

Salud **AVANCES CONTRA EL CÁNCER.** Con el cambio de siglo, parece que el tratamiento del cáncer ha recibido un nuevo impulso. En la gran cita anual de la American Society of Clinical Oncology, celebrada la semana pasada en EE UU, se han presentado numerosos estudios que confirman un cambio de rumbo con las nuevas terapias moleculares.

Nuevos pasos hacia el control del cáncer

Los fármacos están cada vez más cerca de convertir las neoplasias en enfermedades crónicas

SONZALO CASINO, Barcelona
 i uno de cada dos hombres (45%) y una de cada tres mujeres (38%) va a tener un cáncer a lo largo de su vida, más vale ahuyentar cualquier fantasma y mirar cara a cara a la enfermedad. Con el cáncer esto no es fácil, porque abarca enfermedades diversas, las estadísticas son equívocas y los tratamientos, según los casos, resultan eficaces o decepcionantes. El control del cáncer ha alcanzado un punto en el que lo mismo puede verse el vaso medio lleno que medio vacío. En unos pocos años, se ha dado un giro de timón con la aparición de nuevos fármacos que no atacan ya a diestro y siniestro, sin distinguir las células sanas de las enfermas, como hace la quimioterapia convencional, sino que actúan selectivamente sobre moléculas específicas del tumor (dianas moleculares).

El cáncer todavía da miedo y estigmatiza, pero ya no es lo que era. Hay razones científicas para el optimismo, aunque a muchos enfermos en fases avanzadas todo esto les puede sonar a ciencia celestial. Una de ellas es que la tasa global de supervivencia a los tumores malignos en EE UU, según datos de 2004, es ya del 63%.

El cáncer lleva camino de convertirse en una enfermedad crónica, como puede ser la diabetes o la hipertensión. De hecho, aunque la supervivencia en algunos tumores (páncreas, pulmón) no supera el 10%, en otros muchos supera el 50% y en algunos (testículos, linfomas, algunos tipos de cáncer de mama) llega ya al 90%. Esto se ha conseguido con pequeños avances en la prevención, el diagnóstico precoz y los tratamientos, cada vez más selectivos e individualizados.

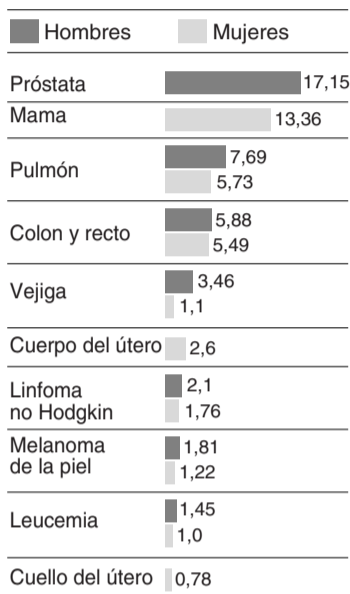
Los nuevos fármacos contra dianas tumorales discriminan las células cancerosas de las sanas

La semana pasada se presentaron de golpe más de 3.700 nuevos estudios en la reunión anual de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), que congregó del 5 al 9 de junio en Nueva Orleans a más de 25.000 especialistas de todo el mundo, incluyendo casi 200 de los 700 oncólogos españoles. Éstos son algunos de los más destacados:

► **Esperanzas para el pulmón.** Por primera vez se ha conseguido prolongar la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado en los que han fracasado los tratamientos habituales. Un ensayo clínico del Instituto Nacional de Cáncer de Canadá ha demostrado que el fármaco erlotinib (un inhibidor del receptor EGFR) alarga la vida en los casos de cáncer de células no pequeñas. Ampliar el techo de supervivencia, aunque de momento no mucho, en el cáncer que causa más

Los tumores malignos en cifras

Riesgo de desarrollar cáncer
 En porcentaje



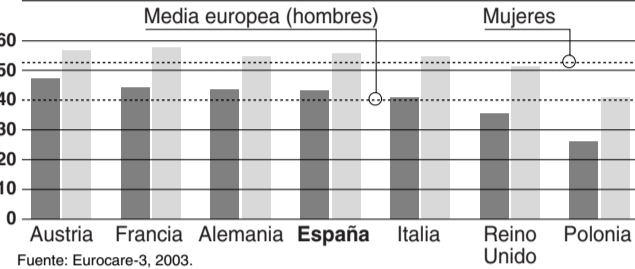
Fuente: American Cancer Society 2004.

