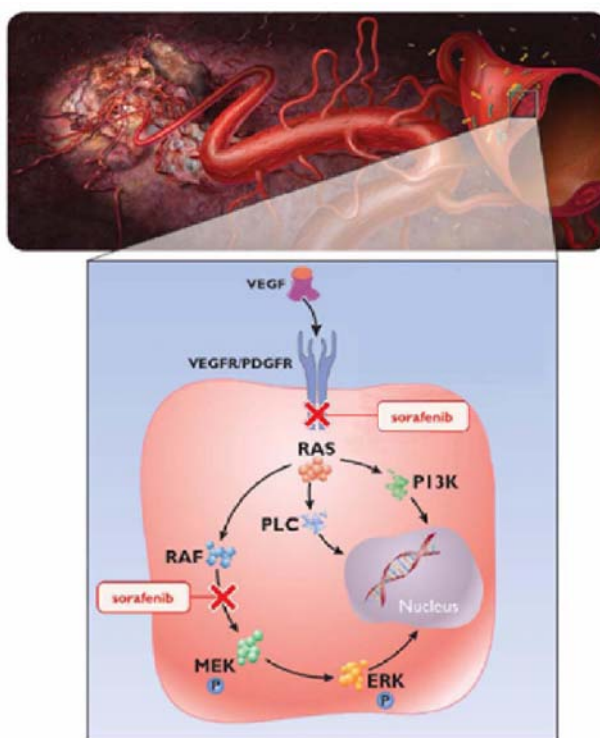
En ASCO 2006, se presentó un posterior análisis intermedio de supervivencia global, basado en 367 muertes, una vez que el 48% de los pacientes del grupo placebo (N=217) había sido cruzado a tratamiento con **Nexavar®**. La mediana de supervivencia global en este análisis fue superior para el grupo de pacientes tratados con **Nexavar®** frente al grupo placebo ($p = 0,015$, HR 0,77). Aunque estos datos no alcanzaron el resultado pre-definido necesario para detener prematuramente el análisis de supervivencia global, sí sugieren una tendencia favorable de supervivencia para aquellos pacientes que recibieron **Nexavar®**. El

análisis final de supervivencia global está planeado para cuando se observen 540 eventos, de acuerdo con el plan estadístico inicial del estudio.

Nexavar® ha sido estudiado en más de 20 tipos de tumores y en más de 8.000 pacientes incluidos en estudios clínicos. Actualmente se encuentra en evaluación en estudios Fase III para el tratamiento del carcinoma hepatocelular avanzado (cáncer de hígado) y el melanoma metastásico (cáncer de piel). El reclutamiento en ambos estudios ya ha sido completado. Además, se ha iniciado en febrero de 2006 un estudio Fase III en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, en primera línea. Al margen de los estudios que están realizando las compañías que desarrollan este fármaco, las agencias gubernamentales, grupos cooperativos e investigadores están llevando a cabo estudios por su cuenta con el fármaco.

La división oncológica de Bayer HealthCare está trabajando en una innovadora línea para tratar el cáncer en sus fases iniciales, centrándose en el desarrollo de pequeñas moléculas y de terapias dirigidas.

Sorafenib (**Nexavar®**) de Bayer HealthCare ha recibido la aprobación de la FDA norteamericana en diciembre de 2005 para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales (CCR) avanzado. Asimismo ha sido aprobado en la Unión Europea en julio de 2006.



