



Investigación clínica y bioética

Uso de tratamientos contra diana en Oncología y su impacto en el diseño de estudios clínicos: los receptores del factor de crecimiento epidérmico 1 y 2 como paradigma

The use of targeted therapies in Oncology and their impact in the design of clinical trials: Epidermal growth factor receptors 1 and 2 as a paradigm

Alba Dalmases^{a,b}, Federico Rojo^{b,c}, Ana Rovira^{a,b} y Joan Albanell^{a,b,d,*}

^a Departamento de Oncología Médica, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Programa de Investigación en Cáncer, Instituto de Investigación del Hospital del Mar (IMIM), Barcelona, España

^c Departamento de Patología, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^d Departament de Ciències Experimentals i de la Salut, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de marzo de 2013

Aceptado el 11 de abril de 2013

On-line el 27 de junio de 2013

Tratamientos dirigidos: una nueva generación de fármacos contra el cáncer

Aunque la quimioterapia citotóxica tradicional sigue siendo el procedimiento de elección, los tratamientos dirigidos forman ya parte del proceso terapéutico de muchos tumores (<http://www.centerwatch.com/drug-information/fda-approvals/>). Los tratamientos dirigidos están diseñados para el bloqueo específico de la proliferación de las células tumorales, al interferir con moléculas determinadas que son relevantes en el cáncer y que, a pesar de poder estar presentes en los tejidos normales, a menudo están mutadas o sobreexpresadas en los tumores.

Estos tratamientos han supuesto un cambio de paradigma en el desarrollo de los nuevos fármacos para tratar el cáncer: la selección del tipo de tratamiento para los pacientes, el diseño de los ensayos clínicos, y la evaluación de los resultados y coste del tratamiento. El coste de estos nuevos procedimientos es muy elevado, y se requieren nuevos enfoques de la experimentación clínica para determinar su dosificación óptima, el grado de adhesión a los regímenes de tratamiento por parte de los pacientes, y también para medir su eficacia. Básicamente, la implementación clínica de estos tratamientos requiere un desarrollo de biomarcadores predictivos consistentes, identificar nuevas variables de respuesta que reflejen el grado de beneficio clínico, un diseño de ensayos

clínicos eficiente que permita determinar el beneficio real de un tratamiento en un tiempo prudencial, y también comprender y gestionar eficazmente la aparición, a menudo rápida, de resistencias.

Existen 2 tipos principales de tratamientos dirigidos con distintos mecanismos de acción y toxicidades: los anticuerpos monoclonales y las moléculas químicas pequeñas inhibitoras de actividad tirosina-cinasa. Estos agentes van ligados al concepto de medicina personalizada, conocida también como medicina individualizada o estratificada, que ofrece el potencial de optimizar el tratamiento de un paciente dado en base a la capacidad de predecir con precisión el pronóstico, la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al mismo. Este concepto está orientado a adaptar el tratamiento o tratamientos de una forma individualizada a cada paciente o cada tumor, en base a sus características moleculares¹.

Selección de tratamientos dirigidos en base a la composición genética del tumor de un paciente

Los tratamientos dirigidos han supuesto un avance importantísimo en la Oncología, aunque sabemos todavía muy poco sobre su funcionamiento. Debido a este hecho, y con el fin de mejorar la eficacia de estos tratamientos, las líneas prioritarias de investigación deben orientarse en primer lugar a la identificación de los grupos de pacientes con mayor probabilidad de éxito en su tratamiento, determinando los mecanismos moleculares que determinan resistencia primaria frente a estos agentes; y en segundo lugar, a tratar de comprender el motivo por el cual

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jalbanell@hospitaldelmar.cat (J. Albanell).

aqueellos tumores que inicialmente son sensibles al tratamiento acaban desarrollando una resistencia. Comprender el origen genético del cáncer ha facilitado el desarrollo de estos nuevos tratamientos dirigidos². Lo que se conoce como perfil mutacional de un tumor, se considera un indicador clave para seleccionar el tratamiento más adecuado para cada caso³, pero existen evidencias que sugieren que la detección de una mutación puede no ser suficiente para seleccionar un tratamiento, dado que sus efectos pueden ser diferentes dependiendo del contexto biológico de la célula tumoral. Un ejemplo reciente es el uso de vemurafenib (Zelboraf[®]), un inhibidor potente y eficaz de la mutación V600E BRAF, que ha demostrado actividad en el melanoma avanzado que presenta esta mutación, pero que resulta ineficaz contra la misma mutación en cáncer colorrectal (CCR).