Supervivencia a los cinco años en EE UU
 En porcentaje



Fuente: American Cancer Society 2004.

Supervivencia a los cinco años en Europa
 En porcentaje



Fuente: Eurocare-3, 2003.

Número de casos y mortalidad en España

Tumor	Hombres		Mujeres	
	Casos nuevos	Fallecimientos	Casos nuevos	Fallecimientos
Próstata	8.954	5.803		
Mama			14.934	6.381
Pulmón	16.821	15.974	1.552	1.694
Colon y recto	10.502	5.951	8.664	5.001
Vejiga	9.182	3.175	1.507	672
Cuerpo del útero			4.041	1.075
Linfoma no Hodgkin	2.259	1.147	2.198	997
Melanoma de la piel	774	370	1.383	306
Leucemia	2.183	1.601	1.535	1.206
Cuello del útero			1.986	892
Todos los tipos	84.736	57.800	58.699	34.963

Fuente: Globocan 2000-OMS.

EL PAÍS

Números que cantan y confunden

España tiene una tasa global de supervivencia por cáncer que ronda el 50%. En Europa, ocupa el cuarto lugar, por detrás de Austria, Francia y Alemania en hombres, y por detrás de Francia, Austria y Suecia en mujeres, según el último estudio de supervivencia por cáncer en Europa, el Eurocare-3, divulgado en septiembre de 2003 y publicado en *Annals of Oncology*.

En EE UU, sin embargo, la tasa de supervivencia es del 63% y llega al 64% si se considera sólo la población blanca. Además, la incidencia

global por cáncer ha caído el 0,5% anual desde 1991 a 2001, mientras que la tasa de mortalidad por el conjunto de tumores cancerosos ha caído el 1,1% anual desde 1993 a 2001, de acuerdo con los datos difundidos por el Instituto Nacional del Cáncer de EE UU el pasado 3 de junio.

Frente a esto, los datos dispersos que hay en España presentan cifras crecientes de incidencia y mortalidad. ¿Por qué hay esta disparidad de datos? "Las estadísticas estadounidenses y europeas no son perfectamente

comparables", reconoce Ramon Colomer, del Instituto Catalán de Oncología. "Cuando hay disparidad de datos, tenemos que ir al detalle estadístico, y en el cáncer estos detalles no existen".

"Nuestra capacidad de detectar cánceres precozmente y tratarlos con éxito ha mejorado espectacularmente en los últimos 30 años", afirmó en la reunión de la ASCO el oncólogo y cirujano LaSalle Leffal, director del Panel Presidencial del Cáncer de EEUU. Los oncólogos españoles reconocen que el tratamiento que reciben

los enfermos en España es comparable al de EE UU, con la diferencia de que aquí está al alcance de todos.

Sin embargo, a la hora de valorar los datos epidemiológicos, las cosas ya no están tan claras. Posiblemente la epidemia del cáncer en España tenga un desfase, y lo peor de algunos tipos, como el cáncer de pulmón en mujeres, está por llegar. Además, en España no existe un registro nacional de casos de cáncer, y los datos disponibles son incompletos. En cuanto a la prevención, la información al paciente y el diagnóstico precoz, hay un convencimiento general de que las cosas deberían hacerse mejor.

► Quimioprevención en el colon.

Las estatinas utilizadas contra el colesterol podrían tener un efecto imprevisto en la prevención del cáncer colorrectal. Un estudio observacional ha constatado que estos fármacos reducen en el 51% el riesgo de cáncer colorrectal, aunque "es demasiado pronto para recomendar que los pacientes tomen estatinas para reducir su riesgo de cáncer colorrectal", señaló uno de los autores del estudio, Stephen Gruber, de la Universidad de Michigan (EE UU).

