



NOVA ERA EN EL COMBAT CONTRA EL CÀNCER

EVOLUCIÓ I CÀNCER: PROGRÉS I TRACTAMENT DE TUMORS

ANA LLUCH HERNÁNDEZ, JOSÉ ALEJANDRO PÉREZ-FIDALGO I PALOMA MARTÍN MARTORELL

L'oncohematologia ha assistit en les últimes dècades a importants avenços en el tractament i supervivència. La toxicitat derivada de la quimioteràpia clàssica i la necessitat de millorar l'eficàcia i tolerància als tractaments han fet que es desencadene un allau d'activitat investigadora que constantment proporciona fruits. Gran part d'aquest esforç s'ha enfocat al desenvolupament de «teràpies diana» dirigides contra determinades alteracions funcionals, clau per a la supervivència de la cèl·lula tumoral. Així es pretén aconseguir major eficàcia en el tractament i que el pacient pague un menor cost en toxicitat. Avenços en altres disciplines de l'oncologia com l'epidemiologia, la cirurgia i la radioteràpia dirigida han contribuït així mateix a fer de l'oncologia una àrea en progrés constant. En definitiva, es comença a albirar un futur ple d'esperança per al pacient amb càncer, un futur, alhora, apassionant per al metge i l'investigador.

Paraules clau: teràpies dirigides, fàrmacs antidiana, inhibidors tirosina-cinasa, mecanismes de resistència, cribatge poblacional.

■ LA BALA MÀGICA

La teràpia contra el càncer ha experimentat importants avenços que s'han produït amb una celeritat inusitada. A començ del segle XXI, l'arsenal terapèutic disponible per al pacient malalt de càncer ha crescut considerablement comparat amb el de fa tan sols vint anys.

De fet, ha passat poc més d'un segle des que, el 1901, el premi Nobel alemany Paul Ehrlich va enunciar la coneguda teoria de la «bala màgica», en la qual es referia a les qualitats que hauria de posseir un bon fàrmac antibiòtic. Segons aquesta teoria, un tractament de quimioteràpia seria tant més eficaç com més s'assemblara a una bala màgica capaç d'identificar i atacar únicament l'objectiu per al qual s'administrava, mentre deixara indemne la resta de teixits sans de l'organisme, la qual cosa reduiria la seua toxicitat sense comprometre'n l'eficàcia.

La hipòtesi que Ehrlich formulava llavors feia referència als primers tractaments antimicrobians, com el compost 606, un derivat de l'arsènic contra la sífilis, desenvolupat per ell (Calvo, 2006).

«LA TERÀPIA CONTRA EL CÀNCER HA EXPERIMENTAT UN PROCÉS DE SELECCIÓ I DESENVOLUPAMENT DE NOUS FÀRMACS CADA VEGADA MÉS DIRIGITS A UN OBJECTIU CONCRET»

No obstant això, aquesta teoria podria aplicar-se a un altre tipus de tractaments. En concret, la teràpia contra el càncer ha experimentat un procés de selecció i desenvolupament de nous fàrmacs cada vegada més dirigits a un objectiu concret, buscant respectar al màxim la cèl·lula sana. Així doncs, allò que Ehrlich batejaria com «bales màgiques» es coneix avui en l'àmbit de l'oncologia com *teràpia dirigida* o *teràpia contra dianes moleculars*. De fet si fem la vista arrere, tots els avenços en els tractaments que s'han anat introduint des dels primers citostàtics sintetitzats en els anys seixanta han aportat respecte al tractament anterior o bé una major especificitat enfront del tumor, la qual cosa incrementava la seua eficàcia, o bé una menor agressivitat en teixits i òrgans sans, la qual cosa en reduïa la toxicitat.

