

Cada paciente con su fármaco

Los oncólogos buscan marcadores para predecir la respuesta a los tratamientos

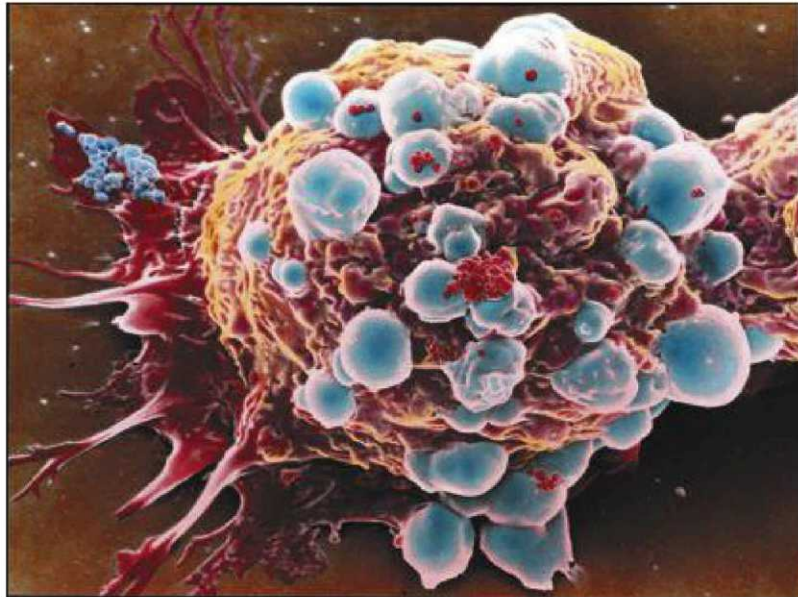
M. PÉREZ OLIVA / M. L. FERRADO
Barcelona

Desarrollar biomarcadores que permitan predecir qué enfermos se beneficiarán de los nuevos tratamientos biológicos es el reto que la oncología tiene ahora, según se ha puesto de manifiesto en la reunión anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) que se clausura mañana en Chicago (EE UU), en la que las aportaciones de equipos españoles han sido muy notables.

La aplicación de los nuevos fármacos dirigidos contra dianas moleculares, es decir, contra alguno de los mecanismos específicos de una célula tumoral, está proporcionando avances, pero más lentamente de lo que se esperaba. La razón es que no basta con incidir sobre uno de los mecanismos pues con frecuencia aparecen otros implicados. "El objetivo es ahora optimizar los tratamientos moleculares y la discusión es si se les puede pedir más que a la quimioterapia", resume desde Chicago Antonio Llombart, secretario de la Sociedad Española de Oncología Médica y jefe de Oncología del hospital Arnau de Vilanova de Lleida.

Lejos queda el optimismo de la famosa predicción de Larry Norton, jefe de Oncología del Sloan Kettering Cancer Center de Nueva York, quien hace unos diez años predijo que los nuevos fármacos permitirían que el cáncer fuera tratado por los médicos de cabecera con pastillas. Ese objetivo parece todavía muy lejano, tanto como el de poder prescindir de la quimioterapia, que, pese a los efectos adversos que presenta, sigue siendo imprescindible.

Pero el camino que seguir está claro: persistir en la investigación de los mecanismos moleculares tumorales y desarrollar marcadores biológicos que permitan distinguir qué enfermos pueden beneficiarse de un tratamiento y cuáles no. "La mayor parte de la



Microfotografía coloreada de una célula tumoral de cáncer de mama. / AGE FOTOSTOCK

Prevenir recaídas en cáncer de mama

M. P. O., Barcelona

Las terapias biológicas contra dianas moleculares se aplican sobre todo en enfermos con metástasis, pero en algunos casos se ha demostrado que, administradas junto con la quimioterapia, tienen también un efecto preventivo de las recaídas en tumores localizados. Así ha ocurrido en los tumores de mama que sobreexpresan la proteína HER-2, que son especialmente agresivos. Una cuarta parte de los tumores de mama tienen esta alteración, contra la que hace unos años apareció el trastuzumab.

El marcador HER-2 indica en este caso qué mujeres pueden beneficiarse del fármaco, un anti-

cuerpo monoclonal que actúa sobre esa proteína. Después de comprobar su efectividad en cáncer avanzado, se demostró que el trastuzumab podía reducir a la mitad el porcentaje de recaídas en mujeres con tumores localizados si se administraba como coadyuvante de la quimioterapia y la radioterapia. El reto ahora es averiguar por qué la otra mitad, pese a tener el mismo marcador positivo, no responde al tratamiento.

Sin embargo, en cáncer de mama el hallazgo más sorprendente presentado en la ASCO afecta al otro gran grupo de tumores, los dependientes de hormonas. Un estudio austriaco de cinco años de duración ha demostrado que un tratamiento indicado para fre-

nar la osteoporosis (Zometa), combinado con terapia hormonal, disminuye en el 35% las recaídas en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama.