Por primera vez ha crecido la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón avanzado

► Cáncer de mama.

Una pequeña alteración genética permite predecir si las mujeres con cáncer de mama que ha metastatizado y con receptores hormonales positivos se van a beneficiar de un nuevo fármaco, el letrozol, un inhibidor de la aromatasa. En un estudio realizado por investigadores españoles, se ha comprobado que la mitad de las 67 enfermas estudiadas que presentaban una pequeña variación en el gen de la aromatasa presentaban mucha mejor respuesta al letrozol. Ahora hace falta que los resultados se confirmen en estudios mayores. "El cáncer metastático de mama es todavía incurable, pero con avances como éste estamos más cerca de que sea una enfermedad crónica", indicó Ramon Colomer, jefe del servicio de Oncología Médica del Instituto Catalán de Oncología de Girona, que presentó el estudio en la reunión de la ASCO.

mortalidad con un medicamento dirigido a una diana molecular es algo "trascendental", según Josep Baselga, el único oncólogo europeo que pertenece al consejo directivo de la ASCO.

► **Quimioterapia del cáncer de próstata.** Es el más frecuente en el hombre y el segundo más mortífero después del de pulmón, pero su evolución es lenta. Hasta que se producen metástasis pueden pasar 8 o 10 años y todavía después sigue siendo sensible a la terapia hormonal durante un par de años. Luego, ya no hay tratamientos eficaces y la supervivencia media es de un año. Dos estudios con el fármaco docetaxel de-

muestran que este citostático consigue en los cánceres de próstata avanzados "romper la barrera del año de supervivencia", en palabras de Josep Ramon Germà, director del departamento de Oncología Médica en el Hospital Duran i Reinald de Barcelona.

Aunque el aumento de la supervivencia demostrado en los dos ensayos clínicos es del 20% y 24%, se prueba por primera vez que la quimioterapia funciona en el cáncer de próstata, mejorando, además, el control del dolor y la calidad de vida, según Germà. "Si no se mejora la supervivencia en las fases avanzadas, no se puede empezar a probar en las fases más precoces de la enfermedad, en las

que probablemente produzca un mayor beneficio", explicó Joaquim Bellmunt, del servicio de Oncología Médica del hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

► **Tumores de cabeza y cuello.** Más contundente es el aumento de la supervivencia logrado en los cánceres de cabeza y cuello avanzados con otro inhibidor del EGFR, el cetuximab. Este anticuerpo monoclonal, añadido a la radioterapia, consigue prolongar la supervivencia media de los pacientes de 28 a 54 meses, sin aportar además grandes efectos secundarios, según un ensayo clínico en el que ha colaborado el hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

JOSEP BASELGA / Miembro del consejo directivo de la American Society of Clinical Oncology

“Éste es el principio del fin del cáncer”

G. C., Barcelona
El cáncer dejará de ser causa de mortalidad. Estamos cada vez más cerca. Es algo imprevisible, pero ocurrirá”. Lo dice con voz suave pero firme el oncólogo español Josep Baselga, de 44 años, uno de los 13 miembros del consejo directivo de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la sociedad científica que marca el rumbo del tratamiento del cáncer en todo el mundo. Y continúa: “Estamos cada vez más cerca. No nos vamos a levantar un día y comunicar de repente que el cáncer se ha curado, pero lo cierto es que le estamos ganando día a día”.

Para remachar sus palabras, el oncólogo abre su ordenador portátil y muestra una presentación que se ha traído a la reunión anual de la ASCO en Nueva Orleans. Son diapositivas con radiografías y gráficos de un caso de cáncer de pulmón metastásico curado de forma espectacular hace un año en Boston (EE UU). Baselga muestra cómo

“Ahora sabemos cómo avanzar porque la terapia molecular orienta la investigación”



Josep Baselga, en el hospital de Vall d'Hebron. / SILVIA T. COLMENERO

mo al poco de recibir un nuevo tratamiento con pastillas, la enferma empezó a respirar bien, se normalizó la radiografía del pulmón y desaparecieron las metástasis hepáticas. Estaba curada.