Por otro lado, la expresión génica y el perfil mutacional de las células tumorales varían entre diferentes regiones de un tumor, y en los pacientes, los tumores evolucionan en el tiempo, a menudo en respuesta a una presión selectiva ejercida por el tratamiento⁴. Estas observaciones plantean cuestiones sobre la mejor manera de aplicar los tratamientos dirigidos: ¿es necesaria una biopsia cada vez que deba tomarse una decisión clínica?; ¿es realmente relevante una biopsia para la toma de decisiones clínicas dada la enorme heterogeneidad que probablemente existe en cada tumor? Además, conocemos que los tumores presentan activación aberrante no solo en una vía de señalización, sino en redes complejas de señalización, lo que nos plantea la cuestión de si debemos aplicar combinaciones de agentes, y, en caso afirmativo, en qué dosis y en qué secuencia, y dirigida frente a qué nodos de la red.

Las vías de señalización de la familia de receptores del *human epidermal growth factor receptor* (HER, «receptor del factor de crecimiento epidérmico humano») tienen una activación aberrante en tumores y muchos de sus componentes son dianas para tratamientos dirigidos⁵. En este artículo nos centraremos en 2 tratamientos autorizados que tienen como diana HER2 o el *epidermal growth factor receptor* (EGFR, «receptor del factor de crecimiento epidérmico»): trastuzumab y cetuximab, comentando las perspectivas históricas y actuales de ambos fármacos. En ambos casos se dispone de biomarcadores validados consistentes que permiten identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de estos tratamientos.

Tratamientos dirigidos contra la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano

Los receptores de factores de crecimiento de la familia HER son 4 receptores de membrana con actividad tirosina-cinasa: el EGFR, o HER1, y sus homólogos HER2, HER3 y HER4. Todos están constituidos por un dominio extracelular de unión al ligando, un segmento transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosina-cinasa, y regulan la proliferación celular, la supervivencia, la angiogénesis y la invasión. Los fármacos que actúan sobre la familia HER aprobados por la Agencia Gubernamental de Fármacos y Alimentos de EE. UU. (la *Food and Drug Administration* [FDA]) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) incluyen anticuerpos monoclonales específicos dirigidos contra el dominio extracelular de EGFR (cetuximab [Erbix[®]]; panitumumab [Vectibix[®]]) o HER2 (trastuzumab [Herceptin[®]]), y pequeñas moléculas químicas que inhiben la actividad tirosina-cinasa del dominio citoplasmático, específicos de EGFR (erlotinib [Tarceva[®]]; gefitinib [Iressa[®]]) o la de EGFR y HER2 simultáneamente (lapatinib [Tykerb[®]]). Trastuzumab ha sido el primer tratamiento dirigido implementado en la clínica, en cáncer. A continuación se describe el éxito en el desarrollo traslacional de trastuzumab y cetuximab, desde su generación hasta la aprobación de su aplicación clínica en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2+ y en pacientes con CCR, respectivamente. También se

describen aquellos factores moleculares de sensibilidad y resistencia primaria a estos tratamientos, y que son la base de lo que se denomina la medicina personalizada, orientada a seleccionar a aquellos pacientes que puedan beneficiarse de su uso, así como los avances en la comprensión de las resistencias adquiridas a estos fármacos, que son clave para el desarrollo racional posterior de tratamientos combinados destinados a revertir estas resistencias en la clínica.

Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano y trastuzumab (Herceptin[®])

El descubrimiento en una minoría de pacientes con cáncer de mama de la sobreexpresión de HER2 (alrededor de un 20% de las pacientes) y su correlación con un pronóstico adverso indujo a los investigadores a desarrollar agentes que actuaran sobre HER2 como diana terapéutica. Se generó un panel de anticuerpos monoclonales murinos dirigidos contra el dominio extracelular de HER2. El anticuerpo denominado 4D5 fue el que dio mejores resultados, y los trabajos demostraron que inhibía de forma marcada la proliferación *in vitro* de líneas celulares tumorales con alta expresión de HER2 (HER2+), mientras que las células con niveles normales de HER2 no se vieron afectadas. También potenciaba sinérgicamente el efecto de cisplatino e inhibía potentemente el crecimiento de xenoinjertos de cáncer de mama HER2+⁶. Por todo lo expuesto, el anticuerpo 4D5 se seleccionó para su desarrollo clínico y se humanizó para reducir su potencial de generar una respuesta inmunológica. El anticuerpo resultante se denominó trastuzumab y mantuvo las propiedades de 4D5. Los efectos de potenciación sinérgica de trastuzumab y quimioterapia en modelos de xenoinjertos de cáncer de mama⁷ condujeron al inicio de ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión/amplificación de HER2 (HER2+). En paralelo al desarrollo clínico se realizó un desarrollo de biomarcador predictivo para identificar aquellos cánceres de mama HER2+ basado en un test inmunohistoquímico (IHC), que se verificó posteriormente que era concordante con la amplificación del gen HER2 evaluada por técnicas de *fluorescence in situ hybridization* (FISH, «hibridación *in situ* fluorescente»). Trastuzumab fue aprobado en 1999 para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con HER2+ y, posteriormente, para fases iniciales de la enfermedad⁸.

Varios ensayos han sido comercializados y aprobados por las agencias reguladoras (FDA y EMA) para determinar el estado de HER2 en pacientes con cáncer de mama basados en técnicas de IHC (HercepTest[®], Dako; Pathway[®], Ventana Medical Systems), de FISH (FISH HER2 pharmDx[®], Dako; PathVysion[®], Abbott Molecular), de hibridación *in situ* cromogénica (SPoT-Light[®], Invitrogen), y de hibridación *in situ* con tinción de plata (Inform[®], Ventana Medical Systems).

Resistencia a trastuzumab

El mecanismo de acción de trastuzumab no se conoce completamente, y aunque se seleccionen adecuadamente las pacientes con alteración de HER2 mediante las pruebas antes discutidas, existe un porcentaje importante de casos que presenta una resistencia primaria a trastuzumab. Por otro lado, las pacientes con enfermedad metastásica que inicialmente responden a trastuzumab acaban progresando en un porcentaje importante (resistencia adquirida).

Se han identificado algunos de los marcadores de resistencia a trastuzumab: a) la interacción de HER2 con otros receptores de la familia HER, fundamentalmente EGFR y HER3; b) la dimerización de HER2 con otros receptores, como IGF1R o c-MET; c) el aumento de expresión de ligandos de la familia EGF; d) la activación constitutiva de vías de señalización como PI3K/AKT, secundaria a

mutaciones activadoras de PI3K o por inactivación de PTEN (pérdida, mutación o metilación del promotor); e) la amplificación/sobreexpresión de ciclina E; f) la reducción en la expresión de p27, o g) la presencia de formas truncadas del receptor, denominadas genéricamente como p95HER2, con capacidad tirosina-cinasa⁹.

Hasta la fecha, el análisis de estos mecanismos de resistencia ha sido casi en su totalidad a través de modelos de laboratorio y en pequeñas series de pacientes de forma retrospectiva. Un objetivo importante de este campo es determinar cuáles de los mecanismos descritos son clínicamente relevantes y es probable que la resistencia clínica sea multifactorial. La verdadera incidencia y el papel de cada uno de estos posibles mecanismos de resistencia a trastuzumab requieren el análisis de muestras secuenciales de tumor antes y después del tratamiento y la validación de ensayos reproducibles para el estudio de los biomarcadores de resistencia. La mayoría de estos ensayos están actualmente en proceso de validación. Por otra parte, la plena confirmación de la relevancia de los determinantes moleculares específicos de resistencia deberá realizarse sobre la base de una actuación terapéutica contra estos factores que resulte en un beneficio clínico significativo para los pacientes seleccionados.

