



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Lliçó magistral de la prof. Dra. Ana Lluch en l'acte d'obertura de curs de la Universitat de València. Discurs d'acceptació de la medalla de la Universitat.

València, 12 de setembre de 2014

Excelentísimo Señor Rector Magnífico de la Universitat de València
Excelentísimas y dignísimas autoridades
Compañeras y amigos de la Universidad de Valencia

NUEVOS RETOS EN EL TRATAMIENTO Y LA INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER

A la memoria de mis maestros
A mis compañeros, a mis compañeras
A mis alumnas, y a mis alumnos

Introducción	4
Bases moleculares del cáncer	13
La transformación maligna	13
Proliferación celular autónoma	15
La insensibilidad a señales antiproliferativas.....	17
La evasión de apoptosis	18
Inducción de angiogénesis	19
Capacidad de división indefinida (inmortalidad replica- tiva).....	22
Capacidad de invasión y metástasis.....	24
Capacidad de modificar el metabolismo energético y evasión de los mecanismos inmunes	25
Selección de tratamientos dirigidos en base a la composición gené- tica del tumor.	28
Ensayos clínicos y papel de los biomarcadores	29
Rutas de señalización y terapias dianas para personalizar el trata- miento	36
Desafío de las terapias personalizadas ó de precisión	44
Conclusiones.....	47
Referencias bibliográficas.....	51

INTRODUCCIÓN

Es para mí un inmenso honor el poder pronunciar ante ustedes el discurso de apertura del curso 2014-2015 de la Universidad de Valencia. Este honor no es sino fruto del profundo respeto y cariño que le guardo a esta institución. Fue en esta Universidad Pública, en la que me formé como estudiante y en la que continué mi carrera como médico e investigadora. En ella asistí a magníficas clases de mis maestros y en ella pude compartir mis conocimientos con mis alumnos. Comprenderán pues la enorme emoción que me inspira el acto de hoy y el poder compartir con todos ustedes, catedráticos, profesores, doctorados y alumnos este momento.

Por este motivo, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a quienes lo han hecho posible. En primer lugar al señor Rector, profesor Esteban Morcillo por haberme designado para pronunciar la lección inaugural del curso 2014-2015, pero también a los miembros de la Facultad de Medicina, al señor Decano profesor Federico Pallardo y al equipo de la Facultad de Medicina por haberme propuesto para hacerlo en este curso.

La Universidad de Valencia es un referente nacional e internacional en múltiples disciplinas, y sus enseñanzas abarcan todo el abanico de conocimientos tanto humanísticos como científicos. O como dirían nuestros antecesores ,, abarca tanto el arte como la ciencia.

Frecuentemente las distintas disciplinas tienden a delimitarse y parcelarse, bien en ciencia o bien en arte para poder ser estudiadas con un mayor nivel de especialización. Sin embargo todas las vertientes del conocimiento tienen en mayor o menor grado un poco de ciencia y un

poco de arte.

Esto es una realidad que he constatado a lo largo de los años en el ejercicio de mi profesión como médico oncológico. Los conocimientos científicos son imprescindibles para recomendar el mejor de los tratamientos posibles a un/a paciente con cáncer, pero la forma en la que le comunicamos el diagnóstico o el tratamiento que le vamos a administrar, o la forma en la que tomamos decisiones en situaciones atípicas, se enmarca más dentro del concepto del arte del saber hacer. Hace ya más de un siglo que Sir William Osler, uno de los considerados padres de la medicina moderna, afirmó que “la práctica de la medicina es un arte basado en una ciencia”.

Es por ello que hoy, con su permiso, voy a dirigir mi discurso hacia un área que conozco bien: la práctica de la Medicina y en concreto el tratamiento del cáncer. Un área de conocimiento que, parafraseando una vez más a Sir William Osler, tiene una buena dosis de ciencia y muchos miligramos de arte.

El cáncer constituye uno de los mayores problemas de salud en el mundo desarrollado y su impacto negativo incide, de manera especial, en los grupos humanos más desfavorecidos. En los últimos 20 años se ha producido un progreso real tanto en la comprensión como en el manejo del tratamiento del cáncer. Desde el comienzo de los años 90 la frecuencia de las muertes producidas por cáncer ha ido disminuyendo a un ritmo medio del 0.7% anual. Este progreso ha llevado a cifras globales de curación próximas al 60%. En todo caso, a pesar de que se ha producido un progreso real, es clara la necesidad de avanzar hacia un objetivo final, que no puede ser otro que prevenir y curar todas las formas de cáncer.

Pero el cáncer, sabemos ahora, es un conjunto de enfermedades que se

caracterizan por el crecimiento incontrolado a partir de una sola célula. Este crecimiento se origina como consecuencia de mutaciones de nuestro material genético, el ADN, que afecta a genes que son responsables del crecimiento celular. En una célula normal, poderosos circuitos genéticos controlan de modo férreo el crecimiento celular. En la célula cancerosa estos circuitos de control se han roto, lo que conlleva a un crecimiento celular desbocado. La división celular normal permite a los organismos crecer, adaptarse, repararse, vivir en una palabra.

La división celular descontrolada propia del cáncer, por otro lado, permite a las células crecer, florecer, adaptarse, recuperarse, repararse, en una palabra vivir, pero en esta ocasión a costa de nuestra propia vida. Las células cancerosas crecen más rápidamente, se adaptan mejor. Son una mejor versión de nosotros mismos aunque con un comportamiento que lleva a la destrucción del propio organismo de donde se han originado.

De esta descripción inicial podemos deducir que la lucha contra el cáncer no puede ser fácil ni comparable con otros problemas médicos habituales. Una lucha contra nuestras propias células no puede ser otra cosa que una verdadera pesadilla.

Esta pesadilla sólo se puede combatir con un instrumento: el Conocimiento. El antídoto perfecto contra esta enfermedad no es otro que conocer sus puntos débiles para poder combatirla con éxito. Este conocimiento se puede extraer fundamentalmente del estudio y la investigación que ofrecen las Universidades. Y ello se han dedicado, desde hace ya muchas décadas, un número importantísimo de científicos dedicados específicamente a conocer en profundidad esta enfermedad.

Sin embargo, la batalla contra el cáncer continua siendo uno de los mayores retos para la ciencia médica. En los últimos años los avances que se

han logrado en el campo de la biología molecular del cáncer, han permitido identificar los mecanismos genéticos y moleculares que causan la transformación celular maligna. Estos avances han abierto las puertas al desarrollo de bioterapias dirigidas contra dianas moleculares esenciales para las células malignas. Estos nuevos tratamientos poseen una mayor especificidad antitumoral que la quimioterapia convencional y por ello tienen una mayor eficacia y menores efectos secundarios.

Mi disertación va a tratar sobre los avances producidos en la investigación de los tratamientos del cáncer, dirigidos hacia una terapia personalizada de esta patología, tema de indudable importancia en investigación traslacional aplicada a la clínica.

El cáncer es una enfermedad genética, por lo que si tuviéramos que identificar un punto de inflexión, un momento en el que la batalla contra la enfermedad empezó a no estar irremediablemente perdida, fue en 1953. En este año, dos investigadores, Watson y Crick describieron la estructura de doble hélice del ADN. El descubrimiento, que les valió a los investigadores el premio Nobel, supuso un importante hito para la humanidad y en concreto un importante punto de partida para el conocimiento del cáncer.

Son innumerables los ejemplos de otras muchos científicos, investigadores, médicos, cirujanos, radiólogos o farmacólogos, que han seguido los pasos de Watson y Crick. Gracias a ellos y gracias a su tesón e inquietud, hemos asistido a una época vibrante en Medicina en general y en la Oncología en particular. Todos hemos aportado ese pequeño grano de arena que hace la playa, ó esa gota de agua que llena el mar.

Desde entonces, y con todas estas pequeñas aportaciones, hemos llegado en la actualidad a la secuenciación completa del genoma, un verdadero hito en la investigación en cáncer. La secuenciación del genoma

ha permitido un intenso conocimiento de los mecanismos genéticos que subyacen en el origen y desarrollo de los tumores. Pero además los constantes e inagotables avances en materia genética, han permitido introducir nuevas herramientas en la investigación oncológica.

Por enumerar sólo algunas, entre estas herramientas que podemos emplear hoy en nuestra asistencia o en las investigaciones en cáncer, se encuentran los nuevos tests de diagnóstico genético, la caracterización molecular de las alteraciones cromosómicas asociadas al cáncer hereditario, la redefinición de las enfermedades en función de subtipos genómicos y el hallazgo de nuevos marcadores biológicos.

Pero además, y paralelamente a los avances en materia genómica, el conocimiento directo ó indirecto generado a partir de la definición de la estructura del ADN nos ha conducido a la introducción de nuevos tratamientos en el manejo de esta enfermedad.

Al igual que ocurre con la genómica, la vertiente farmacológica ha experimentado cambios intensos en periodos relativamente cortos. Nuestro arsenal terapéutico ha crecido de forma exponencial en tan sólo 20 años. Pero no sólo ha crecido en cantidad, también en calidad. Con la irrupción de los biomarcadores predictivos de respuesta, hemos pasado del uso de fármacos citostáticos, que inducen parada de ciclo celular o apoptosis con escasa especificidad por la célula tumoral, a la introducción paulatina de terapias dirigidas contra una diana concreta. Esta terapia dirigida contra un marcador o diana es la base de la medicina personalizada o de las terapias diana.

Se ha cumplido pues el sueño de Paul Ehrlich. Este médico y bacteriólogo alemán soñaba, a principios del siglo XX, con aislar una “bala mágica”, es decir un tratamiento altamente específico que atacara a las bacterias como una “bala” pero minimizando el impacto sobre las células

sanas. Curiosamente para referirse a estos compuestos utilizó el término de quimioterapia y no de antibiótico. Este sueño “mágico” es hoy una realidad en Oncología, al menos en algunos tipos de tumores. La terapia dirigida ha pasado de ser una previsión o una declaración de intenciones a convertirse en una estrategia cotidiana de la que se benefician miles de pacientes en todo el mundo.