En aquest sentit, l'arsenal terapèutic disponible fins fa quinze o vint anys es componia únicament dels citostàtics o citotòxics, que produeixen mort o arrest de la cèl·lula tumoral, comunament coneguts com *quimioteràpia* (encara que aquest terme és incorrecte perquè es

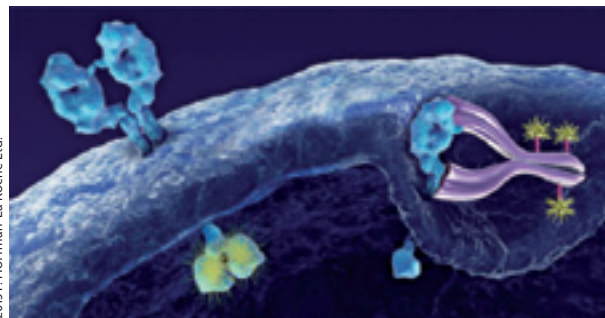
A l'esquerra, Tania Blanco. *Trichrome Blood*, 2010. Acrílic sobre taula, 65 cm de diàmetre.

considera quimioteràpia qualsevol tractament sistèmic). Els citostàtics o citotòxics constitueixen un grup de fàrmacs de diferents mecanismes d'acció que indueixen l'apoptosi o mort cel·lular mitjançant la interacció amb distints sistemes de la cèl·lula, en l'ADN o en el citosquelet. El principal desavantatge d'aquesta família de fàrmacs és l'escassa especificitat per a atacar exclusivament la cèl·lula tumoral, per la qual cosa el seu mecanisme d'acció necessàriament afecta cèl·lules sanes. No obstant això recentment s'han introduït noves teràpies dirigides contra un objectiu concret, una proteïna o un receptor de membrana ubicada en la cèl·lula tumoral, en una concepció molt semblant a la «bala màgica» d'Ehrlich. Les primeres teràpies antidiana introduïdes van ser anticossos monoclonals d'administració intravenosa, no obstant això en els últims anys hem assistit a un vertader impuls amb el desenvolupament d'una nova família de teràpies dirigides orals, anomenades inhibidors de petita molècula, entre els quals els més comuns són els inhibidors de tirosina-cinasa (Arora i Scholar, 2005).

■ L'ERA ACTUAL: ELS ATACS DIRIGITS

El ritme en el progrés dels tractaments sistèmics en els últims anys ha assolit un nivell vertaderament vertiginós que obliga els professionals d'aquesta malaltia a mantenir-se constantment en l'avantguarda d'aquests canvis. Així, el passat any assistírem a múltiples avenços tant en el camp de l'hematologia com de l'oncologia, presentats en els múltiples congressos internacionals d'aquestes disciplines.

Hem constatat que el manteniment amb quimioteràpia amb lenalidomida millora el temps a la recaiguda dels



2013 F. Hoffman-La Roche Ltd.

T-DM1, una teràpia combinada i dirigida que uneix l'alta eficàcia de la quimioteràpia DMI, amb l'especificitat del trastuzumab (T), una teràpia anti Her-2 dirigida, que actua únicament a nivell intracel·lular en la unitat tumoral.

«ENCARA QUE ELS TRACTAMENTS CANCERÍGENS SÓN CADA VEGADA MÉS DIRIGITS, LA BIOLOGIA TUMORAL DESENVOLUPA AMB EL TEMPS INEVITABLEMENT MECANISMES DE RESISTÈNCIA A AQUESTS»

dirigits contra dianes clau en el desenvolupament i supervivència de la cèl·lula tumoral. En el camp purament assistencial, s'obre un horitzó ple de nous reptes en el tractament del càncer. Ja en l'actualitat s'estan començant a assajar nous fàrmacs que podríem denominar híbrids entre la teràpia dirigida i els citostàtics; aquests compostos conjugats, sintetitzats en laboratori, uneixen un anticòs monoclonal contra una diana i un citostàtic que va unit a l'anticòs. D'aquesta manera s'uneixen les dues característiques més avantatjoses de cadascun: d'una banda l'especificitat del monoclonal i d'altra l'eficàcia a l'hora d'aconseguir la mort o aturada en el creixement cel·lular de la quimioteràpia. Aconseguim així reviuir una quimioteràpia ja coneguda, i altament eficaç però molt tòxica, com el DMI (emtansina) i convertir-la en la nostra aliada unint-la a un anticòs, trastuzumab (T), dirigit contra el receptor Her-2 expressat en algunes cèl·lules tumorals en càncer de mama. Aquest tractament, conegut de manera abreviada com a T-DM1, penetra en la cèl·lula amb alta eficàcia i mínima toxicitat, aconseguint així l'ideal de tot tractament oncològic (Roth *et al.*, 2013).