Los pacientes HER2+ que progresan durante el tratamiento con trastuzumab no son necesariamente refractarios a otros agentes dirigidos contra HER2. El inhibidor tirosina-cinasa dual de EGFR/HER2, lapatinib, y un anticuerpo que pertenece a una nueva generación de fármacos denominados inhibidores de la dimerización del HER2¹⁰, pertuzumab, han sido aprobados para su uso en esta indicación. En este contexto, son de especial interés los resultados clínicos observados con un nuevo anticuerpo experimental dirigido contra HER2, T-DM1, que probablemente tenga indicación clínica en un futuro próximo en el tratamiento del cáncer de mama HER2+. T-DM1 es un conjugado del propio trastuzumab con el quimioterápico emtansina (DM1, derivado de maintasina; T-DM1), un inhibidor de polimerización de microtúbulos, que garantiza la liberación de DM1 en el interior de las células tumorales HER2+¹¹.

Receptor del factor de crecimiento epidérmico y cetuximab (Erbix[®]) y panitumumab (Vectibix[®])

La estrategia de inhibir EGFR con anticuerpos monoclonales ha demostrado eficacia clínica en pacientes con CCR¹². EGFR forma parte de la familia de receptores HER, está expresado en el 80% de los pacientes con CCR, y se ha asociado a mal pronóstico en esta enfermedad. Los anticuerpos monoclonales contra EGFR, cetuximab y panitumumab, se han aprobado para su uso en el tratamiento del CCR metastásico¹². Ambos se unen con alta afinidad al dominio extracelular de EGFR y evitan la unión del ligando por competencia, bloqueando así la vía de transducción de señales intracelulares dependientes de este receptor¹³.

El desarrollo preclínico de cetuximab se inició en 1982 a partir de la caracterización de 4 hibridomas que secretaban anticuerpos contra EGFR. Uno de ellos, moAb 225, que es el progenitor de cetuximab, demostró ser capaz de disminuir la proliferación de líneas celulares de CCR, escamoso de cabeza y cuello y de cáncer de próstata, modelos que expresan EGFR. Además, moAb 225 también disminuía la angiogénesis y las metástasis en modelos *in vivo*¹⁴, además de potenciar los efectos antitumorales de la quimioterapia y la radioterapia. La eficacia de cetuximab en modelos preclínicos promovió el inicio de ensayos clínicos en pacientes con tumores que expresaban EGFR.

Resistencia primaria a cetuximab

A pesar del notable avance que cetuximab supone en el tratamiento del CCR, un porcentaje notable de pacientes presentan resistencia primaria al fármaco. Se están realizando grandes