Todos estos avances han ido implantándose en nuestra rutina diaria, pero debemos de reconocer que el esfuerzo invertido ha sido ingente. “El progreso no es ni fácil ni rápido”. Este pensamiento, pronunciado en voz alta por Marie Curie, no es más que la constatación del enorme valor que tiene todo el conocimiento del que hoy disfrutamos. Es un reflejo de que el avance en Medicina esta lleno de obstáculos y dificultades. De ello, debía de ser consciente Marie Curie, mujer, galardonada con el premio Nobel no una sino dos veces, que es en parte responsable de los avances terapéuticos y diagnósticos aplicados ampliamente en el manejo del cáncer.

Sus descubrimientos sobre el radio y sus propiedades radioactivas han sido la base de la actual radioterapia. Marie Curie, finalmente fallecería de una enfermedad hematológica consecuencia de la exposición prolongada a la radiactividad, por lo que se puede decir, que dio la vida por la investigación y el progreso. Hoy día, las técnicas de radioterapia desarrolladas a partir de sus descubrimientos, compiten o complementan a las nuevas técnicas quirúrgicas de un tratamiento locorregional óptimo en los pacientes con cáncer.

Finalmente, además de los avances genéticos, terapéuticos farmacológicos, y de radioterapia y cirugía, cabe destacar el relevante papel de las nuevas técnicas diagnósticas. Extenso es el camino recorrido desde hace poco más de un siglo cuando Wilhelm Roentgen, físico alemán, descu-

brió unas curiosas radiaciones electromagnéticas capaces de atravesar un cuerpo y reproducir las imágenes del interior de ese cuerpo sobre una película fotográfica. El comité del Nobel no dudó en concederle el premio “en reconocimiento de los extraordinarios servicios que ha brindado por el descubrimiento de los notables rayos que llevan su nombre”. Pero Roentgen, en un ejemplo de integridad y humildad, renunció por motivos éticos tanto al premio económico como a la patente sobre los rayos, e incluso renunció a que los rayos llevaran su nombre. Es por esto que hoy conocemos en todo el mundo a estas maravillosas radiaciones electromagnéticas como Rayos X. Sólo los alemanes, se resistieron a sus deseos, y hoy día aquel país es el único que continúa denominándolos RoentgenStrahlen (rayos Roentgen). Desde entonces hasta hoy, las constantes modificaciones y descubrimientos han permitido a los médicos el acceso a herramientas diagnósticas cada vez más potentes y eficaces. Desde la TAC, a la PET-TAC, pasando por la resonancia o la gammagrafía, las nuevas técnicas que nos permiten mayor fiabilidad y precisión para saber qué les pasa a nuestros pacientes.

Tal es esa precisión y fiabilidad, que hemos dado un paso más y ya no sólo diagnosticamos el cáncer en individuos sintomáticos, ahora también somos capaces de hacerlo en personas asintomáticas. Así nacerían en los años 90, los programas de cribado poblacional como el programa de screening mamográfico. Nuestra capacidad es tal gracias a las tecnologías diagnósticas enunciadas, que podemos saber cuando un paciente está enfermo antes de que el propio paciente lo note. Así no sólo tratamos mejor, sino que lo hacemos mucho antes.

Pero dentro de la esfera diagnóstica no se pueden pasar por alto, los relevantes cambios experimentados en el estudio histopatológico de los tumores. El enunciado de la “teoría celular” por el también alemán Rudolf

Virchow, a finales del siglo XIX, supuso un verdadero hito y sigue vigente aún en nuestros días. Según esta teoría la enfermedad no se origina de un órgano sino que surge de una célula de forma primaria. Con esta sencilla observación, Virchow, sentenció el origen de los tumores y el establecimiento de las metástasis. “Omni cellulla ex cellulla”, toda célula proviene de otra célula, es un principio básico, acuñado por Virchow, que rige aún hoy y que supone el establecimiento de las bases de la Anatomía Patológica. Grandes avances ha experimentado esta especialidad, desde los tiempos de Virchow. Hoy día no se concibe una estrategia terapéutica sin un adecuado diagnóstico histopatológico, y la Anatomía Patológica ha roto ya sus límites pasando lenta , pero progresivamente, de ser una especialidad diagnóstica a tener importantes implicaciones en la identificación de dianas terapéuticas, entrando a formar parte de la estrategia terapéutica.

IMPACTO DEL CÁNCER EN NUESTRA SOCIEDAD

El cáncer es actualmente, a pesar de todos los avances logrados, uno de los problemas de salud más importantes en la mayoría de los países occidentales por su frecuencia, letalidad, el sufrimiento humano que provoca, los recursos sanitarios implicados en su asistencia y los numerosos interrogantes existentes sobre su etiología.

Las cifras son descorazonadoras, casi 10 millones de personas mueren de cáncer cada año en el mundo; una de cada tres mujeres y uno de cada dos hombres serán diagnosticados de cáncer a lo largo de su vida y en países occidentales el cáncer ya ha superado a la enfermedad cardiovascular como causa más frecuente de muerte.

Entre las edades de 45 a 65 años el cáncer es responsable de más muertes que las enfermedades cardiovasculares ó los accidentes de tráfico juntos.

Mientras que en las últimas 3 décadas la mortalidad cardiovascular ha disminuido en un 60%, la mortalidad por cáncer ha permanecido estable.

A lo largo del siglo XX se ha observado en casi todos los países un evidente aumento en la incidencia del cáncer, en gran parte debido a la mayor longevidad de la población, ya que la edad es uno de los factores de riesgo más importantes para la aparición del cáncer. Es evidente que el patrón de morbilidad y mortalidad de las sociedades occidentales ha cambiado; contribuyen a ello en gran medida el mejor control de las infecciones y de los problemas derivados de la malnutrición. Por otro lado, las nuevas tecnologías aplicadas al diagnóstico del cáncer y el mejor acceso a la atención sanitaria están facilitando el diagnóstico de tumores que, en otros momentos, habrían permanecido largo tiempo ocultos y posiblemente nunca hubieran podido ser diagnosticados. .

Sin embargo, el incremento de la incidencia no hay que vincularlo únicamente a cambios en la estructura de edad de la población, a las nuevas tecnologías o a los programas de cribado, sino a la influencia de otros factores. La asociación del cáncer con factores ambientales está ampliamente aceptada, entendiendo como tales desde los que afectan globalmente a poblaciones, como la contaminación atmosférica y los carcinógenos ocupacionales, además de factores relacionados con los hábitos de vida como el consumo de tabaco, alcohol, el tipo de dieta o la actividad física.

Estos factores ambientales interaccionan con la célula sana induciendo en ella modificaciones en su material genético. Es por ello que el conocimiento tanto de los mecanismos genéticos como biológicos de la célula tumoral constituyen, como decíamos, el camino para combatir esta enfermedad.

BASES MOLECULARES DEL CÁNCER

La transformación maligna

Desde que Watson y Crick sugirieran su estructura de doble hélice, la ingente inversión en investigación ha generado un gran conocimiento sobre la biología del cáncer y la genética molecular. En los últimos años, los avances que han acontecido en el campo de la biología molecular, han permitido identificar los mecanismos genéticos y moleculares que causan la transformación celular maligna, y han abierto las puertas a la utilización de nuevos biomarcadores predictivos y pronósticos, así como al tratamiento molecular del cáncer.

Los recientes éxitos con nuevas terapias, se basan en este conocimiento acumulado durante décadas de investigación básica en genética, señalización celular y biología celular y molecular. En particular, hemos aprendido que la génesis del cáncer se asemeja al proceso de mutación y selección subyacente en nuestra propia evolución y que las señales que estimulan o suprimen la proliferación, la muerte celular, la diferenciación y quiescencia en las células cancerosas son similares a las que ocurren en células normales durante el desarrollo.

También hemos aprendido que la alteración de las características que dotan a las células de un fenotipo maligno es causada por mutaciones en células somáticas de los llamados oncogenes, con ganancia de función, y de los genes supresores de tumor, con pérdida de función inhibitoria.

Oncogén es aquel gen alterado cuyo producto puede actuar de manera dominante para ayudar a que una célula se transforme en maligna. Los

productos de los oncogenes incluyen factores de transcripción, remodeladores de cromatina, factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento, moléculas transductoras de señal y reguladores de apoptosis.

Un gen supresor de tumor es aquel gen que evita la formación de un cáncer, y aquellas mutaciones que resultan en una pérdida de su función aumentan la susceptibilidad a cáncer. Típicamente están involucrados en el mantenimiento de la integridad genómica (reparación de ADN, segregación cromosómica) y en el control del ciclo celular. La mutación en genes supresores tiene como consecuencia la adquisición del denominado fenotipo mutador, que conlleva una mayor tasa de mutación y con ello la adquisición del repertorio de mutaciones necesario para desencadenar un cáncer. El paradigma de gen supresor es p53

Una vez que han ocurrido las primeras mutaciones, se facilita el desarrollo de mutaciones adicionales que van a posibilitar el desarrollo del tumor a través de un proceso de múltiples pasos, en una sucesión de cambios genéticos que proporcionan una ventaja de crecimiento.

En el año 2000, Hanahan y Weinberg sugirieron que la inmensa mayoría de tumores, independientemente de las peculiaridades genéticas de cada tumor, surgen de la adquisición de seis alteraciones fenotípicas de la fisiología celular que de manera colectiva dictan el crecimiento maligno: (1) proliferación celular autónoma; (2) insensibilidad a señales antiproliferativas; (3) evasión de apoptosis (muerte celular programada); (4) inducción de angiogénesis; (5) capacidad de división indefinida (inmortalidad replicativa); (6) capacidad de invasión y metástasis. Para que se produzca un cáncer, deben estar activadas varias de estas alteraciones, aunque su orden de aparición y su número total varíen en los distintos tipos de tumores.

Estas seis características siguen siendo básicas, si bien se han ampliado tras el conocimiento generado en la última década, incorporándose entre otras, la capacidad para modificar el metabolismo energético y la evasión de los mecanismos inmunes.