La clave del éxito, explica con entusiasmo, es que el fármaco en cuestión, denominado ZD1839 o gefitinib, actuaba no ya sólo sobre un receptor de las células

cancerosas, sino sobre una mutación específica del receptor. “Cuando comprobamos que en pacientes con cáncer de pulmón avanzado existe esa mutación, podemos conseguir respuestas del 100%”, subraya Baselga.

“Ahora ya no estamos avanzando a ciegas; ahora tenemos dianas moleculares para actuar con fármacos específicos”, expli-

ca. “Estamos a punto de entrar en un nuevo paradigma del tratamiento del cáncer. Estamos haciendo historia. Éste es el principio del fin del cáncer”.

Las rotundas palabras quedan flotando unos instantes en el silencio. Pero Baselga lo acaba rompiendo: “No, no es euforia, pero soy optimista”.

El optimismo de este oncólogo,

que pasó una década de formación en Estados Unidos y ahora es coordinador de Oncología Médica, Hematología y Radioterapia del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, parece de raíz puramente científica. “El gran cambio que trae la terapia molecular del cáncer es que existe un marco en el que se puede trabajar conceptualmente. Ahora sabemos cómo avanzar, porque la terapia molecular marca las pautas de la investigación. Si dominamos el genoma y las moléculas, vamos a dominar el cáncer”.

Baselga se empezó a interesar por el cáncer a mediados de la década de 1980, cuando se descubrieron los receptores HER 1 y 2 de las células tumorales, que, a la postre, están resultando dos moléculas fundamentales para el tratamiento de algunos cánceres. “Tendremos todas las moléculas”, asegura ahora con convencimiento.

Parte de la idea de que “la biología es reduccionista”. Y, aunque reconoce que “estamos en un momento de gran complejidad”, está convencido de que “los mecanismos moleculares del cáncer resultarán más sencillos de lo que ahora pensamos. Los procesos de malignización serán pocos. Habrá implicados no más de un centenar de eventos moleculares”.

A Baselga se le reconoce internacionalmente como uno de los oncólogos con mayor prestigio en investigación traslacional, es decir, la que traslada los avances científicos a la clínica. El objetivo que ya avista es tener el cáncer bajo control: “Si se puede ofrecer a los pacientes una buena calidad de vida, que puedan seguir trabajando y haciendo una vida normal, ¿qué importa tener cáncer?”.



Ramon Colomer.

Los tratamientos contra dianas moleculares son la gran esperanza

G. C., Barcelona
La entrada en escena, hace cinco años, de un primer tratamiento selectivo para el cáncer ha inaugurado una nueva época. La primera *targeted therapy* o terapia contra dianas moleculares, el trastuzumab, empezó a actuar selectivamente contra el receptor HER-2 y cambió radicalmente el tratamiento de los cánceres que tienen estos receptores, como algunos de mama. Luego le siguió el imatinib, que hizo lo propio con el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y de los tumores del estroma gastrointestinal. Y ya hay a punto de comercialización varios fármacos más para ofrecer, siempre que se pueda, un tratamiento individualizado de los tumores malignos.

Después de una larga travesía del desierto en el tratamiento del cáncer, “estamos tirando del hilo bueno para desenmarañar la madeja molecular de los tumores”, afirma Ramon Colomer, jefe del servicio de Oncología Médica del Instituto Catalán de Oncología de Girona. “Aunque sigamos utilizando la quimioterapia convencional, los nuevos fármacos son los que van a marcar la diferencia. Además, no son excluyentes, unos son el menú para todos y otros, el servicio a la carta”.

La selectividad de estos medicamentos, dirigidos expresamente contra los receptores tumorales que están presentes en algunos cánceres, es lo que explica que no funcionen en unas personas y sean tremendamente eficaces en otras. “Cuando veo un cáncer no me importa donde se localiza, sino qué es lo que hace, cuáles son sus puntos débiles, por dónde se le puede atacar”, afirma Josep Baselga. “El cáncer de mama, por ejemplo, ya no se puede empezar a tratar sin conocer antes los receptores hormonales. Otros, sin embargo, seguimos tratándolos todavía por su localización”.