La aportación del grupo español de cáncer de pulmón ha sido también importante. El cetuximab asociado a la quimioterapia mejora la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, según explicó ayer en Chicago Dolores Isla, oncóloga del Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza. Aunque el aumento de supervivencia es pequeño en términos absolutos, el avance es conceptualmente muy importante, dada la alta prevalencia de este tipo de cáncer y el bajo índice de curaciones.

la otra mitad, no tenía ningún efecto", explica Josep Tabernero; "vimos que en los pacientes que no responden la señal proliferativa continúa activa a pesar de tener bloqueado el receptor EGFR". Al investigar cómo se comporta este factor de crecimiento en una célula sana, se observó que cuando se produce una herida o una quemadura, al ponerse en marcha el mecanismo que activa el factor de crecimiento epitelial para regenerar la piel se inicia también una cadena de reacciones en cascada en la que intervienen otros genes. Uno de ellos, el KRAS, produce una proteína encargada de dar la orden de dejar de producir piel cuando ya no es necesario.

En las células tumorales, este mecanismo está también alterado. Concretamente aparece mutado el gen que codifica la proteína RAS, y ésta es la razón por la que el tumor no para de crecer. Como el fármaco inactiva el factor de crecimiento EGFR, los pacientes que sólo tienen mutado el gen que codifica esta proteína responden al tratamiento. Pero en aquellos que tienen también mutado el gen KRAS, el fármaco no surte ningún efecto. El estudio ha comprobado que la mutación de este gen se produce en fases muy tempranas, concretamente en el paso de adenoma a carcinoma. "En ese estadio, el 40% de los pacientes ya presentan esa mutación", explica Josep Tabernero.

Éste es, por tanto, un buen

Es importante saber qué pacientes pueden beneficiarse de cada terapia

Por su perfil clínico y genético ya se han clasificado más de 160 tipos de tumores

Los medicamentos contra dianas moleculares todavía no son eficientes

A pesar de sus efectos adversos, la quimioterapia es aún imprescindible

investigación de se centra en tumores de alta prevalencia, como los de mama, pulmón o colon, en los que intervienen diferentes alteraciones moleculares, pero hay tumores de mecanismos más simples, aunque menos frecuentes, que pueden beneficiarse antes de los fármacos biológicos. Por ejemplo el sarcoma gastrointestinal o el cáncer renal, para el que en año y medio han salido cuatro nuevos tratamientos", explica Llombart.

Por su perfil clínico y genético ya se han podido clasificar más de 160 tipos de tumores. Son muchos, pero todavía quedan muchos más. El reto es decidir en cada caso qué biomarcadores van a permitir agilizar la investigación clínica, según Joan Albanell, jefe del Servicio de Oncología y director del programa de investigación en cáncer del Instituto Municipal de Investigaciones Médicas-Hospital del Mar, que ha coordinado la sesión de la ASCO sobre el rol de los biomarcadores y la toma de decisiones en el desarrollo de nuevos fármacos.

"Se han aprobado ya más de una docena de medicamentos biológicos para diferentes tipos de cáncer. El ritmo es bueno y debe continuar, pero debemos ser más eficientes", explica Albanell. Teniendo en cuenta la enorme cantidad de genes y moléculas candidatas a ser nuevas dianas terapéuti-

cas y las muchas opciones hasta dar con la más adecuada, "las posibilidades de enfoque de un ensayo se elevan a millones, por lo que para ir más rápido va a ser necesario priorizar", añade.

Las terapias biológicas se dirigen a un punto del mecanismo celular alterado en el cáncer, pero a veces no se produce una, sino varias mutaciones, en los genes implicados. Uno de los trabajos más relevantes, seleccionado por el comité científico de la ASCO para una sesión plenaria, es un estudio en el que han participado 12 hospitales españoles que muestra por qué una de las nuevas terapias biológicas, el cetuximab, funciona en unos pacientes y en otros no.

En estos momentos este fármaco se administra en combinación con quimioterapia en pacientes de cáncer de colon avanzado, explica Josep Tabernero, jefe de sec-

ción del Servicio de Oncología de Vall d'Hebron.

El fármaco actúa contra una proteína que se encuentra en la superficie de las células tumorales, el EGFR. Se trata de un factor de crecimiento epidérmico descubierto en 1962 que cumple una función importante en la regeneración de la piel, pero que también aparece en las células tumorales del cáncer colorrectal, pulmón o páncreas, de manera que la ventaja que este factor representa para la piel se traslada al tumor, que puede así crecer de forma ilimitada. En 1983 se sintetizó el primer anticuerpo dirigido a bloquear ese receptor en animales, pero hasta 2004 no se obtuvo el primer tratamiento clínico, el cetuximab.

"En los ensayos clínicos observamos que alargaba la supervivencia de la mitad de los pacientes de cáncer de colon tratados. Pero en

ejemplo de marcador de predicción de respuesta al tratamiento. "Es importante determinar qué pacientes pueden beneficiarse del fármaco porque eso permite evitar al resto los efectos adversos del tratamiento, que presenta una importante toxicidad cutánea. Y también es importante el ahorro que representa poder tratar sólo a los enfermos que pueden beneficiarse, pues el tratamiento cuesta en estos momentos unos 5.000 euros por mes y paciente. El siguiente objetivo es encontrar una nueva diana que permita bloquear la proteína RAS y la cadena subsiguiente de reacciones", concluye Tabernero.

Este es ahora el nuevo paradigma de la Oncología. Así es como avanza la investigación. Paso a paso, tumor a tumor, ha ido aumentando la supervivencia del cáncer hasta lograr la curación en el 65% de los enfermos diagnosticados, según datos de Estados Unidos.