Tratamientos dirigidos contra células endoteliales en CCR

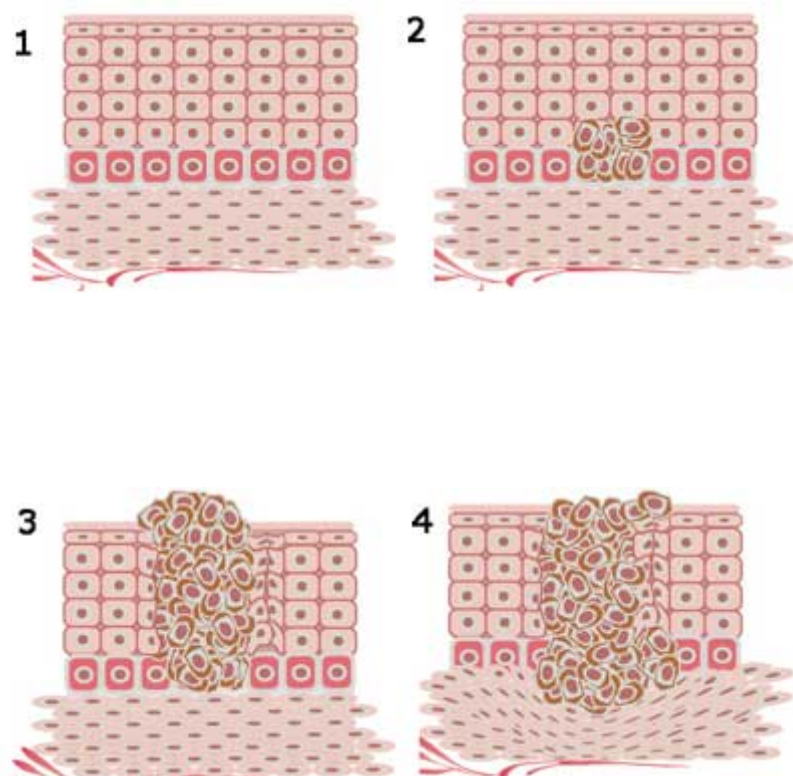
OTRAS INDICACIONES NEXAVAR EN INVESTIGACIÓN

Nexavar® (Sorafenib) para el carcinoma de células renales está siendo objeto de estudio en nuevas indicaciones entre las que destacan tres: melanoma, carcinoma hepatocelular y cáncer de pulmón de células no pequeñas (no microcítico).

- **MELANOMA**

Es el más grave de los cánceres de piel, se caracteriza por un crecimiento descontrolado de células pigmentarias (melanocitos) que dan color a la piel. El melanoma se desarrolla normalmente en la piel (melanoma cutáneo) pero también puede producirse en: ojos, melanoma ocular o intraocular; en la membrana que recubre el cerebro y en la espinal dorsal, el tracto digestivo, los nódulos linfáticos y en aquellas áreas donde se encuentren melanocitos.

La mayoría de los melanomas, más del 70%, comienzan en o cerca de lunares ya existentes. Algunas “manchas de nacimiento” pueden también desarrollar melanoma.



Imágenes AECC

Claves estadísticas:

- El cáncer de piel (carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma maligno) es el cáncer más común y supone el 50% de todos los cánceres.
- En algunas partes del mundo, especialmente en los países del Este, el melanoma se está haciendo más común cada año. También en otras zonas, por ejemplo EEUU, el índice de muertes por melanoma ha aumentado un 50 por ciento en los últimos 30 años.
- El melanoma representa sólo el 4% de los casos de cáncer de piel pero es el responsable de la mayoría de las muertes producidas por cáncer de piel.
- Se estima que durante este año 2006, se diagnosticarán en Estados Unidos 62.000 nuevos casos de melanoma y de ellos 8.000 morirán.
- La estadísticas más recientes (de 2002) muestran que unas 160.000 personas fueron diagnosticadas de melanoma y más de 40.000 murieron por esta enfermedad.
- Alrededor del 5% de los pacientes con melanoma desarrollarán un segundo melanoma en su vida, mientras que otros desarrollarán metástasis.
- Se ha observado un incremento en la incidencia del melanoma en todo el mundo, atribuible, principalmente, al aumento en la exposición al sol.
- Se estima que en 2010 el melanoma afectará a una de cada 50 personas.

Factores de riesgo y síntomas

Los factores de riesgo para desarrollar melanoma son los siguientes, el lunar atípico o displásico, tener la piel clara, tener pecas, el sistema inmune debilitado, un exceso de exposición al sol, edad avanzada (aunque está menos relacionado con la edad que otros cánceres es más común entre gente mayor), antecedentes familiares. También se ha visto que éste se produce con más frecuencia entre hombres que entre mujeres.

Frecuentemente el primer signo de melanoma es un cambio en el tamaño, forma, tacto o color de una lunar existente, la mayoría de los melanomas tiene áreas negras o negro-azuladas, el melanoma puede aparecer también como un lunar nuevo negro, anormal o de "aspecto feo".

Tratamiento

El melanoma puede tratarse de forma satisfactoria si es detectado en un estadio temprano, de no ser así, puede extenderse a otras partes del cuerpo (metástasis) y resultar mortal. En función de la edad y el estado general del paciente así como la fase en la que se encuentre la enfermedad se aplicará un tratamiento u otro. El tratamiento de primera línea en cualquier estadio de la enfermedad es la cirugía, en fases avanzadas le sigue la quimioterapia, radiación o inmunoterapia (interferon e interleuquinas).