Con las nuevas terapias dirigidas contra las alteraciones moleculares, la clasificación de los cánceres por su localización pierde preeminencia en beneficio de una nueva catalogación molecular que todavía sólo ha empezado a configurarse. “Al final, será la clasificación molecular la más importante y la que quedará”, sostiene el oncólogo César Rodríguez, del hospital Universitario de Salamanca.

Breve glosario de oncología

Algunos términos usuales en la investigación y tratamiento de los tumores

► **Anticuerpos monoclonales.** Anticuerpos diseñados en el laboratorio para bloquear sustancias específicas denominadas antígenos. Los usados contra el cáncer bloquean receptores de la célula cancerosa con la intención de destruirla selectivamente, sin dañar las células sanas.

► **BRCA-1 y BRCA-2** (Breast Cancer o cáncer de mama). Genes cuya mutación (daño genético) eleva el riesgo de padecer cáncer de mama y ovario. Las mujeres con BRCA-1 mutado tienen un riesgo del 50% de sufrir un cáncer de mama a lo largo de toda su vida, en comparación con el 12% en las mujeres que no tienen esta mutación. En las que tienen BRCA-2 mutado, el riesgo es del 50%-60%.

► **Citotóxicos.** Fármacos no selectivos que destruyen células cancerosas y sanas. Son los usados habitualmente en quimioterapia.

► **Curación.** El objetivo del tratamiento del cáncer es que los pacientes vivan tanto tiempo y con

la misma calidad de vida que si no tuvieran cáncer. Si se alcanza este objetivo se dice que están curados (aunque biológicamente el cáncer siga presente). La supervivencia a los cinco años del diagnóstico se suele usar como indicador de curación, aunque esporádicamente puede haber recidivas más allá de los cinco años.

► **Diana molecular.** Molécula específica de las células cancerosas que se utiliza como blanco sobre el que *disparar* los tratamientos.

► **EGFR** (Epidermal Growth Factor Receptor). Molécula de la membrana de las células cancerosas de diversos tumores. La tienen todos los de cabeza y cuello, el 70% de los de colon y pulmón, y el 40-50% de los de mama. Los nuevos fármacos que lo inhiben o bloquean se están revelando como una terapia de gran eficacia.

► **HER-2** (Human Epidermal growth factor Receptor 2). Proteína presente en pequeñas cantidades en las células normales de la glándula mamaria. Entre el 25% y el 30% de los cánceres de mama tienen esta proteína en exceso; estos cánceres tienden a ser más agresivos. Los anticuerpos monoclonales que se adhieren al HER-2 lentifican el crecimiento de las células cancerosas y pueden estimular también el sistema inmunológico para atacar el cáncer con más eficacia. Otros tipos de cáncer pueden presentar también un exceso de producción de esta proteína.

► **Terapia adyuvante.** Tratamiento que se usa además del principal para aumentar las posibilidades de curar o controlar el cáncer. Suele ser la terapia hormonal, la quimioterapia o la radioterapia adicional a la cirugía.

► **Quimioterapia.** Tratamiento con medicamentos para destruir las células cancerosas. Tiene efectos secundarios porque afecta también a las células sanas. Los más habituales son náuseas, vómitos, caída del cabello, úlceras bucales y fatiga.

► **Radioterapia.** Tratamiento con rayos de alta energía (como los rayos X) para destruir o reducir el número de células cancerosas. Puede usarse para reducir el tamaño del cáncer antes de la cirugía, para destruir cualquier célula cancerosa que pueda haber quedado después de la intervención quirúrgica o como tratamiento principal del cáncer.

► **Receptor hormonal.** Proteína situada en una célula que se une a una hormona. La búsqueda de receptores hormonales en los tumores es para saber si se pueden tratar con hormonas o con anti-hormonas.

► **Recidiva.** Reparación del cáncer después de un periodo sin la enfermedad.