Proliferación celular autónoma

Las células normales requieren señales de crecimiento para alcanzar un estado de actividad proliferativa que permita el mantenimiento de su población. Estas señales proliferativas suelen transmitirse al interior de la célula a través de receptores transmembrana (p. ej., familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico), a los que se unen diversos factores de crecimiento (p. ej., el factor de crecimiento epidérmico y el factor transformador de crecimiento alfa) en la superficie de la membrana celular.

A diferencia de las células normales, las tumorales presentan una menor dependencia de los estímulos exógenos de crecimiento. Las estrategias moleculares que garantizan esta autonomía proliferativa se basan, en general, en la producción autocrina de sus propios factores de crecimiento, en alteraciones de los receptores transmembrana o bien de las cascadas señalizadoras intracelulares que traducen la señal proliferativa en acción.

Se han descrito varios mecanismos de activación aberrante del receptor: sobreexpresión, amplificación del gen, mutaciones activadoras, sobreexpresión del ligando y/o pérdida de mecanismos de retroalimentación negativa. De igual modo, en la mayoría de los tumores se detectan mutaciones activadoras en reguladores intracelulares esenciales de las vías de señalización de los receptores transmembrana como Ras o fostatidili-

nositol 3-cinasa (PI3K), o bien mutaciones inactivadoras de reguladores negativos como PTEN (fosfatasa y homólogo de tensina deleciónado en el cromosoma 10). En ocasiones se observan alteraciones en las señales extracelulares.

La activación anómala de los receptores transmembrana y de sus vías de señalización, se acompaña de un curso clínico más agresivo. Por ello se propuso que estos receptores podrían ser dianas terapéuticas óptimas para el tratamiento de los tumores. La reciente confirmación de esta hipótesis con la eficacia de los tratamientos dirigidos contra receptores de la tirosincinasa, ha revolucionado el tratamiento del cáncer.

Entre los receptores de la tirosincinasa, los miembros de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), constituida por 4 miembros (EGFR o ErbB1, HER2 o ErbB2, ErbB3 y ErbB4), representan un buen ejemplo. Esta familia de receptores tiene un elevado grado de homología estructural y funcional. Cada receptor consta de un dominio extracelular causal de la unión al ligando y la dimerización, un dominio transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosincinasa⁶. De entre los 4 miembros, no se conoce ligando para ErbB2, y otro, ErbB3, no posee actividad tirosincinasa. Los receptores ErbB1, ErbB3 y ErbB4, tras la unión del ligando, dimerizan preferentemente con ErbB2, un transactivador potente de la señal intracelular. La dimerización activa el dominio cinasa intracitoplásmico y a continuación se autofosforilan los múltiples residuos de tirosina de la cola c-terminal de ambos monómeros. Las tirosinas fosforiladas permiten el anclaje de proteínas señalizadoras (p. ej., Grb2 y/o Shc), que activan las 3 vías principales de señalización: la vía Ras/Raf/MAP-cinasa, la vía Jak/Stat y la vía PI3K/Akt, responsables de funciones tan esenciales como la transcripción, la regulación del ciclo celular, el metabolismo, la apoptosis, la

motilidad celular y la diferenciación..

Entre los miembros de la familia EGFR, ErbB1 y ErbB2 han sido ampliamente estudiados como dianas terapéuticas. Las concentraciones elevadas de ErbB2 se relacionan con un peor pronóstico en el cáncer de mama. ErbB1 interviene en el desarrollo y la progresión de tumores de cabeza y cuello, pulmón, páncreas, vejiga y mama. Del mismo modo, los tumores que sobreexpresan los 2 receptores presentan un peor pronóstico que los que sobreexpresan uno solo. Actualmente se dispone de 2 clases de agentes anti-EGFR que ofrecen diversas ventajas potenciales de tratamiento: anticuerpos monoclonales dirigidos contra el dominio extracelular del receptor y moléculas pequeñas, inhibidoras de forma competitiva del adenosintrifosfato del dominio tirosinasa intracitoplásmico del receptor. Finalmente, se están desarrollando inhibidores de las principales vías intracelulares de señalización, con resultados esperanzadores.

La insensibilidad a señales antiproliferativas

Toda célula normal responde a estímulos tanto proliferativos, que le inducen a la división, como antiproliferativos encargados de regular este proceso evitando la mitosis incontrolada. La insensibilidad a señales antiproliferativas es uno de los signos característicos de las células tumorales, produciéndose como consecuencia una clona celular con capacidad de dividirse de forma incontrolada. El factor clave en esta decisión es la proteína del retinoblastoma (pRb), que cuando está hipofosforilada bloquea la proliferación mediante el secuestro y alteración funcional de los factores de transcripción E2F, responsables del control de la expresión de los genes esenciales para la progresión de la fase G1 a la fase S.

La proteína pRb se hiperactiva en cáncer y su consecuencia es que las células son insensibles a las señales anti-proliferativas que normalmente bloquean la transición a la fase S. Las mutaciones de p16 tendrían un efecto similar. También tiene efecto anti-proliferativo TGF β , factor soluble que evita la inactivación de pRb y con ello el avance de la fase G1. Una pérdida de expresión o función de receptores de TGF β o mutaciones que eliminan la expresión de moléculas que transducen la señal de TGF β (factores SMAD), permiten la inactivación de pRb. Sin embargo, se conoce que TGF β tiene un papel dual en cáncer, actuando como supresor en las fases iniciales de los tumores y como agente pro-tumoral en fases avanzadas. El segundo mecanismo anti-proliferativo que las células cancerosas deben superar es el escape del programa de diferenciación, asociado a un estado post-mitótico e irreversible. La sobre-expresión de Myc o la inactivación de la vía APC/ β -catenina son ejemplos de escape a esta diferenciación.

La evasión de apoptosis

La capacidad que una población celular tumoral tiene de expandirse en número está determinada no sólo por su tasa de proliferación celular, sino también por la tasa de muerte celular. La adquisición de resistencia a la muerte celular programada o apoptosis representa una característica de la mayoría de los tumores.

Esta característica otorga a los tumores la capacidad de crecer, incluso con bajas tasas de proliferación. Los mecanismos fundamentales para desactivar apoptosis incluyen la pérdida de función del supresor de tumor p53 y la ganancia de función de inhibidores de apoptosis (Bcl-2). El mecanismo más frecuente de evasión de apoptosis es la inactivación

funcional de p53, que ocurre en más del 50% de los cánceres.

p53 detecta el daño del ADN, hipoxia, sobre-activación de oncogenes u otras anomalías. Las mutaciones de p53 con frecuencia resultan en una expresión anómala de una proteína capaz de interferir con la función de p53 nativo, asociada a una mayor estabilidad de p53 y su retención en el núcleo de las células. La pérdida funcional de p53 elimina un sensor clave del daño del ADN y la célula puede seguir proliferando en presencia de estas anomalías, perpetuando e incrementando las lesiones génicas.

Inducción de angiogénesis

La angiogénesis es el mecanismo de creación de nuevos vasos sanguíneos. Este proceso desempeña un papel fundamental en múltiples procesos fisiológicos como la reparación del daño o la cicatrización. Las células tumorales son capaces de pervertir este proceso fisiológico aprovechándolo en su propio beneficio. Así pues, la angiogénesis tumoral permite a las células malignas recibir el oxígeno y los nutrientes necesarios y desarrollar tumores más allá de un determinado tamaño.

Sin la ayuda de la angiogénesis tumoral, los tumores no podrían crecer más de 2 mm. Esta necesidad se ve asegurada mediante la producción, por las células tumorales, de factores de crecimiento vascular que dirigen la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). La angiogénesis no sólo permite el crecimiento tumoral primario, sino que además proporciona una vía de migración tumoral para acceder a la circulación sistémica y establecer metástasis a distancia, teniendo en cuenta además que los vasos sanguíneos formados son vasos anómalos, fenestrados, que permiten la “fuga” de las células tumorales. La angiogénesis, bien sea fisiológica o patológica, está gobernada por una serie

de factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Entre ellos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-A) es el más potente y específico de los mitógenos de las células endoteliales, y actúa como un factor de supervivencia celular endotelial y como un factor clave en la movilización de los precursores celulares endoteliales hacia los neovasos nacientes. El VEGF-A ejerce su actividad uniéndose a los receptores de la tirosincinasa VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (flk-1/KDR), que se expresan de forma casi exclusiva en las células endoteliales. Su papel fisiológico más importante es la promoción de una correcta angiogénesis en respuesta a la hipoxia.

El VEGF no sólo desempeña un papel en la vascularización y el crecimiento del tumor primario, sino que además interviene en los estadios iniciales durante el establecimiento de nuevos focos metastásicos. El ARN mensajero de VEGF está sobreexpresado en la mayoría de tumores y tiende a relacionarse con un mal pronóstico.

Algunas teorías sitúan también a la angiogénesis en un papel protagonista en el curioso fenómeno del “despertar” de la célula quiescente. Tras la génesis del tumor primario algunas células son capaces de diseminarse por el torrente sanguíneo y establecerse en distintos órganos a distancia, como los ganglios, la médula ósea o las vísceras. Sin embargo, en muchas ocasiones estas células no desarrollan metástasis macroscópicas de inmediato, sino que se quedan en un estado latente o quiescente. Entran en un estado denominado “tumor dormancy”. Este estado celular “durmiente” puede mantenerse durante años o incluso décadas. Sin embargo en algunos casos, tras un tiempo indeterminado, esta célula experimenta un “despertar” pasando a ser una célula con capacidad proliferativa y con una elevada capacidad para desarrollar macrometástasis. En línea con la teoría de “seed and soil” (la semilla y el terreno), enun-

ciada por el médico británico Stephen Paget, el devenir de esa célula quiescente (la semilla) estará influenciada por el microambiente del órgano en el que asiente (el terreno). Se postula pues que el paso de un estado de quiescencia vascular a un estado angiogénico y con capacidad proliferativa, se produce por un desequilibrio entre sustancias pro- y anti-angiogénicas en el microambiente celular. Se conocen más de dos docenas de factores inductores de angiogénesis y un número similar de inhibidores endógenos. Entre ellos, las principales señales que inician la angiogénesis son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico. El VEGF fue identificado originalmente como un factor de permeabilidad vascular secretado por células tumorales. Los VEGF ejercen su efecto a través de diversos receptores de membrana, entre ellos, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en las células endoteliales; un tercer receptor, VEGFR-3, se ha relacionado con linfangiogénesis. Su activación desencadena señales de supervivencia, mitogénesis, migración y diferenciación de las células endoteliales, permeabilidad vascular y movilización de células endoteliales progenitoras desde la médula ósea.