esfuerzos para determinar los factores moleculares de sensibilidad y resistencia primaria a cetuximab que permitan seleccionar los enfermos que puedan beneficiarse de su uso. Durante su desarrollo clínico inicial, en los ensayos fase II y III, se valoró si los niveles de expresión de EGFR determinaban algún papel en la capacidad de respuesta de los pacientes. En función de los niveles de expresión de EGFR mediante un estudio de IHC, los pacientes fueron seleccionados con el fin de enriquecer una población con alta expresión de EGFR. Con base en los resultados clínicos de estos ensayos, cetuximab fue aprobado por la FDA y EMA en CCR EGFR IHC positivo. En paralelo, el ensayo del test de IHC para la medida de EGFR (pharmDx[®] EGFR IHC, Dako) para seleccionar a los pacientes también fue autorizado por las autoridades sanitarias. Sin embargo, en estos ensayos clínicos iniciales no se pudieron detectar diferencias en las tasas de respuesta o de supervivencia entre los diferentes niveles de expresión de EGFR (1+, 2+ o 3+) de los tumores. Una cuestión sin resolver en los estudios iniciales fue la tasa de respuesta en los pacientes sin expresión detectable de EGFR, no incluidos para su tratamiento. Sin embargo, estudios retrospectivos independientes posteriores han demostrado que aquellos pacientes cuyos tumores se calificaron como EGFR negativos por IHC presentaban unas tasas de beneficio a cetuximab similares a los EGFR positivos¹⁵. Actualmente se considera que el test de EGFR por IHC no demuestra ningún valor predictivo, y por ello no se recomienda su uso para la selección de pacientes. Una pregunta que surge de forma inmediata es por qué las pruebas para la expresión de la molécula diana de un anticuerpo terapéutico no han podido predecir la eficacia del fármaco. Una posible explicación sería que la sensibilidad de la prueba no es suficiente y que la capacidad del fármaco de inhibir su diana es muy alta, de manera que el cetuximab es eficaz incluso cuando EGFR se expresa a niveles por debajo del límite de detección del ensayo de IHC. Otra posible explicación podría estar relacionada con la heterogeneidad de la expresión de EGFR en el tumor, de modo que la muestra sometida a la prueba de IHC no sería representativa del tumor del paciente en el momento del tratamiento, aunque sí es cierto que parece existir una buena concordancia de expresión de EGFR entre los tumores primarios y sus metástasis. Finalmente, la respuesta más plausible es que existirían características moleculares adicionales a la expresión de EGFR en los tumores con una mayor relevancia en la predicción de la respuesta a cetuximab que los propios niveles del receptor en la membrana de las células tumorales. En este sentido, el avance más relevante ha sido la observación de que la presencia de mutaciones en el gen de *KRAS* en el tumor se correlaciona con una resistencia primaria a cetuximab. Aproximadamente un 40% de los CCR presentan mutaciones en el gen de *KRAS* que activan de manera persistente la vía RAS-RAF-MEK-ERK, a pesar del bloqueo de EGFR por cetuximab¹⁶. Recientemente, estos resultados han sido confirmados en 2 grandes ensayos clínicos con pacientes con CCR metastásico en primera línea de tratamiento, que han demostrado que los pacientes con *KRAS* mutado no se benefician del tratamiento con cetuximab. En base a estos resultados, las recomendaciones actuales de la *American Society of Clinical Oncology* y de la *European Society of Medical Oncology* dictan que debe realizarse la determinación del estado mutacional de *KRAS* en los pacientes con CCR metastásico, previamente al tratamiento con un anticuerpo anti-EGFR. En la práctica clínica actual, ello se traduce en que la administración de cetuximab está indicada en aquellos pacientes con CCR metastásico con *KRAS* nativo o *wild-type*¹⁷, tal y como se recoge en las indicaciones de la EMA para el uso clínico de cetuximab. Otros mecanismos de resistencia primaria a cetuximab en estudio son la presencia de otras mutaciones activadoras de proteínas *downstream* de EGFR, como BRAF, que está presente en el 10% de los CCR, o de PI3K, en el 30% de casos, así como la pérdida de expresión del gen supresor *PTEN*. Por

otro lado, la sobreexpresión en el tumor de ligandos de EGFR (amfipregulina y epiregulina) también se ha implicado como mecanismo de resistencia al fármaco. Sin embargo, estos marcadores no están validados para usarse en clínica y se requerirán estudios para confirmar su valor.