■ EL REPTE DE GUANYAR EL COMBAT: LA IMPORTÀNCIA DE DESEMMASCARAR ELS MECANISMES

No obstant això, encara que els tractaments cancerígens són cada vegada més dirigits, la biologia tumoral desenvolupa amb el temps inevitablement mecanismes de resistència a aquests que ens obliguen a estar constantment alerta a aquestes vies de senyalització alternatives que comporten al fracàs final del tractament.

Dos dels més importants exemples els proporciona el càncer de mama, per al qual hem trobat nous tractaments per a pacients que havien desenvolupat resistència a fàrmacs altament eficaços com el trastuzumab o el tractament hormonal, inhibint vies de senyalització alternatives com Her-3 (pertuzumab) o la via mTOR (everolímús) de les quals se serveix la cèl·lula tumoral per progressar en la seua supervivència (Roth *et al.*, 2013).

pacients diagnosticats de mieloma múltiple després de sotmetre's a trasplantament de cèl·lules hematopoètiques, o que la combinació de rituximab amb bendamustina millora la supervivència global dels pacients amb limfoma del mantell comparat amb l'esquema clàssic de tractament (R-CHOP).

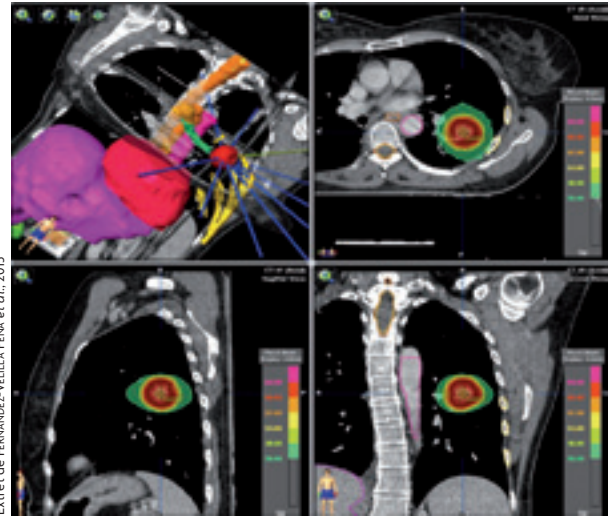
De la mateixa manera, el tractament de tumors sòlids no hematològics va experimentar nous avenços, principalment en els tractaments

De manera semblant el tractament del càncer de pulmó ha celebrat en els últims anys avenços francament importants, encapçalats pel descobriment de l'activació de la via ALK en alguns tumors altament sensibles al tractament amb crizotinib, un inhibidor tirosina-cinasa tant de la via ALK com MET. Això ha representat un importantíssim avenç per a aquests pacients, que aconseguen a través d'aquest tractament una alta taxa de resposta gens habitual en una patologia d'elevada mortalitat com és el càncer de pulmó. També en pacients amb una altra mutació freqüent com és K-Ras s'albira la possibilitat d'un tractament dirigit amb un inhibidor de la via MEK, selumetinib, que ha demostrat en un assaig fase II que és capaç de millorar la supervivència global d'aquests pacients, i que està, no obstant això, a l'espera d'estudis confirmatoris (Roth *et al.*, 2013). Aquests progressos en el tractament del càncer de pulmó, encara que modestos, són importants en una patologia òrfena del tipus de resultats vistos en altres tumors fins avui, com és el càncer de mama, i per això resulten tan encoratjadors.

Un altre tumor d'alta agressivitat com el melanoma ha experimentat aquests últims anys canvis molt rellevants en el seu tractament que s'han traduït en una esperança important per a un nombre significatiu de pacients. Les mutacions d'una altra tirosina-cinasa, B-Raf, presents fins en el 50% dels pacients amb melanoma metastàtic, representen un mecanisme imprescindible per a la supervivència cel·lular i són la diana dels tractaments inhibitoris d'aquesta via com dabrafenib, vemurafenib o tramutinib, que han demostrat augment de la supervivència en aquests pacients enfront del tractament clàssic i poc eficaç que era la quimioteràpia citostàtica (Roth *et al.*, 2013).