El melanoma que se ha extendido a otras partes del cuerpo, mediante metástasis, rara vez es tratado con las terapias habituales. Una vez avanzada la enfermedad solo el 18% en estadio IV y el 48% en estadio III continúan con vida cinco años después de haber sido diagnosticados.

- **HEPATOCARCINOMA:**

El Hepatocarcinoma (CHC) también conocido como tumor primario de hígado, es la forma más común de cáncer de hígado y el responsable del 90% de los tumores malignos primarios de hígado que se presentan en adultos. El pronóstico de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad es malo ya que normalmente los síntomas no aparecen hasta un estado avanzado de la enfermedad.

Datos estadísticos

- El cáncer de hígado es el quinto más común en el mundo, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 9%.
- El cáncer de hígado afecta principalmente a los hombres, unas tres veces más que las mujeres.
- En 2002 aproximadamente se registraron 626.000 casos (53.600 en Europa) de CHC y más de 600.000 personas murieron por la enfermedad
- Esta enfermedad presenta una mayor prevalencia en el Este y Sureste asiático y África Central (de los 626.000 casos en todo el mundo, aproximadamente 410.000 se registraron en el Sureste asiático con 346.000 casos en China y 40.000 en Japón)
- Presenta una menor prevalencia en el Norte de Europa, América Central y el Centro y Sur de Asia.
- En 2005 las muertes anuales en el mundo por cáncer de hígado aumentaron a más de 660.000.

Factores de riesgo y síntomas

Los factores de riesgo más frecuentes en el hepatocarcinoma son la infección crónica por virus de Hepatitis B o C, la cirrosis, la existencia de antecedentes familiares de enfermedades del hígado, la exposición prolongada a aflatoxinas, el consumo de tabaco, el uso prolongado de esteroides anabolizantes y, en algunas partes del mundo, el consumo de agua contaminada con arsénico.

Entre los síntomas más destacables podríamos resaltar la pérdida de peso sin razón aparente, la pérdida de apetito, el hecho de sentirse muy lleno después de una comida frugal, hinchazón en la zona estomacal, dolor continuado en el estómago, color amarillento-verdoso en la piel y ojos (ictericia) y al empeorar la cirrosis o la hepatitis.

Tratamiento

Como en otros muchos casos, las opciones de tratamiento del CHC dependen de la fase y la malignidad de la enfermedad y de la funcionalidad orgánica subyacente, que es determinante si co-existe con una cirrosis, así como el estado general del paciente. La cirugía es la primera opción en el tratamiento, si el cáncer se detecta en un estadio temprano y el resto del hígado está sano, la cirugía con o sin trasplante puede ser determinante en la curación. En cualquier caso, solo al 15 por ciento de los pacientes se les practica la resección quirúrgica.

Cuatro son los tratamientos habituales en el tratamiento del cáncer de hígado:

- La cirugía, que incluye criocirugía que congela y destruye el tejido anormal, hepatectomía parcial o extirpación de la parte de hígado afectada, hepatectomía total y trasplante de hígado, ablación por radiofrecuencia (una forma de producir necrosis tumoral mediante la aplicación de calor).
- Radioterapia
- Quimioterapia sistémica, quimioembolismo (tratamiento que libera una sustancia quimioterápica directamente en el área del hígado en la que se localiza el cáncer)
- Alcoholización, inyección de etanol que se administra directamente en el tumor para matar las células cancerígenas.

• **CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS**

El cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico (NSCLC, en sus siglas en inglés) es una enfermedad en la que las células malignas invaden los tejidos del pulmón, se caracteriza también por las diferentes maneras de presentarse que hacen que crezca y se desarrolle de maneras diferentes. Encontramos pues el carcinoma escamoso o epidermoide, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. El NSCLC supone el 85 por ciento de todos los cánceres de pulmón diagnosticados.