Resistencia adquirida a cetuximab

Los pacientes con CCR *KRAS* nativo se conoce que inicialmente responden al tratamiento con cetuximab. Sin embargo, invariablemente, los tumores adquieren resistencia¹⁷. Los mecanismos de resistencia adquirida a cetuximab descritos en modelos preclínicos son escasos¹⁸. Uno de los estudios con modelos de xenoinjertos demostró un aumento en VEGF en los tumores resistentes a cetuximab, lo que sugirió que la combinación de cetuximab con un fármaco antiangiogénico podría revertir la resistencia adquirida al inhibidor de EGFR. Sin embargo, esta estrategia terapéutica no se ha demostrado eficaz en la práctica clínica, tal como lo demuestra un reciente ensayo clínico con resultados negativos¹⁹. Recientemente nuestro grupo ha identificado una nueva mutación en el dominio extracelular de EGFR (S492R) como factor de resistencia adquirida a cetuximab en el laboratorio, y que ha sido validado posteriormente en pacientes²⁰. El proyecto se diseñó sobre la generación *in vitro* en el laboratorio de un modelo de resistencia adquirida a cetuximab mediante un tratamiento crónico de células sensibles. Tras unos meses de exposición continuada a cetuximab, se obtuvo una línea celular que había adquirido, al igual que los tumores en los pacientes, una resistencia al tratamiento, que se reflejaba en una ausencia de efecto de cetuximab sobre la proliferación celular y la apoptosis, y de las vías intracelulares de señalización de EGFR de las células. Sin embargo, estas células resistentes seguían dependiendo de EGFR para su supervivencia, ya que mantenían la sensibilidad a inhibidores de tirosina-cinasa de EGFR y a panitumumab, el otro anticuerpo terapéutico contra EGFR. Un análisis de las mutaciones clásicas de resistencia a cetuximab no reveló ninguna alteración, aunque el estudio de secuenciación del gen completo de EGFR identificó una mutación en EGFR, la EGFRS492R, en las células resistentes, que no estaba en las sensibles. Mediante diferentes metodologías se demostró que cetuximab, a diferencia de panitumumab, no era capaz de unir al EGFR mutado. Se analizó la presencia de la mutación EGFRS492R en 10 pacientes que inicialmente habían respondido a cetuximab y que habían desarrollado resistencia, y se identificaron 2 casos cuyo tumor había adquirido la mutación EGFRS492R. En uno de ellos, se introdujo un esquema de tratamiento con panitumumab, que mostró respuesta. Esta evidencia es de un potencial impacto clínico, ya que no se recoge la recomendación de tratar a los pacientes con CCR que progresan a cetuximab con un segundo anticuerpo contra EGFR. En otros casos se observó que los tumores habían adquirido otras alteraciones genéticas, como mutaciones en *KRAS*, confirmando hallazgos reportados por otros estudios²¹. Este ejemplo de adquisición de resistencia por segundos sucesos mutacionales en el tumor justifica la importancia de rebiopsiar a los pacientes que progresan a tratamientos dirigidos.

Conclusiones

Para el desarrollo y aprobación del uso de los tratamientos dirigidos es necesario adecuar una metodología de investigación clínica a las necesidades de estos nuevos fármacos. Un aspecto crucial, especialmente en los ensayos fase III, es la forma en que deberían seleccionarse los pacientes y cuáles son de los que se espera que vayan a beneficiarse de un tratamiento dirigido²², mediante la caracterización adecuada de la diana molecular por un test específico. Debe tenerse en cuenta la heterogeneidad molecular, que puede determinar que estudios falsamente negativos o que pudieran ser de poca potencia y no detecten un

nuevo tratamiento verdaderamente eficaz, conduzcan al rechazo de un fármaco potencialmente útil²³. Estos nuevos tratamientos abren nuevos retos científicos, asistenciales y económicos para identificar la población diana y, también, sus vías de resistencia. Trastuzumab, cetuximab y también otros tratamientos dirigidos con eficacia clínica probada poseen mecanismos de resistencia primaria y adquirida propios, y, por tanto, la caracterización de estos mecanismos y de los marcadores que los identifiquen nos permitirá una mejor selección de los pacientes para las distintas opciones terapéuticas emergentes. Recientemente hemos publicado²⁰ una mutación en EGFR (S492R) como factor de resistencia adquirida a cetuximab, pero que permite la unión de panitumumab al receptor. Ejemplos como este resaltan la importancia de vincular el conocimiento adquirido con modelos de investigación básica a la investigación clínica. Es muy importante insistir en la idea de la necesidad de que los mecanismos de resistencia identificados en estudios preclínicos sean validados en muestras clínicas de pacientes. Asimismo, aquellos biomarcadores y combinaciones terapéuticas que se identifiquen durante el transcurso de los estudios traslacionales y muestren más posibilidades de tener una utilidad clínica real, es determinante que puedan ser estudiados en series de validación obtenidas en el contexto de ensayos clínicos, como las que dispone el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama, o, cuando sea factible, diseñar ensayos clínicos prospectivos para su validación. Por último, solo el conocimiento de la biología molecular y de las características de cada tumor puede llevar al desarrollo de tratamientos más efectivos y combinaciones de ellos para mejorar la supervivencia de los pacientes, pudiendo personalizar estas aproximaciones terapéuticas para cada paciente en la base del mecanismo oncogénico y de resistencia de cada tumor individual.