Hi ha altres mecanismes clàssics per combatre la progressió tumoral com la immunoteràpia, que encara que sempre s'ha postulat com un mecanisme desitjable, ja que utilitzaria el propi sistema de defensa de l'organisme per combatre el tumor, poques vegades ha demostrat l'eficàcia desitjada. No obstant això, també en aquest camp assistim a importants avenços. Així, els estudis en fases inicials desenvolupats en els últims temps en diversos tipus de tumors com el melanoma o el càncer de pulmó ens mostren que la inhibició d'alguns receptors implicats en el blocatge de la resposta d'immunitat cel·lular contra aquests tumors, com PD-1, o el blocatge dels seus lligands, PD-L1, comporten respostes de llarga durada en aquests pacients ben encoratjadores. Amb una certa seguretat veurem en un futur pròxim estudis més avançats en aquest aspecte (Roth *et al.*, 2013).

«LES NOVES TÈCNiques QUIRÚRGiques I RADIOTERÀPIQUES, AIXÍ COM LA INTRODUCCIÓ DELS PROGRAMES POBLACIONALS EN DIAGNÒSTIC PRECOÇ, HAN REPRESENTAT UN IMPORTANT CANVI EN EL TRACTAMENT DELS PACIENTS»



Extret de FERNÁNDEZ-VELILLA FERNÁNDEZ, 2013

Les noves tècniques de radioteràpia, cada vegada més dirigides, com la radioteràpia estereotàctica, permeten millorar el tractament i reduir-ne la toxicitat. En la imatge, dosimetria d'alt gradient de tractament de radioteràpia estereotàctica extracranial d'un nòdul pulmonar.

■ ALTRES ACTORS IMPORTANTS

No obstant això, no sols els nous fàrmacs han significat una novetat en el tractament del càncer en els últims anys, sinó que les noves tècniques quirúrgiques i radio-teràpiques, com també la introducció dels programes poblacionals en diagnòstic precoç, han representat un important canvi en la cura d'aquests pacients.

D'una banda, el desenvolupament de tècniques quirúrgiques més elaborades ha contribuït de manera molt important a millorar el control de la malaltia o la qualitat de vida dels pacients. Així, per exemple, l'establiment de cirurgies conservadores en el càncer de mama ha tingut un impacte fonamental en la qualitat de vida de moltes pacients supervivents d'aquesta malaltia, que poden conservar el pit amb resultats estètics raonables. D'altra banda, l'extirpació quirúrgica de metàstasis hepàtiques en el càncer de còlon, la intervenció del tumor primari

en càncer de renyó i d'ovari o l'extirpació de metàstasis pulmonars i cerebrals han tingut un indubtable impacte en la supervivència d'aquests tumors en estadis avançats. Altres vegades n'han tingut en termes de reducció de morbiditat o mortalitat operatòria, com en el desenvolupament de la laparoscòpia o gastrectomies menys agressives. Aquestes innovacions han estat conseqüència en molts casos de la introducció de noves tecnologies en la sala d'operacions. La



L'screening o cribatge poblacional per a certs tumors ha demostrat que permet fer un diagnòstic precoç que pot portar a un millor tractament en una fase més primerenca de la malaltia.

principal conseqüència en l'àmbit clínic és la creixent necessitat de col·laboració entre unitats, serveis o fins i tot entre diferents hospitals.

En la mateixa línia de tractaments locals, la introducció de noves tecnologies aplicades al camp de la radioteràpia ha permès tractaments locals més intensius i amb millor tolerància immediata i tardana. Així doncs, les noves tècniques de radiocirurgia sobre metàstasis cerebrals (tècnica que combina una cirurgia mínimament invasiva i una radioteràpia molt dirigida i concentrada en el punt d'interès), la radiofreqüència sobre lesions hepàtiques (vibració ablativa d'alta freqüència) o la radioteràpia d'intensitat modulada (modalitat tècnica que, mitjançant l'ús de feixos de radiació d'intensitat variable, permet concentrar de manera molt precisa la dosi en el tumor cancerós i reduir la dosi en els teixits sans) són bons exemples de tècniques noves que han modificat els tractaments d'aquestes malalties.