Datos estadísticos

- El cáncer de pulmón es la causa principal de muerte entre hombres y mujeres en el mundo. Fallecen más pacientes de cáncer de pulmón que de cáncer de mama, próstata y colon combinados.
- Cada año, en todo el mundo, son diagnosticadas 1,4 millones de personas de cáncer de pulmón.
- Concretamente en nuestro país se diagnostican, cada año, 10.000 nuevos casos de cáncer de pulmón (1.000 en mujeres y 9.000 en hombres).
- A pesar del gran número de personas a las que se les diagnostica esta enfermedad en Estados Unidos, solo hay 330.000 supervivientes de larga duración.
- Cerca del 60 por ciento de norteamericanos diagnosticados con cáncer de pulmón mueren antes del año de su diagnóstico y el 75 por ciento muere en los dos primeros años. Estas tasas de supervivencia no han mejorado en los últimos 10 años.
- La edad media de los norteamericanos a los que se les diagnostica cáncer de pulmón es 70 años.

Factores de riesgo y síntomas

A la hora de desarrollar un cáncer de pulmón de células no pequeñas pueden señalarse como factores de riesgo el ser fumador que es, con gran diferencia, el mayor factor de riesgo para este tipo de cáncer, y se presenta en el 87% de los cánceres de pulmón, la exposición al amianto o al radón, de hecho hay una serie de agentes que causan cáncer en el lugar de trabajo por ser minerales radioactivos como el uranio, el arsénico, berilio, cloruro de vinilo, cromatos de níquel, productos del carbón y gas mostaza o carburantes como la gasolina, la exposición de los pulmones a radiación, las infecciones recurrentes (la tuberculosis y algunos tipos de neumonía a menudo dejan cicatrices en el pulmón, que pueden aumentar el riesgo de desarrollar adenocarcinoma), la existencia de antecedentes personales o familiares de cáncer de pulmón, la dieta (algunos informes muestran que una dieta pobre en frutas y

verduras puede aumentar las oportunidades, de los pacientes fumadores, de padecer cáncer de pulmón) y la contaminación.

En cuanto a los síntomas más comunes de NSCLC incluyen tos que no desaparece, dolor en el pecho que, a menudo se agrava al respirar profundamente, toser y reír, ronquera, pérdida de peso y de apetito, presencia de sangre o coloración rojiza de los esputos, dificultad respiratoria ó infecciones recurrentes como neumonía y bronquitis.

Tratamiento

Al ser diagnosticados los pacientes entran en 3 categorías de tratamiento, dependiendo del estadio de la enfermedad, NSCLC que puede ser tratado con cirugía, el que se ha extendido al tejido adyacente o a los nódulos linfáticos y por último aquél que se ha extendido a otras partes del cuerpo o a otro lóbulo de los pulmones.

Se aplican 5 tipos diferentes de tratamientos habituales: cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia con láser y terapias diana para el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Igualmente, se están empleando nuevos tratamientos actualmente en evaluación mediante ensayos clínicos: la terapia fotodinámica, quimioprevención, terapia biológica y nuevas terapias diana, solas o en combinación con quimioterapia así como con otras terapias diana.

BAYER ONCOLOGÍA

La División Oncológica de Bayer HealthCare nace en los años 90 con la clara vocación de dar solución a una de las lacras de salud de nuestro tiempo: el cáncer. Su objetivo es desarrollar y ofrecer terapias innovadoras para tratar a los pacientes que padecen esta enfermedad. Estos años de investigaciones han llevado al descubrimiento de diversas terapias, que atacan a los tumores utilizando diferentes estrategias: desde interrumpir las señales de las células y la angiogénesis (formación de vasos), hasta las que alteran el ciclo celular del tumor y consiguen la muerte celular.

La innovación y la colaboración con científicos de todo el mundo han permitido a Bayer HealthCare seguir descubriendo nuevos tratamientos con el objetivo primordial de mejorar la salud – y la calidad de vida – de los pacientes oncológicos de todo el mundo prestando especial atención a cómo funcionan las células tumorales, lo que permite desarrollar terapias dirigidas.

Bayer HealthCare está trabajando en una innovadora línea de prometedores descubrimientos para tratar el cáncer en sus fases iniciales. Como parte de su compromiso con la oncología, Bayer HealthCare está centrada en el desarrollo de pequeñas moléculas y de terapias dirigidas. Su programa de moléculas pequeñas se enfoca en desarrollar fármacos que inhiban la actividad de las quinasas, enzimas muy importantes para la estimulación del crecimiento del tumor canceroso.

Bayer HealthCare está analizando el perfil de actividad de los nuevos inhibidores de quinasas, por lo que además de la investigación de la angiogénesis, también trabaja para descubrir terapias que interrumpan la proliferación tumoral mediante la inhibición de dianas, permitiendo así la regresión y/o estabilización de las células tumorales.