El desarrollo de anticuerpos capaces de unirse al ligando VEGF, y con ello evitar la activación de sus receptores, ha permitido demostrar que su administración en modelos animales es capaz de inhibir el crecimiento tumoral.

Por lo tanto, la vía de VEGF ofrece una diana antiangiogénica especialmente atractiva, y el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal antiinmunoglobulina G1 humanizado que bloquea la unión de las diferentes isoformas de VEGF con sus respectivos receptores, ha sido aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de mama y otros tumores.

Capacidad de división indefinida (Inmortalidad replicativa)

A principios de los años 60, el Dr. Leonard Hayflick realizó un sencillo experimento induciendo a células embrionarias a dividirse una y otra vez. El Dr. Hayflick pudo constatar que ninguna célula era capaz de dividirse más de 40 a 60 veces. Una vez llegado a este punto las células eran incapaces de iniciar una nueva mitosis. A este fenómeno se le denominó el “Límite de Hayflick”.

El límite de Hayflick es una constatación que justifica las teorías programadas del envejecimiento. Entre estas se encuentra la teoría telomérica. Un telómero es la porción final de un cromosoma. El telómero no es portador de información cromosómica relevante; de hecho su función fundamental es la de aportar inestabilidad cromosómica. En cada división se produce de forma fisiológica un pequeño acortamiento de ese telómero. Cuando se produce un acortamiento telomérico importante como consecuencia de múltiples divisiones, la célula alcanza el “límite de Hayflick” y entra en estado senescente.

La telomerasa es un complejo ribonucleoproteico formado por un componente ARN (hTER), una subunidad proteica con actividad transcriptasa inversa (hTERT) y otras proteínas asociadas. La telomerasa dirige la síntesis de los telómeros de los extremos cromosómicos utilizando el componente integral de ARN como plantilla; se sabe que desempeña un papel clave en el mantenimiento de la longitud del telómero y en la senescencia replicativa. Las células humanas normales expresan valores bajos o indetectables de actividad telomerasa, por ello cuando experimentan un número determinado de divisiones, entran en estado senescente como consecuencia del acortamiento telomérico.

Sin embargo, todo lo contrario ocurre con las células tumorales.

En el año 1951 fallecía en el hospital Hopkins la ciudadana norteamericana Henrietta Lacks, a consecuencia de un carcinoma epidermoide de cérvix. Momentos antes de su muerte, su tumor en progresión, tras haber sido tratado previamente con radioterapia, fue biopsiado. Las células del tumor de la Sra. Henrietta Lacks llegaron al laboratorio del Dr. George Otto Gey quien comenzó a cultivarlas como parte de una investigación. El hallazgo del Dr. Gey tuvo un impacto irrepetible en la investigación venidera, mucho mayor del que nunca hubiera sospechado la Sra Lacks. Sus células no respetaban el límite de Hayflick, sino que eran inmortales. Estas células han constituido una famosa línea celular llamada He La, el acrónimo del nombre de la desgraciada señora Henrietta Lacks. Entre las características de esta línea estaba la intensa actividad de la telomerasa en cada una de las divisiones.

La expresión ectópica de telomerasa incrementa el tiempo de vida de ciertas células somáticas humanas normales. La inhibición de la telomerasa, en cambio, limita el crecimiento de células tumorales *in vitro*¹⁰⁹. Tras un lapso variable de tiempo, la inhibición de la actividad telomerasa finaliza con la erosión de los telómeros y la posterior entrada en senescencia o bien en la muerte celular. La actividad telomerasa se ha detectado durante la progresión del cáncer de mama y los valores de ARN mensajero de hTERT se relacionan con el pronóstico. Por lo tanto, todas estas observaciones apoyan el papel de la telomerasa en la capacidad proliferativa celular necesaria para la immortalización y la carcinogénesis, y en los últimos años, se ha propuesto una serie de estrategias con el objetivo de inhibir la subunidad hTER o hTERT de la telomerasa, cuya eficacia deberá analizarse exhaustivamente en el futuro.

Capacidad de Invasión y metástasis

La invasión tisular y metástasis es la capacidad de las células cancerosas de escapar del tumor primario y colonizar un nuevo tejido con acceso a nutrientes y espacio no limitantes. Los procesos de invasión y metástasis requieren la pérdida de moléculas de adhesión intercelular, invasión del microambiente local, intravasación en el sistema circulatorio y extravasación a tejidos distantes. Estos fenómenos son eventos poco frecuentes, ya que su adquisición no confiere una ventaja a las células tumorales en el crecimiento local, evitando una expansión clonal dentro del tumor primario. Por otra parte, la gran mayoría de células que se diseminan están poco dotadas para sobrevivir y proliferar en tejidos ajenos, por lo que la mayoría acaban muriendo. De esta forma, la capacidad de migrar y colonizar otros tejidos surge por selección darwiniana en un contexto poco favorable a las células tumorales, proceso que sigue en orden cronológico una serie de eventos:

1) adquisición de capacidad de invasión y motilidad mediante el fenómeno de la transición epitelio-mesénquima (EMT), un programa de transdiferenciación en el que las células epiteliales pierden sus características epiteliales y adquieren atributos de células mesenquimales, incluyendo un aumento de la capacidad de motilidad, invasión y resistencia a la apoptosis. El programa de EMT es esencial para la morfogénesis embrionaria y queda latente en el adulto. Sin embargo, la EMT puede ser reactivada en distinto grado en muchos tumores mediante una inducción de factores de transcripción, como Snail, Twist o Slug, reprimiendo la expresión de proteínas epiteliales, como E-caderina o citoqueratinas, e induciendo la expresión de vimentina, N-cadherina, fibronectina, PDGF o metaloproteinasas de matriz, propias de las célu-

las mesenquimales. La consecuencia de estos cambios es la pérdida de adhesión, y la adquisición de motilidad e invasión, permitiendo iniciar la cascada de invasión y metástasis. Parece que la EMT es reversible mediante una transición inversa mesenquimal-epitelial.

2) Intravasación y supervivencia en la circulación.

3) Arresto y extravasación de las células hacia el parénquima del nuevo órgano.

4) Creación de la micrometástasis y las metástasis clínicamente manifiestas.

En relación al fenómeno de las metástasis, dos cuestiones fundamentales están centrando el debate en investigación en los últimos años. La primera de ellas está en relación al tropismo de las metástasis, probablemente influenciado por una predilección de ciertos tumores por ciertos tejidos y también por la existencia de factores mecánicos y circulatorios del tumor primario. Se han descrito patrones de genes que favorecen la colonización de ciertos tejidos y el crecimiento en el mismo una vez colonizado. Sin embargo, no todas las células metastásicas crecen y son capaces de producir una lesión clínicamente detectable. Este segundo fenómeno es la segunda cuestión a estudio y es el que se conoce como “tumor dormancy”, en el que la enfermedad micrometastásica permanece inactiva e indetectable durante años o décadas, siendo responsable de las recidivas de la enfermedad años o décadas después del tratamiento del tumor primario.

Capacidad de modificar el metabolismo energético y Evasión de los mecanismos inmunes

En 2011, Hanahan y Weinberg incorporaron dos nuevos eventos nece-

sarios o favorecedores del crecimiento tumoral. Por un lado, la capacidad de las células malignas de modificar o reprogramar el metabolismo energético, garantizando así que en condiciones desfavorables, la célula sea capaz de soportar una replicación ilimitada. Por el otro, una segunda capacidad que hace referencia a la evasión de la célula neoplásica de los mecanismos inmunológicos que puedan agredirle, en especial la respuesta mediada por linfocitos T y B, macrófagos y células NK.

Adicionalmente, otras dos nuevas características favorecedoras del crecimiento tumoral fueron enunciadas por los mismos autores: la denominada inestabilidad genómica, que permite a la célula acumular un gran número de mutaciones que induzcan la progresión tumoral, y la acción promotora del crecimiento del tumor realizada por células del estroma circundante.

De esta forma se puede entender el cáncer como una enfermedad tisular o de un microambiente. Muchos de los conceptos que aquí se han comentado se refieren de manera preferente a cambios moleculares de la célula cancerosa. Sin embargo, esta visión se considera simplista dado que la influencia del microambiente y de todos los tipos de células que componen un tejido, como los fibroblastos, el sistema inmunológico o los vasos, en la generación y progresión del cáncer se considera cada vez de mayor importancia. Existe una red de interacciones entre las células malignas genéticamente alteradas y las células vecinas que son pervertidas para colaborar en el desarrollo maligno.

Sólo gracias a este conocimiento han podido generarse nuevas líneas de investigación para la obtención de fármacos eficaces contra el cáncer y en la actualidad hemos podido asistir al nacimiento de muchos compuestos nuevos con importantes efectos en la lucha contra el cáncer.

En este sentido, el arsenal terapéutico disponible hasta hace 15-20 años

eran únicamente los citostáticos o lo que se conoce comúnmente como “quimioterapia”. Los citostáticos constituyen un grupo de fármacos de diferentes mecanismos de acción que inducen la apoptosis o muerte celular mediante la interacción con distintos sistemas de la célula, en el ADN, o en el citoesqueleto. La principal desventaja de esta familia de fármacos es su escasa especificidad para atacar exclusivamente la célula tumoral, por lo que su mecanismo de acción necesariamente afecta a células sanas.