D'altra banda, la introducció dels programes de diagnòstic precoç o de cribatge en càncer de mama o de coll uterí és responsable que l'espectre de tumors malignes a què ens enfrontem els clínics haja canviat, ja que contribueixen a detectar el càncer quan es troba en estadis molt inicials. Així, en aquestes neoplàsies en què el diagnòstic precoç està implantat, hem experimentat que cada vegada hi ha més tumors petits o menys avançats, la qual cosa ens permet començar els tractaments abans i de manera més reeixida. També en el càncer de còlon comptem en aquests moments amb estudis que demos-

tren la disminució en la mort per aquest tumor amb els programes de cribatge poblacional que utilitzen l'estudi endoscòpic de la zona distal del còlon mitjançant sigmoidoscòpia per al cribatge poblacional.

Estudis retrospectius han demostrat que el conjunt de noves teràpies, cirurgies més elaborades i la introducció dels programes poblacionals de cribatge han tingut un important impacte en la reducció de la mortalitat del càncer des dels anys vuitanta. De fet, s'estima entre un 28% i un 65% el descens en mortalitat atribuït al benefici de la teràpia adjuvant i al diagnòstic precoç en el càncer de mama (Berry *et al.*, 2005).

Sens dubte, el passat del tractament del càncer ha estat ple d'apassionants novetats i teràpies que han representat un vertader repte per als clínics que han hagut de mantenir la ment oberta als canvis i en constant aprenentatge. En el futur haurem d'aplicar el que hem après i innovar mantenint la forma de treball que tants èxits ens ha reportat en el passat. En aquest sentit, s'albiren en l'horitzó, com hem vist, nous reptes aplicables tant a la investigació com a la clínica.

En primer lloc, com dèiem, el cribatge poblacional preventiu o diagnòstic precoç ha significat un canvi en l'espectre de tumors que ha incrementat de manera considerable el diagnòstic de càncer en estadis inicials (Pass *et al.*, 2004). Això representa un enorme avantatge per al pacient, a qui se li ofereixen tractaments dins d'una estratègia curativa. No obstant això encara avui sorgeixen moltes preguntes sense resposta en aquest camp.

L'edat de recomanació per a iniciar i finalitzar la proves de cribatge continua sent encara avui objecte de debat, en aquest sentit en càncer de mama es discuteix sobre el benefici d'iniciar el diagnòstic precoç als quaranta anys d'edat i no hi ha tampoc informació suficient sobre si les pacients ancianes (majors de 75 anys) se'n beneficiarien igualment. Aquest debat sobre el rang d'edat o sobre la freqüència amb què realitzar les proves de cribatge és extensible a altres programes en diferents tipus de tumors. D'altra banda, la irrupció de noves tècniques d'imatge o de laboratori obre noves perspectives encara inexplorades sobre la possibilitat d'aplicar-les dins de programes de diagnòstic precoç en altres tipus de càncer.

Finalment les noves teràpies han representat un verdader canvi en el càncer, no obstant això falta encara molt camí per recórrer i sembla que com més benefici hem apreciat en el passat més ens exigim per al futur. Per això la investigació clínica i el desenvolupament de nous compostos són una necessitat apressant en aquest context. No obstant això aquest és un recorregut ple d'obstacles i dificultats. Tornant a citar el visionari Paul Ehrlich, per a aquest metge alemany, la investigació en medicina se sustentava en quatre pilars, que anomenava les quatre *G*: *Geld* ("diners"), *Geduld* (" paciència"), *Geschick* ("intel·ligència") i *Glück* ("sort"), problemes i necessitats vigents encara en l'actualitat.

En el terreny de la investigació en càncer, l'estreta col·laboració entre clínics i preclínics ha representat la base de molts èxits en el passat. De fet, s'ha encunyat un nou terme, conegut com «oncologia traslacional», que defineix la interacció entre la investigació clínica, bàsica i epidemiològica com a mitjà per a reduir la incidència i mortalitat del càncer. El desenvolupament de teràpies dirigides i la millora en el coneixement de nous factors pronòstics moleculars i genètics es poden considerar dos exemples en què la interacció entre clínics i preclínics ha obtingut millors resultats. També en aquest sentit hi ha grans avenços, com ho demostra el creixent nombre de comunicacions en aquest apartat en els més importants congressos internacionals. Les plataformes que investiguen perfils genòmics que permeten obtenir informació tant de la biologia tumoral com de l'eficàcia dels tractaments es fan imprescindibles. Projectes com el Cancer Genome Atlas o el Cancer Cell Line Encyclopedia ens aporten informació d'incalculable valor sobre multitud de línies cel·lulars i l'àmplia heterogeneïtat intratumoral.