Bayer Oncología colabora desde 1994 con miembros de la comunidad oncológica para mejorar los resultados de su labor investigadora, en esta línea existe un acuerdo de colaboración con el programa de Evaluación de las Terapias contra el Cáncer, del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (NCI), así como con grupos cooperativos, centros de investigación, asociaciones, grupos de defensa de enfermos y personal sanitario de todo el mundo para mejorar la atención a los enfermos de cáncer de riñón, de melanoma, de carcinoma hepatocelular, de cáncer de pulmón y de otros tipos de cáncer.

Bayer HealthCare colabora con Schering-Plough, Johnson & Johnson y Onyx Pharmaceuticals en los Estados Unidos y en parte de Europa para poder así ampliar globalmente su presencia oncológica. Esta colaboración permite aumentar la cobertura y en última instancia el número de personas que pueden acceder a sus terapias en todo el mundo.

FASE I		
BAY 9352	57-	Inhibidor de angiogénesis
BAY 4506	73-	Inhibidor de trasducción de señales de doble acción
PRE-CLINICO		
BAY 3000	80-	Inhibidor de ciclo celular
BAY 5378	77-	Inductor de apoptosis
BAY 9629	72-	Inhibidor de angiogénesis
BAY 1557	81-	Inhibidor de receptor dual de quinasa

En el área de pacientes y profesionales sanitarios están en marcha varios programas:

- **ARCCS (Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib, o Carcinoma de célula renal avanzado Sorafenib)**
Un protocolo de tratamiento para ofrecer a pacientes de CCR el tratamiento que necesitan antes de la aprobación del fármaco.
- **REACH™ (Resources for Expert Assistance and Care Helpline, o Recursos para la asistencia especializada y Teléfono de ayuda)**
Ofrece información y ayuda sobre el reembolso, servicios al paciente e información clínica a pacientes y profesionales sanitarios de EE UU.
- **NPP (Named Patient Profile, o Perfil de pacientes individualizados, o Uso Compasivo)**
Programa que suministra Nexavar a pacientes de CCR avanzado de todo el mundo que cumplan unos determinados requisitos (antes de la aprobación del fármaco en el país donde resida el paciente).
- **Teléfono de Información Clínica**
Los médicos pueden llamar a este teléfono para recibir información actualizada que les permita tomar decisiones fundamentadas sobre sus pacientes.

Durante 2006 Bayer Oncología ha conseguido la aprobación de Sorafenib comprimidos en la Unión Europea y en breve confía poder adoptar una decisión sobre la Fase II del novedoso inhibidor de angiogénesis BAY 57-9352. También iniciará los estudios de asociaciones terapéuticas de BAY 57-9352, Adoptará una decisión sobre la Fase II del inhibidor de quinasa de doble acción BAY 73-4506 y diversas moléculas, ahora en investigación preclínica, iniciarán los estudios Fase I.

BIBLIOGRAFÍA COMPLEMENTARIA

1. Ahmad T, Eisen T. Kinase inhibition with BAY 43-9006 in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(suppl):6388s-6392s.
2. Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: A strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6771-6790
3. Belenchia R, Broggi M, Georgelos K, et al. Baseline phosphorylated ERK levels in renal cell carcinoma patients from a Phase II study of BAY 43-9006. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4(12):1436-41
4. Bollag G, Freeman S, Lyons JF, Post LE. Raf pathway inhibitors in oncology. *Curr Opin Invest Drugs* 2003;4 (12):1436-1441.
5. DeGrendele H. Activity of the Raf kinase inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced solid tumors. *Clin Colorectal Cancer* 2003;3(1):16-18.
6. Mross K, Steinbild S, Baas F, et al. Drug-drug interaction pharmacokinetic study with the Raf kinase inhibitor (RKI) BAY 43-9006 administered with irinotecan (CPT-11) in patients with solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41(12):618-619.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Adenocarcinoma: cáncer que se origina en el epitelio glandular.

Anemia: disminución del número de glóbulos rojos.

Angiogénesis: formación de nuevos vasos sanguíneos.

Anti-angiogénesis: inhibición del crecimiento de nuevos vasos sanguíneos.

Anticuerpo monoclonal: anticuerpo terapéutico que reconoce específicamente un tipo de antígeno.