Sin embargo el último hito del tratamiento con el cáncer es lo que se denomina medicina personalizada o de precisión. Este tipo de terapia consiste en el desarrollo de compuestos que se centran o se “dirigen” contra un objetivo concreto, una proteína o un receptor de membrana que se encuentran únicamente en la célula tumoral. La terapia de precisión constituye la puesta en marcha del sueño de la “bala mágica” de Ehrlich.

Esta terapia dirigida o de precisión ha permitido identificar durante su desarrollo no sólo el fármaco dirigido sino la diana en la célula tumoral, y en muchas ocasiones, dicha diana adquiere la capacidad de predecir si la célula responderá o no al tratamiento. Esto es lo que se denomina biomarcador. Es decir, la identificación de una proteína en la célula que constituye a la vez el talón de Aquiles del tumor y un “informador” de que el tumor se verá afectado por esa terapia.

Así, hemos pasado de los tratamientos clásicos citotóxicos, como es la quimioterapia, cuyo fin último era la destrucción de la célula tumoral al producir importantes alteraciones en el ADN o en los microtúbulos, a otros tratamientos dirigidos contra los mecanismos moleculares aberrantes; dirigiendo específicamente la terapia contra las células malignas y su microambiente, haciendo del tratamiento contra el cáncer, un

procedimiento menos tóxico y altamente efectivo.

De hecho si echamos la vista atrás, todos los avances en los tratamientos que se han ido introduciendo desde los primeros citostáticos sintetizados en los años 60, han aportado frente al tratamiento anterior o bien una mayor especificidad frente al tumor, lo que incrementaba su eficacia, o bien una menor agresividad en tejidos y órganos sanos, lo que reducía su toxicidad.

SELECCIÓN DE TRATAMIENTOS DIRIGIDOS EN BASE A LA COMPOSICIÓN GENÉTICA DEL TUMOR.

Aunque la quimioterapia citotóxica tradicional sigue siendo el procedimiento de elección, los tratamientos dirigidos forman ya parte del proceso terapéutico de muchos tumores. 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 implemen-

tación clínica de estos tratamientos requiere un desarrollo de biomarcadores predictivos y pronósticos 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.

ENSAYOS CLÍNICOS Y PAPEL DE LOS BIOMARCADORES

Esta comprensión de la biología del cáncer está siendo explotada para el desarrollo de tratamientos moleculares, que son la base de la medicina personalizada. Esta nueva generación de fármacos dirigidos a dianas moleculares promete una mayor eficacia y una menor toxicidad que la quimioterapia convencional. Sin embargo, la medicina basada en la evidencia requiere estudios amplios multi-céntricos para la demostración definitiva de superioridad en términos de eficacia de un tratamiento molecular frente a la terapia estándar. El éxito en este desarrollo de fármacos moleculares se sustenta en un adecuado diseño de los estudios clínicos que tenga en cuenta la variación real entre tumores o entre pacientes, y que va a influir y decidir la sensibilidad al tratamiento y la propia biología del tumor.

Existe, por tanto, una necesidad biológica, ética y económica que justifica el desarrollo de las herramientas precisas que son los biomarcadores, y del diseño de estudios clínicos tempranos que incorporen específicamente el uso de estos biomarcadores, una vez clínicamente validados, para una toma de decisiones rápida y eficaz y para su correlación con la

medida clínica del efecto del fármaco. De esta forma, estamos viviendo la transición desde un ensayo clínico basado en un compuesto a un ensayo basado en la biología y en los mecanismos moleculares del cáncer. Hemos visto algunas alteraciones que son clave en el mantenimiento de la naturaleza maligna del tumor, y a las que el cáncer está adicto, y generan hipótesis de trabajo a partir de los estudios *in vitro*. Precisamente estas alteraciones son las que abren ventanas terapéuticas basadas en la letalidad sintética y a la identificación de los biomarcadores que permitan la selección de pacientes e identificar aquellos con mayor probabilidad de respuesta a un compuesto. Los biomarcadores pueden ser clasificados en farmacodinámicos (PD, de *pharmacodynamic*), farmacocinéticos (PK, de *pharmacokinetic*), farmacogenéticos (PG, de *pharmacogenetic*), predictivos, de enriquecimiento y de medida de eficacia o subrogados. La integración de biomarcadores farmacodinámicos por un lado, y predictivos de respuesta por otro, debería permitir mejorar la eficiencia en el desarrollo inicial de nuevas terapias moleculares.

Biomarcadores farmacodinámicos (PD)

La farmacodinámica define el efecto biológico de un fármaco sobre los biomarcadores, y su evaluación requiere disponer de muestras biológicas pre- y post-tratamiento en las que se pueda analizar el marcador. De manera muy esquemática, la farmacodinámica nos puede ayudar a la:

1. Demostración de actividad farmacológica: inhibición de la diana (p.ej. inhibidor de EGFR bloquea la activación de EGFR *in vivo*)
2. Demostración de efectos biológicos dependientes de la diana, tales como inhibición de vías de transducción, inducción de apoptosis o reducción de la tasa de proliferación (p.ej. inhibidor de EGFR bloquea la activación de vía de MAPK, e induce apoptosis)
3. Ayuda a definir dosis biológica óptima, es decir, la dosis o rango de

dosis mínimo que bloquea de manera suficiente y consistente la diana.

4. Entender mecanismos de resistencia (p.ej. inhibidor de EGFR induce la activación de vía de Akt, causante de algunos casos de resistencia)

Por tanto, los biomarcadores farmacodinámicos permiten la confirmación de que el fármaco utilizado bloquea su diana molecular y modula las vías de transducción de señal dependientes de la misma, y por tanto, ayudan a identificar el rango de dosis activas y la toma de decisiones en continuar o no el desarrollo de un compuesto. En el inicio de un ensayo fase I, estos marcadores se determinarían en biopsias seriadas de tejido normal, como la piel, o en mucosa bucal, y sólo ocasionalmente en tejido tumoral, dado que es un procedimiento en general más invasivo. Sin embargo, cuando se han constatado efectos farmacodinámicos en tejido normal, luego es necesario comprobar que también ocurren en los tumores.

Algunos ejemplos de biomarcadores PD en tejido son la medida de los niveles de la diana en su forma fosforilada o activa, como EGFR o mTOR, o sencillamente la medida de la modificación en el tiempo de la proliferación tumoral o de la apoptosis con marcadores como la caspasa 3. La utilización de los biomarcadores PD permiten construir un marco de decisión en el ensayo clínico denominado huella farmacológica auditable (pharmacologic audit trail, PhAT). Este marco permite unir las distintas fases del desarrollo del compuesto a los hallazgos de los estudios PD y PK en el contexto del propio ensayo. Ejemplos de este PhAT han permitido identificar dosis de administración de fármacos, esquemas de tratamiento o combinaciones de tratamientos de mayor eficacia, utilizando inhibidores de EGFR, de mTOR o inhibidores de las enzimas poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), como olaparib, en tumores sólidos.

La incorporación de biomarcadores en el diseño de los estudios clínicos tempranos o fase I es un área de intenso trabajo en la actualidad. En contraste con la medida de la eficacia clínica y del concepto de la Máxima Dosis Tolerada (MTD) empleados en el uso de agentes quimioterápicos clásicos, el desarrollo de los nuevos fármacos biológicos reúne nuevos conceptos como la Dosis Biológica Eficaz (EBD), o aquella concentración del fármaco que es capaz de inhibir su diana o de producir el bloqueo de los mecanismos biológicos dependientes de ella. En este tipo de estudios, la información proporcionada por los biomarcadores PD y PK permite analizar en tiempo real los efectos de cada nivel de dosis ensayado y tomar decisiones rápidas. No obstante, existe una limitación importante en este abordaje, y es que las conclusiones obtenidas de pequeñas porciones de tejido tumoral o de tejidos o fluidos sanos no son indefectiblemente representativas de lo que acontece en la totalidad de la masa tumoral, donde existe una clonalidad o heterogeneidad conocidas y donde la cinética de distribución de los fármacos puede ser alejada de lo que ocurre en órganos sanos.

Biomarcadores Farmacogenómicos (PG)

Sin embargo, la información proporcionada por estos estudios PD y PK puede ser influenciada en términos de toxicidad o de respuesta por la variación inter-paciente. La incorporación de biomarcadores farmacogenómicos basados en la presencia de polimorfismos de nucleótidos (single nucleotide polymorphism, SNP) de determinados genes en línea germinal (no en el tumor) en algunos ensayos clínicos tiene como objetivo minimizar esta variación. Los SNPs impactan en la expresión o función de proteínas implicadas en el metabolismo de la diana del compuesto molecular, modificando por tanto la eficacia y toxicidad del fármaco. Idealmente, su estudio debe de realizarse de forma prospectiva

en el ensayo clínico temprano, fase I o first-in-human, para la definición de los perfiles de administración del fármaco, aunque la mayoría de validaciones de biomarcadores PG se realiza retrospectivamente en ensayos amplios fase II o III. En este segundo escenario, los pacientes son tratados a una concentración fija del fármaco, que se ajusta en función del perfil de toxicidad observado, aunque conlleva el riesgo de que una proporción de pacientes por sus características intrínsecas quede por debajo del umbral de eficacia del fármaco. El uso de estos biomarcadores PG y su incorporación en ensayos clínicos es un área potente en desarrollo.

Biomarcadores Predictivos de Respuesta

Los biomarcadores predictivos de respuesta permiten seleccionar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta a un determinado tratamiento molecular en función de las alteraciones presentes en el propio tumor. El uso de estos biomarcadores predictivos es crucial para acelerar el desarrollo y validación de estos tratamientos biológicos. Ejemplos clásicos son la utilización de trastuzumab, lapatinib, pertuzumab o T-DM1 en cáncer de mama HER2 sobreexpresado o amplificado; el reordenamiento BCR-ABL en la leucemia mieloide crónica para el tratamiento con imatinib; el reordenamiento de ALK para el tratamiento con crizotinib en cáncer de pulmón de célula no pequeña; la mutación de V600E de BRAF en melanoma para el tratamiento con vemurafenib. En todos los casos aquí comentados, el biomarcador predictor ha sido la identificación del estado de la propia diana del fármaco en las células tumorales, y su estudio se llevó en paralelo al desarrollo del propio inhibidor, garantizando el éxito rápido del mismo y reduciendo los costes de su desarrollo.