Información adicional

La sección Investigación clínica y bioética (ICB) es una iniciativa de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC) dirigida a todos aquellos profesionales interesados en la investigación clínica y la ética de la investigación. El objetivo del ICB es apoyar el adecuado desarrollo de la investigación clínica en España (www.se-fc.org/icbdigital).

Las siguientes instituciones colaboran de forma desinteresada en esta sección: Chiesi España, Grünenthal España, Gilead Sciences, Bayer HealthCare, PharmaMar, Roche Farma y AstraZeneca.

Financiación

Este trabajo ha sido apoyado en parte por subvenciones del FEDER ISCIII (PI12/00680; PI12/01552; RD12/0036/0051), y DIUE de la Generalitat de Catalunya (2009SGR321). Damos las gracias a Fundació Cellex (Barcelona) por una generosa donación al Servicio de Oncología Médica del Hospital del Mar. J.A. y F.R. son beneficiarios del programa de intensificación ISCIII/FEDER.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Schreiber SL, Shamji AF, Clemons PA, Hon C, Koehler AN, Munoz B, et al. Towards patient-based cancer therapeutics. *Nat Biotechnol.* 2010;28:904–6.
2. Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ. The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell.* 2012;148:409–20.
3. Garnett MJ, Edelman EJ, Heidorn SJ, Greenman CD, Dastur A, Lau KW, et al. Systematic identification of genomic markers of drug sensitivity in cancer cells. *Nature.* 2012;483:570–5.

4. Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, Digumarthy S, Turke AB, Fidias P, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med*. 2011;3:75ra26.
5. Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R, et al. ErbB receptors: From oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest*. 2007;117:2051–8.
6. Baselga J, Mendelsohn J. Receptor blockade with monoclonal antibodies as anti-cancer therapy. *Pharmacol Ther*. 1994;64:127–54.
7. Baselga J, Norton L, Albanell J, Kim YM, Mendelsohn J. Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res*. 1998;58:2825–31.
8. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:1673–84.
9. Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and breast cancer. *Cancer Res*. 2011;71:1515–9.
10. Franklin MC, Carey KD, Vajdos FF, Leahy DJ, de Vos AM, Sliwkowski MX, et al. Insights into ErbB signaling from the structure of the ErbB2-pertuzumab complex. *Cancer Cell*. 2004;5:317–28.
11. Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*. 2008;68:9280–90.
12. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408–17.
13. Gill GN, Kawamoto T, Cochet C, Le A, Sato JD, Masui H, et al. Monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies which are inhibitors of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor-stimulated tyrosine protein kinase activity. *J Biol Chem*. 1984;259:7755–60.
14. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, Kuniyasu H, Eve BY, Hicklin DJ, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res*. 1999;5:257–65.
15. Chung KY, Shia J, Kemeny NE, Shah M, Schwartz GK, Tse A, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*. 2005;23:1803–10.
16. Lievre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2008;26:374–9.
17. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1757–65.
18. Lu Y, Li X, Liang K, Luwor R, Siddik ZH, Mills GB, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) ubiquitination as a mechanism of acquired resistance escaping treatment by the anti-EGFR monoclonal antibody cetuximab. *Cancer Res*. 2007;67:8240–7.
19. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:563–72.
20. Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, Crespo M, Pairet S, Iglesias M, et al. Identification of a mutation in the extracellular domain of the epidermal growth factor receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer. *Nat Med*. 2012;18:221–3.
21. Misale S, Yaeger R, Hobor S, Scala E, Janakiraman M, Liska D, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Nature*. 2012;486:532–6.
22. Morabito A, di Maio M, de Maio E, Normann N, Perrone F. Methodology of clinical trials with new molecular-targeted agents: Where do we stand? *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 7:vii128–31.
23. Betensky RA, Louis DN, Cairncross JG. Influence of unrecognized molecular heterogeneity on randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2002;20:2495–9.