Per això, en el futur, la col·laboració entre clínics i preclínics, és a dir, l'oncologia traslacional, constituirà la

pedra angular de les investigacions venidores. Per això, hi ha una exigència cada vegada major perquè el clínic incrementi els seus coneixements en biologia molecular i s'involucre cada vegada més en investigació i perquè el preclínic es coordine amb el personal sanitari en els hospitals per portar els seus descobriments des de l'antosta del laboratori fins al llit del pacient.

D'altra banda, pel que fa als fàrmacs amb dianes moleculars específiques, cada vegada s'estan desenvolupant més i més compostos contra distintes proteïnes i receptors presents ja no sols en la membrana de la cèl·lula tumoral sinó també en citoplasma i nucli, amb la qual cosa s'aconsegueix l'alteració i a vegades detenció de vies de senyal molt importants per a la supervivència del tumor. Així doncs, aquestes noves drogues contra les vies de transducció de senyal o contra enzims implicades en la replicació de l'ADN o en la mitosi estan començant a presentar resultats molt positius en estudis fase I i s'espera que en els pròxims anys facen el pas al llit del pacient.

En definitiva es comença a albirar un futur ple d'esperança per al pacient amb càncer i al mateix temps apassionant per al metge i l'investigador. De fet, atenent als enormes canvis introduïts en el tractament del càncer que s'han esdevingut fa relativament poc de temps, s'espera a relatiu curt termini un important increment de les opcions terapèutiques i, amb això, un evident guany en supervivència per als nostres pacients. ☺

**«LA COL·LABORACIÓ ENTRE
CLÍNICS I PRECLÍNICS,
ÉS A DIR, L'ONCOLOGIA
TRASLACIONAL, CONSTITUIRÀ
LA PEDRA ANGULAR DE LES
INVESTIGACIONS VENIDORES»**

BIBLIOGRAFIA

- ARORA, A. i E. M. SCHOLAR, 2005. «Role of Tyrosine Kinase Inhibitors in Cancer Therapy». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315: 971-979. DOI: <10.1124/jpet.105.084145>.
- BERRY, D. *et al.*, 2005. «Effect of Screening and Adjuvant Therapy on Mortality from Breast Cancer». *The New England Journal of Medicine*, 353: 1.784-1.792. DOI: <10.1056/NEJMoa050518>.
- CALVO, A., 2006. «Ehrlich y el concepto de "bala mágica"». *Revista Española de Quimioterapia*, 19: 90-92.
- FERNÁNDEZ-VELILLA PEÑA, M. *et al.*, 2013. «Tratamiento de lesiones pulmonares mediante radioterapia estereotáxica extracraneal tras colocación guiada por tomografía computarizada de marcador Viscoil®: experiencia inicial». *Radiología*, 55(3): 225-232. DOI: <10.1016/j.rx.2011.09.020>.
- PASS, H. *et al.*, 2004. «Changes in Management Techniques and Patterns of Disease Recurrence over Time in Patients with Breast Carcinoma Treated with Breast-conserving Therapy at a Single Institution». *Cancer*, 101(4): 713-720. DOI: <10.1002/encr.20410>.
- ROTH, B. J. *et al.*, 2013. «Clinical Cancer Advances in 2012: Annual Report on Progress Against Cancer from the American Society of Clinical Oncology». *Journal of Clinical Oncology*, 31(1): 131-161. DOI: <10.1200/JCO.2012.47.1938>.

Ana Lluch Hernández. Cap de servei. Servei d'Oncologia i Hematologia. Hospital Clínic Universitari. València.

José Alejandro Pérez-Fidalgo. Metge adjunt. Servei d'Oncologia i Hematologia. Hospital Clínic Universitari. València.

Paloma Martín Martorell. Metgessa adjunta. Servei d'Oncologia i Hematologia. Hospital Clínic Universitari. València.