Sin embargo, en otras ocasiones la identificación del biomarcador predictivo se ha conseguido a partir de análisis retrospectivos sobre ensayos

amplios fase III. Los ejemplos paradigmáticos de esta situación son la identificación de las mutaciones de KRAS como predictor negativo de respuesta a los tratamientos con anticuerpo anti-EGFR, cetuximab y panitumumab, en cáncer de colon, o el estudio de las mutaciones de EGFR como predictor positivo para los inhibidores de EGFR, erlotinib y gefitinib, en cáncer de pulmón. En ambas situaciones, el análisis retrospectivo de las muestras tumorales reclutadas en ensayos clínicos permitió seleccionar subgrupos moleculares de pacientes asociados a un mayor beneficio del tratamiento. Para el éxito de estos estudios es fundamental, por tanto, la disponibilidad de muestras biológicas de los pacientes tratados.

Sin embargo, identificar predictores de respuesta a fármacos biológicos no siempre es factible, como ocurre en el caso de los ensayos con inhibidores multi-quinasa o multi-diana, ante una ausencia de resultados positivos o sólidos en los estudios preclínicos o en determinadas patologías con una dificultad intrínseca de reclutar pacientes o muestras.

La identificación y validación exitosa de biomarcadores predictivos en determinadas patologías deja aún cuestiones importantes sin resolver. Por ejemplo, una adecuada selección de pacientes con cáncer de mama en base a la alteración de HER2 no garantiza un beneficio en la totalidad de las pacientes, y, probablemente, la asociación de dicha alteración a otras mutaciones o disfunciones en la célula tumoral, modulan la respuesta al tratamiento. El reto en el futuro próximo es desentrañar el complejo de modificaciones moleculares que en conjunto se asocian a una mayor probabilidad de éxito a un tratamiento biológico.

Para tratar de responder a esta cuestión, se está trabajando en el uso de una variante de los biomarcadores predictivos, los denominados biomarcadores de enriquecimiento, que permiten refinar la selección de

pacientes. Estos biomarcadores muestran una evidencia científica suficiente para permitir su utilización o estudio en ensayos clínicos, aunque no han sido validados clínicamente. Un ejemplo de biomarcador de enriquecimiento es la detección de la mutación de BRCA1 o BRCA2 en pacientes con cáncer de ovario o de mama en el tratamiento con inhibidores de PARP. Otros potenciales biomarcadores de esta categoría son la pérdida de función de PTEN o las mutaciones activadoras de PIK-3CA en candidatos a tratamiento con inhibidores de la vía PI3K/AKT/mTOR. En este último caso, el predictor último probablemente sea una combinación de estos biomarcadores de enriquecimiento. También las alteraciones en el receptor MET, bien sobre-expresión, bien amplificación o mutación activadora podrían predecir la respuesta a inhibidores específicos de MET o a inhibidores duales ALK/MET.

Biomarcadores de medida de eficacia ó subrogados

Los biomarcadores de medida de eficacia ó subrogados son aquellos que permiten medir la eficacia y el beneficio clínico de un determinado tratamiento de forma precoz. Su uso trata de sustituir la evaluación clínica temprana y su validación requiere una perfecta correlación con la evolución y pronóstico de la enfermedad en el contexto del tratamiento administrado. Esta validación se basa en amplios y complejos meta-análisis de múltiples estudios fase III. Algunos ejemplos en los que se está trabajando son la detección de ADN circulante, el producto M30 del corte de la caspasa 3, la concentración en plasma del antígeno Ki67 o las células tumorales circulantes (CTC). Las CTCs podrían considerarse como un biomarcador no solo subrogado de la eficacia de un tratamiento, donde su validez está siendo demostrada en ensayos prospectivos fase III, sino como un biomarcador pronóstico de la evolución de la enfermedad, además de que permitiría identificar alteraciones moleculares en

estas células circulantes, soslayando el empleo de técnicas más invasivas. En conclusión, existe una evidencia acumulada que sugiere que el diseño clásico de ensayos clínicos tiene una utilidad limitada, especialmente en la situación que aquí nos planteamos de empleo de fármacos contra dianas moleculares. Incorporando hipótesis biológicas desde fases tempranas de estudio de estos compuestos, que incluyan los distintos biomarcadores que hemos discutido tras una suficiente validación clínica, se puede acelerar la toma de decisiones sobre el éxito de un fármaco. Además, seleccionando la mejor población a tratamiento en base a estas hipótesis biológicas y al uso de biomarcadores predictivos, en ensayos fase I pueden constatarse ya respuestas clínicas objetivables con el uso de fármacos dirigidos contra aberraciones moleculares o genéticas concretas, tal y como se ha descrito en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña con reordenamiento de ALK tratados con crizotinib o en melanoma con mutación V600E de BRAF y tratados con vemurafenib. En un futuro próximo, la incorporación de nuevas tecnologías para la identificación y conocimiento de alteraciones moleculares en el cáncer, no sólo a nivel genético, sino de su funcionalidad, su interacción con otras moléculas y con redes de proteínas, para su uso como biomarcadores en sistemas complejos de biología de sistemas, junto a la disponibilidad de nuevos fármacos contra diana cambiarán el escenario del tratamiento de esta enfermedad.

RUTAS DE SEÑALIZACIÓN Y TERAPIAS DIANAS PARA PERSONALIZAR EL TRATAMIENTO

El cáncer de mama está a la vanguardia de la medicina de precisión, se

ha elegido como modelo de investigación en Oncología, y encontramos en este tumor importantes ejemplos de esta terapia de precisión.

En el cáncer de mama, los receptores hormonales de estrógeno y progesterona, se convirtieron hace ya tres décadas, en las primeras dianas terapéuticas susceptibles de ser reguladas con fármacos diana

Los cánceres de mama que expresan receptores hormonales, que constituyen aproximadamente un 70% de los tumores de mama, son impulsados, en gran medida, por la vía de estrógenos. En estos tumores la hormonoterapia o modulación de los receptores mediante hormonas con el fin de inhibir esta vía, ha demostrado importantes efectos en el control de la enfermedad. En la actualidad, la terapia endocrina ha sido la primera estrategia de terapia dirigida y se ha convertido en el tratamiento habitual para el manejo del cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Con esta terapia se ha conseguido una disminución del riesgo de recaída de un 50%.

De un modo similar la sobreexpresión de HER2 como biomarcador predictivo de respuesta a las terapias anti-HER2 también ha modificado de modo muy ostensible el panorama del tratamiento de varios tumores como el cáncer de mama y más recientemente el cáncer gástrico.

En la transformación tumoral, la familia de los receptores de los factores de crecimiento epidérmico, juegan un papel de gran relevancia. Estos son 4 receptores de membrana con actividad tirosina-cinasa: HER1, HER2, HER3 y HER4.

La presencia de una sobre-expresión de receptores de membrana HER ó la alteración en esos receptores permite activar constitutivamente la vía de señalización al núcleo, y hace que las células tumorales se vuelven proliferativas de forma autónoma.

La sobreexpresión HER2 en cáncer de mama, está asociada con un fenome-

tipo clínico agresivo que incluye tumores con altas tasas de crecimiento, recaída sistémica precoz y disminución de la supervivencia

La terapia dirigida contra este tipo de receptores ha demostrado ser extraordinariamente eficaz, hasta el punto que gran parte de los avances recientemente conseguidos en el tratamiento del cáncer de mama, han ocurrido en este campo, en concreto contra el receptor HER2.

Se han desarrollado en la actualidad dos tipos de tratamientos dirigidos contra HER2: los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de actividad tirosin-quinasa. En el primer grupo se encuentran fármacos tan eficaces como trastuzumab, pertuzumab y TDM-1 y en el segundo grupo se encuentra lapatinib, un fármaco que inhibe las tirosin-quinasas de HER1 y HER2.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante contra el dominio extracelular del HER2. El trastuzumab inhibe la proliferación de células tumorales, induce la apoptosis, y reduce la angiogénesis inducida por el tumor en modelos preclínicos de cáncer de mama.

La introducción del anticuerpo monoclonal trastuzumab ha conducido a un cambio trascendental en la historia natural de esta enfermedad. Así pues, el cáncer de mama que sobreexpresa HER2, que supone alrededor de un 20% de todos los tumores mamarios, pasó de ser un tumor altamente agresivo y con un pronóstico infausto, a convertirse en un subtipo, que gracias al beneficio experimentado al ser expuesto al trastuzumab, mejoró enormemente su pronóstico.

Pero lo que hizo a trastuzumab enormemente eficaz, fue la posibilidad de seleccionar a aquellas pacientes que se iban a beneficiar de este tratamiento, mediante un biomarcador, la sobreexpresión de HER2. Así se vió que las mujeres con cáncer de mama en fase inicial, que recibían

tratamiento con trastuzumab tuvieron una reducción de recaída de más de un 45%, y reducción de muerte en más de un 35%. También en cáncer de mama avanzado el tratamiento con este anticuerpo produjo un aumento de supervivencia, todo ello, supuso un importante hito en el manejo de esta enfermedad.