Autofosforilación: proceso en el que una enzima se fosforila a sí misma antes de fosforilar otro compuesto.

Autosoma: cromosoma que no es ni el X ni el Y y, por lo tanto, no está ligado al sexo.

CI50: concentración de un fármaco necesaria para lograr una inhibición del 50% en la actividad de la enzima analizada.

Cáncer primario: las células cancerosas proceden y residen en el órgano de origen (por ejemplo, células de cáncer de riñón localizadas en el riñón); contrasta con el cáncer secundario, que es el tumor canceroso que ha producido metástasis en un lugar distinto al órgano de origen (por ejemplo, células de cáncer de riñón en el pulmón).

Caquexia: debilidad general y desnutrición.

Célula endotelial: tipo clave de célula que forma el recubrimiento de los vasos sanguíneos y linfáticos. Es una célula activa que juega un papel en la formación de nuevos vasos sanguíneos.

Célula T: tipo de leucocito que participa en muchos aspectos de la inmunidad.

Cinasa o quinasa: enzima que transfiere grupos de fosfato de una molécula donante (ATP) a otra molécula, que entonces se activa.

Citoplasma: sustancia acuosa contenida dentro de la membrana celular en la que están suspendidas las estructuras de la célula.

Citoquina: proteína soluble, tipo hormona, producida por varios tipos de células (por ejemplo, linfocitos, monocitos, fibroblastos, macrófagos, queratinocitos) que actúa como mensajera entre células; las citoquinas controlan el crecimiento y la diferenciación de las células, y regulan las respuestas inmunológica e inflamatoria.

Citotóxico: tóxico para las células.

Córtex: parte externa de un órgano.

Dominio: segmento molecular que tiene funciones físicas o funcionales diferenciadas.

Enfermedad autosómica dominante: un único gen anormal en uno de los cromosomas autosómicos (por ejemplo, uno de los primeros 22 cromosomas "no sexuales") de cualquiera de los dos progenitores puede causar la enfermedad.

Enzima: tipo especial de proteína que tiene una función catalítica; se une y modifica con otra molécula para generar un nuevo producto.

ERK: quinasa extracelular regulada por señales, que fosforila y activa varias proteínas, incluidos los factores de transcripción. Existen dos formas: ERK1 y ERK2.

Estatus de Evolución (EE) (Performance Status, o PS) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG): criterios utilizados por médicos e investigadores para evaluar cómo evoluciona la enfermedad de un paciente, cómo afecta la enfermedad a la vida diaria del paciente, y sirve para decidir el tratamiento y pronóstico. La escala va del 0 (plenamente activo, capaz de realizar las mismas actividades que antes de la enfermedad) hasta 5 (fallecimiento).

Estatus de evolución de Karnofsky: un método extendido de medir la capacidad de los pacientes de cáncer para realizar actividades diarias. Va del 0 al 100, a más alta puntuación más normal es la actividad diaria del paciente. Se puede utilizar para decidir el pronóstico de un paciente, para medir los cambios en la capacidad del paciente para funcionar, o para decidir si un paciente puede incluirse en un ensayo clínico.

Factor alfa inducido de hipoxia (HIF α – Hypoxia Inducible Factor alpha): factor de transcripción que regula varios genes HIF que son importantes en el desarrollo del cáncer.

Factor de crecimiento: proteína que estimula la división y proliferación celular; producido por células normales durante el desarrollo embrionario, crecimiento de tejido y cicatrización de heridas; producida en grandes cantidades por las células tumorales.

Factor proangiogénico: factor de crecimiento u otra proteína capaz de estimular la angiogénesis.

Fascia de Gerota: capa de tejido conjuntivo que rodea el riñón y el tejido adiposo adyacente.

Fosforilación: proceso en el que se añade un grupo de fosfatos de alta energía a un sustrato, generalmente realizado por quinasas y que requiere ATP. El resultado es la activación del sustrato fosforilado.

Gen supresor del tumor: gen que codifica una proteína involucrada en la ordenación del crecimiento celular y que, desactivado, lleva a un crecimiento y proliferación celular desordenada.

Grado de Fuhrman: sistema que clasifica un tumor con una escala de 1 a 4, basándose en la apariencia y diferenciación de las células tumorales; a mayor grado, peor pronóstico.

Hematuria: presencia de sangre en orina.

Hipercalcemia: aumento de calcio en sangre.