En el cáncer de pulmón también encontramos claros ejemplos del impacto de la terapia de precisión. En el año 2004 se descubrieron que hasta en un 17% de cáncer de pulmón no célula pequeña existían una mutaciones del gen EGFR, aunque curiosamente esta frecuencia era mayor en personas no fumadoras, mujeres y de población asiática. En Europa y USA la frecuencia en adenocarcinomas es del 8% frente al 30-40% en la población asiática. Pero lo más importante fue el desarrollo de fármacos Inhibidores de Tirosin Kinasa (ITK) frente al EGFR, como el erlotinib, y gefitinib, que se unen al dominio ATP de la tirosina quinasa bloqueando la señalización posterior. Estos fármacos mostraron en diferentes estudios su superioridad sobre la quimioterapia, pero además su falta de actividad cuando no existían estas mutaciones. Hoy sabemos que las mutaciones del EGFR se encuentran en los exones 18 a 21 y que no todas las mutaciones son iguales. Así mientras la delección en el 19 y la mutación en el 21 (90% de todas ellas) confieren sensibilidad, la inserción que se presenta en el exón 20 (5%) determina resistencia primaria. Esto último podría estar relacionado con una activación constitutiva de la ubiquitinaligasa Cbl E3 y con una disminución en la expresión del EGFR, aunque también es posible un reciclaje (“turnover”) del EGFR. Por lo tanto hoy para tratar adecuadamente a un adenocarcinoma con mutación en el EGFR necesitamos además conocer el tipo de mutación. En 2007, se informó de la traslocación de genes ALK-ML4 en cáncer no microcítico de pulmón y en Agosto de 2011 se aprobó el uso de

Crizotinib (ITK de la vía ALK y MET) para el tratamiento de cáncer de pulmón avanzado con activación de esta vía. Como he dicho anteriormente, esta característica les confiere una alta sensibilidad al tratamiento, alcanzando una alta tasa de respuesta nada habitual en una patología de elevada mortalidad como es el cáncer de pulmón y cuya eficacia supera la anteriormente vista con la quimioterapia clásica. También en pacientes con otra mutación frecuente como es K-Ras se atisba la posibilidad de un tratamiento dirigido con un inhibidor de la vía MEK, selumetinib, que ha demostrado en un ensayo fase II mejorar la supervivencia global de estos pacientes, y que está a la espera de estudios confirmatorios

En el melanoma, también se ha experimentado estos últimos años cambios muy relevantes en su tratamiento que se han traducido en una esperanza importante para un número significativo de pacientes. El ejemplo de biomarcador accionable mediante terapia dirigida son las mutaciones de BRAF. Aproximadamente un 40-60% de los melanomas cutáneos tienen una mutación en el gen BRAF, siendo en el 80-90% de los casos debida a una sustitución del ácido glutámico por valina en el codon 600 (V600E). Esta mutación produce una activación constitutiva que puede ser inhibida con vemurafenib que presenta una importante actividad antitumoral (18). El estudio BRIM demostró que la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes tratados con vemurafenib era muy superior a la encontrada con dacarbazina (5.3 meses vs 1.6 meses), así como la supervivencia global a los 6 meses (84% vs 64%). Un hecho de enorme interés es que este fármaco induce (en el 15-30% de los casos) carcinomas escamosos de la piel y queratoacantomas, que aparecen en las primeras semanas en las lesiones solares de la piel. Lo curioso de este tema es que en estas lesiones se puede encontrar hasta un

60% de mutaciones en RAS (HRAS) mientras que en los casos esporádicos tan solo se produce en el 3-30% de los casos. Todo ello induce a pensar que vemurafenib en las células sin BRAF mutado produce una activación paradójica de las MAPK, con aumento del EGFR. Ya están en marcha nuevos inhibidores de BRAF V600E que no presentan este inconveniente.

En el cáncer de colon, desde el año 2008 es obligada la realización del estudio de mutaciones del gen KRAS en el cáncer colorrectal metastático, ya que es conocido que los fármacos anti-EGFR (cetuximab y panitumumab) sólo son activos cuando el gen KRAS es “wild type”. Los pacientes triples negativos (KRAS, BRAF, NRAS no mutados) serían los que más se beneficiarían de la terapia dirigida contra EGFR.

El ejemplo de los GIST (tumores estromales gastrointestinales) es paradigmático. El imatinib mesilato es un potente inhibidor de la proteína ABL y que además es enormemente efectivo en la leucemia mielóide crónica. Los GIST que tienen mutaciones en el gen KIT (80% de los casos) o en el PDGFR (10%) son especialmente resistentes a la quimioterapia pero extraordinariamente sensibles a imatinib, un fármaco dirigido contra la tirosinquinasa del receptor codificado por KIT. Así pues el estudio de la presencia de estas mutaciones predice la respuesta al fármaco. De manera interesante no todas las mutaciones son iguales. Los GIST con mutaciones en el exón 11 tienen una respuesta parcial en el 80% de los casos, y menor en los que presentan mutación en el exón 9, aunque esta mayor resistencia puede ser superada utilizando una dosis de imatinib superior

Finalmente, en todos los tumores sólidos se ha venido desarrollando en la última década toda una nueva familia de fármacos dirigidos contra una vía de trasducción o vías de señalización intracelular. Esta nueva

estrategia combina el concepto de la terapia dirigida o de precisión con un mecanismo de interferencia en los procesos biológicos moleculares que inducen a la célula a dividirse.

Las vías de trasducción de la señal desde los receptores de membrana al núcleo, son “senderos” fisiológicos, a través de los cuáles, el núcleo es informado que un factor de crecimiento ha interactuado con un receptor de membrana de la misma célula. Estas vías son verdaderas rutas de transmisión química, de forma que una serie de moléculas, y segundos mensajeros sufren cambios conformacionales que las pasan de un estado de reposo a un estado activo, otorgándoles así la capacidad de activar a su vez a la molécula consecutiva. De esta forma, y como si de un efecto dominó se tratara, el receptor, al interactuar con el factor de crecimiento, activa a su tirosinquinasa intracitoplasmática, que activa a la primera molécula de la vía de trasducción que, a su vez, activa a la segunda y así sucesivamente hasta que la señal llega al núcleo.

Las dos vías de señalización intracelular más importantes son la vía RAS y la vía PI3K-AKT-mTOR. El resultado de la transferencia de esta señal al núcleo, suele ser habitualmente, inducir a la célula a la división, proliferación ó invasión.

Por ello es de vital importancia que toda vía de señalización tenga mecanismos de frenado, que permitan volver a sus componentes de nuevo, a un estado de reposo. La activación constitutiva de alguna de estas vías de señalización, ya sea por una mutación que mantiene la vía activada en todo momento, ya sea por un fallo en los sistemas de frenado de la misma, otorga a la célula una insensibilidad a las señales antiproliferativas. Éste ha sido identificado como uno de los mecanismos importantes de desarrollo del cáncer.

Sin embargo, afortunadamente, se han ido desarrollando en los últimos

años una familia de fármacos con capacidad de inducir farmacológicamente la inhibición de la señal de esta vía, consiguiendo con ello un efecto antitumoral.

La evidencia sugiere que tanto tumores de mama con receptores hormonales positivos, como tumores con sobreexpresión HER2, utilizan la secuencia PI3K-AKT-mTOR para escapar de las terapias dirigidas contra las vías de los receptores hormonales y del HER2. Por lo tanto, la combinación de fármacos que bloqueen la vía PI3K, como los inhibidores de mTOR, con terapias endocrinas o con tratamientos anti-HER2, se perfila como una estrategia prometedora y con un elevado interés, como mecanismo de revertir el desarrollo de resistencias. Este hecho ya se ha demostrado en la clínica.

Existen otros mecanismos clásicos de combatir la progresión tumoral como la inmunoterapia, que aunque siempre se ha postulado como un mecanismo deseable, ya que utilizaría el propio sistema de defensa del organismo para combatir el tumor, en pocas ocasiones ha demostrado la eficacia deseada. Sin embargo, también en este campo estamos asistiendo a importantes avances. Por desgracia, una respuesta inmune natural para el cáncer no es típico, debido a diversos mecanismos moleculares por los cuales los tumores suprimen una respuesta inmune efectiva. Sin embargo, en este año ha habido resultados alentadores, con dos estrategias para desbloquear y mejorar la capacidad del sistema inmunológico para combatir el cáncer. Así, los estudios en fases iniciales en varios tipos de tumores como el melanoma o cáncer de pulmón nos muestran que la inhibición de algunos receptores implicados en el bloqueo de la respuesta de inmunidad celular contra estos tumores, como la proteína PD-1 en las células inmunitarias, o el bloqueo de sus ligandos PD-L1 de las células cancerosas, conllevan a respuestas de larga duración en estos

pacientes.

DESAFIO DE LAS TERAPIAS PERSONALIZADAS Ó DE PRECISION

Personalizar el tratamiento del cáncer es un objetivo necesario, pero para individualizar las decisiones terapéuticas se requiere gran cantidad de datos moleculares y de nuevas opciones terapéuticas. La medicina personalizada para el cáncer de mama presenta obstáculos, debido a la complejidad, heterogeneidad e inestabilidad genómica que caracterizan al cáncer.

La puesta en práctica de la medicina personalizada requiere una transición desde el concepto de “un fármaco para tratar a todos” a un enfoque más adaptado y preciso.

Las técnicas de nueva generación, o de alto rendimiento para identificar la caracterización molecular de los tumores, así como la propia composición genética del individuo, tienen un potencial extraordinario para seleccionar terapias más precisas para cada paciente. Así pues, nos hallamos en el momento adecuado para implementar una medicina molecular personalizada.

Sin embargo, hay varios retos que deben superarse antes de que la terapia personalizada del cáncer pueda ser una amplia realidad, como son: la falta de medicamentos eficaces contra la mayoría de las aberraciones genómicas, las limitaciones de las pruebas moleculares, la ausencia de biomarcadores predictivos validados, la heterogeneidad del tumor y su evolución clonal, y el coste de esta aproximación. Además, las técnicas de secuenciación masiva han demostrado que la mayoría de tumores

tienen múltiples mutaciones, posiblemente como consecuencia de una elevada inestabilidad genética inherente a la enfermedad. Por lo que va a ser imprescindible, identificar en cada tumor aquellas mutaciones “driver” de aquellas que no son determinantes (“mutaciones passenger”).

Algunas de las características ideales de un fármaco nuevo, incluyen la óptima selección del objetivo; la validación de la diana biológica; un perfil farmacocinético predecible; mínima toxicidad; mínimas interacciones entre fármacos y un perfil de coste-eficacia favorable.