Hipertensión: tensión arterial alta.

Hipodiploide: persona o célula con menos del número diploide normal de cromosomas.

Hipotensión: tensión arterial baja

Hipoxia: nivel de oxígeno por debajo de lo normal.

Hormona: producto de células vivas que circula en los fluidos corporales y produce un efecto específico en la actividad de las células distantes; especialmente, producto que ejerce un efecto estimulador de la actividad celular.

Isoforme: cualquiera de las dos o más proteínas funcionalmente similares que tienen una secuencia de aminoácidos parecida pero no idéntica.

Lactato deshidrogenasa: enzima que se encuentra en las células de muchos tejidos; se secreta en la sangre cuando las células están afectadas por enfermedades o lesiones, donde se mide en niveles superiores a los normales.

Médula: Porción central de un órgano, en distinción de la corteza.

MEK: Proteín quinasa activada por mitogenos, también conocida como MAPK quinasa (MAPKK); fosforila la ERK; existe en dos formas: MEK1 y MEK2.

Mialgia: dolor muscular.

Nefrectomía parcial: extirpación quirúrgica de una parte del riñón para conservar la mayor función renal posible.

Nefrectomía radical: extirpación quirúrgica del riñón completo, glándula adrenal, grasa perirrenal y fascia de Gerota, con o sin disección del nódulo linfático.

Nefrectomía: extirpación quirúrgica de un riñón.

Núcleo: cuerpo esférico dentro de la célula, que contiene el material genético de la misma.

Oncocitoma renal: neoplasma benigno de riñón que se parece a CCR pero está encapsulado y no es invasivo; la mayoría de pacientes manifiestan muy pocos síntomas del tumor.

Oncogen: gen que normalmente codifica las proteínas involucradas en el crecimiento y regulación celular, pero que, si muta, puede producir crecimiento y progresión de cáncer.

Paliación: mejora de los síntomas de una enfermedad sin eliminar la causa o curar.

Parenquimal: relativo al tejido funcional de un órgano.

Péptido: dos o más aminoácidos (principales constituyentes de las proteínas) unidos químicamente; las proteínas están compuestas de múltiples péptidos.

Percutáneo: realizado a través de la piel.

Pirexia: fiebre.

Policitemia: aumento en el número de células sanguíneas.

Proteosoma: estructura celular que degrada las proteínas.

Prurito: picor fuerte en una piel clínicamente normal; puede ser debido a una enfermedad sistémica.

Quimioterapia a base de platino: quimioterapia con agentes basados en el platino, como cisplatino o carboplatino.

RAF: proteína que es miembro de la vía de transducción de señales RAF/MEK/ERK, una vía importante que controla la proliferación, diferenciación y muerte de las células; entre los tipos de RAF están CRAF (RAF-1), ARAF y BRAF; puede estar alterado en el cáncer.

Síndrome mano-pie: insensibilidad y enrojecimiento palmar (en la palma de la mano) y plantar (en la planta del pie) (considerándose de grado 1), si presenta dolor se considera grado 2; y posible formación de ampollas y pérdida de piel que interfiere con la actividad diaria (clasificándose como de grado 3).

Síndrome de derrame capilar: extravasación (escape) de líquido y de proteínas del plasma de los capilares a los tejidos.

Terapia adyuvante: tratamiento administrado tras la terapia primaria (normalmente quirúrgica) del cáncer para aumentar las probabilidades de curación.

Tomografía Axial Computerizada (TAC): un procedimiento de rayos-X en el que las imágenes se toman de diferentes ángulos o planos, y se integran por ordenador para crear imágenes detalladas de secciones transversales de órganos.

Transcripción: proceso en el que el código genético de la cadena de ADN se utiliza como plantilla para la formación de ARN mensajero (mARN) que después se traduce al citoplasma para formar una proteína.

Transducción de señal: proceso que convierte una señal celular (por ejemplo, de un receptor unido a un ligando) en una actividad celular (por ejemplo, la proliferación celular).

Trombocitopenia: disminución de plaquetas de la sangre.

Xenoinjerto: injerto transferido de un animal de una especie a uno de otra especie.

Para más información:

Juan Blanco/Raquel Hernández
Comunicación Bayer HealthCare
Tfno.: 91-391.58.10
www.prensabayer.com

Isabel López Iglesias/Amaya Vergara
C de Comunicación
Tfno.: 91-319.90.01