Resultan asimismo un desafío asociado: las herramientas de evaluación de tumor; el diseño de ensayos clínicos y el proceso de elaboración y aprobación de fármacos, cuya superación es fundamental para mejorar el éxito alcanzado durante las últimas dos décadas.

Asimismo, el estudio de los mecanismos de resistencia es también de importancia crítica. Un mecanismo frecuente de resistencia primaria, es la falta de dependencia del tumor a aquellos genes o mecanismos hacia los que está dirigido el fármaco,

Más de 800 fármacos para el cáncer, se encuentran en estos momentos en desarrollo clínico, si bien la tasa de éxito suele ser limitada. Muchos factores pueden contribuir a estas bajas tasas de éxito: el escaso conocimiento en cuanto a los factores determinantes de la sensibilidad al fármaco y su resistencia; planes de desarrollo clínico mal concebidos y ejecutados; poblaciones heterogéneas de pacientes y la falta de biomarcadores que identifiquen a los pacientes más susceptibles de beneficiarse de tratamientos específicos; requisitos reglamentarios confusos, contradictorios o gravosos; y la falta de acuerdo entre médicos, investigadores y reguladores en cuanto a lo que constituye un beneficio clínico en algunas circunstancias.

Para solucionar estos problemas, respecto del desarrollo de fármacos,

debe realizarse un esfuerzo de colaboración entre investigadores, clínicos, bioestadísticos, reguladores, pacientes y la industria, quienes deberían encontrar un consenso alrededor de un objetivo común: traducir los conocimientos sobre la biología del cáncer en productos clínicamente útiles, más seguros y más eficaces para los pacientes.

Otros aspectos importantes en el Tratamiento actual del Cáncer.

Sin embargo, no sólo los nuevos fármacos han supuesto una novedad en el manejo del cáncer en los últimos años, sino que las nuevas técnicas quirúrgicas y radioterápicas, así como la introducción de los programas poblacionales en diagnóstico precoz han supuesto un importante cambio en el manejo de éstos pacientes.

Por un lado, el desarrollo de técnicas quirúrgicas más elaboradas ha contribuido de forma muy importante a un mejor control de la enfermedad y en la calidad de vida de los pacientes. Por ejemplo, el establecimiento de cirugías conservadoras en el cáncer de mama ha tenido un impacto fundamental en la calidad de vida de muchas pacientes supervivientes de esta enfermedad que pueden conservar el pecho con resultados estéticos razonables. Por otro lado, la resección de metástasis hepáticas en el cáncer de colon, la intervención del tumor primario en cáncer de riñón y de ovario o la resección de metástasis pulmonares y cerebrales han tenido un indudable impacto en la supervivencia de estos tumores en estadios avanzados. En otras ocasiones en términos de reducción de morbilidad o mortalidad operatoria, como en el desarrollo de la laparoscopia o gastrectomías menos agresivas.

En la misma línea de tratamientos locales, la introducción de nuevas tecnologías aplicadas al campo de la radioterapia ha permitido tratamientos locales más intensivos y con mejor tolerancia inmediata y tardía. Así pues, las nuevas técnicas de radiocirugía sobre metástasis cere-

brales, la radiofrecuencia sobre lesiones hepáticas o la radioterapia de intensidad modulada son buenos ejemplos de tratamientos novedosos que han modificado los tratamientos de estas enfermedades.

Además, la introducción de los programas de diagnóstico precoz o de cribado en cáncer de mama, colon o de cuello uterino es responsable de que el espectro de tumores malignos al que nos enfrentamos los clínicos haya cambiado, ya que contribuyen a detectar el cáncer cuando se encuentra en estadios muy iniciales, lo que nos permite empezar los tratamientos antes y así tratar de forma más exitosa.

CONCLUSIONES

A modo de conclusión podríamos decir que 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 su eficacia, 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, evaluando los mecanismos moleculares que determinan resistencia primaria frente a estos agentes; y en segundo lugar, a tratar de comprender el motivo por el cuál aquellos 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 dirigidos. Lo que se conoce como perfil mutacional de un tumor, se considera un indicador clave para seleccionar el tratamiento más adecuado para cada caso, 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.

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 tratamiento.

Estas observaciones plantean cuestiones sobre la mejor manera de aplicar los tratamientos dirigidos en la práctica asistencial: ¿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.

Un aspecto crucial, es la forma en que deberían seleccionarse los pacientes, y cuáles son de los que se espera, específicamente, que vayan a beneficiarse de un tratamiento dirigido mediante la caracterización adecuada de un biomarcador predictivo validado. Debe tenerse en cuenta la heterogeneidad molecular, que puede determinar que algunos estudios sean falsamente negativos y conduzcan al rechazo de un fármaco potencialmente útil. Estos nuevos tratamientos, abren nuevos retos científicos, asistenciales y económicos, para identificar la población diana y, también, sus vías de resistencia. Necesitamos conocer más para servir mejor a las necesidades de cada paciente.

Finalmente, y al objeto de optimizar los tratamientos que se están aplicando en la actualidad, así como para implementar la investigación clí-

nica con el fin de trasladar los beneficios que de ello se derivan lo más rápidamente a los pacientes, consideramos de la máxima importancia poner en marcha una serie de actuaciones que lo hagan posible.

En primer lugar las Administraciones responsables de la sanidad pública, deben poner los medios y recursos necesarios para que el costo farmacéutico no sea la excusa que posibilite la existencia de discriminaciones entre los pacientes, independientemente de su estrato social, nivel económico o cultural.

Debe darse un decidido apoyo y reconocimiento a los grupos investigadores cooperativos existentes, depositarios de la investigación independiente y académica. Se ha demostrado fehacientemente, la gran capacidad y potencial existente en la investigación clínica en nuestro país, así como la buena predisposición de los enfermos a participar en los ensayos clínicos. Partiendo de estas favorables condiciones, se deben agilizar los trámites de los estudios, tanto a nivel hospitalario como por parte de las administraciones, para que se conviertan en auténticos motores de progreso.

En el cáncer en general, y en el de mama en particular, se ha demostrado que el tratamiento adyuvante aumenta de manera significativa la curación de la enfermedad, por lo que toda agilidad será poca, para evitar cualquier retraso en su aplicación a la paciente.

Se impone que en los hospitales se creen, ó se refuercen, equipos multidisciplinarios, formados por expertos de las diferentes áreas, para potenciar la individualización de los tratamientos. Deben asimismo disponer de circuitos prioritarios, al tiempo que disponer de mecanismos para auditar sus resultados.

Hemos de ser muy conscientes de que aquellos hospitales que carezcan de una buena investigación, quedarán al margen del progreso y, conse-

cuentemente, perderán el tren de la competitividad, quedando lejos de la excelencia que nuestra sociedad exige. Deben desarrollarse unidades de investigación clínica y traslacional para conseguir, de verdad, una investigación aplicada.

Finalmente es necesario destacar que los tratamientos a aplicar a los enfermos, deben ser precedidos de una correcta y veraz información, única manera de respetar los derechos y la dignidad de los mismos. El paciente debe poder decidir con total autonomía, sin presiones, y con el conocimiento suficiente, salvaguardando con ello sus derechos y su dignidad como persona.

Para terminar quisiera decir que únicamente a través del esfuerzo de todos, y que haciendo compatible una medicina científicamente avanzada y plenamente humanizada, podremos trasladar los progresos de la investigación directamente al paciente y a la sociedad. Es del todo necesario y, sobre todo y lo más importante, es qué es posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alba E, Albanell J, de la Haba J, Barnadas A, Calvo L. Trastuzumab or lapatinib with standard chemotherapy for HER2-positive breast cancer: results from the GEICAM/2006-14 trial. 2013, British Journal of Cancer.

Albanell J, González A, Ruiz-Borrego M, Alba E, García-Saenz JA, Corominas JM, et al. Prospective transGEICAM study of the impact of the 21-gene Recurrence Score assay and traditional clinicopathological factors on adjuvant clinical decision making in women with estrogen receptor-positive (ER+) node-negative breast cancer. *Annals of Oncology*, 2011. 23 (3): p. 625-631

Albanell J, Andreu X, Calasanz MJ, Concha A, Corominas JM, Lluch A, et al. Guidelines for HER2 testing in breast cancer: a national consensus of the Spanish Society of Pathology (SEAP) and the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clinical & Translational Oncology*, 2009; 11 (6): p. 363-375.

Arribas J, Baselga J, Pedersen K, Parra-Palau JL. p95HER2 and breast cancer. *Cancer Res*. 2011;71: p. 1515–1519.

Arteaga CL, Baselga J.- Impact of genomics and personalized cancer medicine. *Clin Cancer Res*, 2012; 18: p. 612-618.

Bartholomeusz C; González-Angulo AM; Liu P; Hayashi N; Lluch A,

et al. High ERK protein expression levels correlate with shorter survival in triple-negative breast cancer patients. *Oncologist*, 2012. 17 (6); p. 766-774.

Baselga J, Cortés J, Kim SB et al.- Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2012; 366: p. 109-1119,

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: p. 2825–2831.

Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, Viña JR, Lluch A. Triple-negative breast cancer: molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. *Cancer Treat Rev*. 2010; 36(3):p. 206-215.

Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, de Gramont A. Biomarkers and surrogate end points--the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010;7(6):p. 309-317.

Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al.- Improved survival with Vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *New Eng J Med* 2011; 364: 2507-2516.

Chau CH, Rixe O, McLeod H, Figg WD. Validation of analytic methods for biomarkers used in drug development. *Clin Cancer Res*. 2008;14(19):p. 5967-5976.

Chin L, Gray JW. Translating insights from the cancer genome into clinical practice. *Nature*. 2008; 452(7187):p. 553-563.

Climent J; Pérez-Losada J; Quigley DA; Kim IJ; Delrosario R; Lluch A; Mao JH, et al. Deletion of the PER3 gene on chromosome 1p36 in recurrent ER-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010. 28 (23); p. 3770-3778.

Climent J, Dimitrow P, Fridlyand J, Palacios J, Siebert R, et al. Deletion of Chromosome 11q predicts response to anthracycline-based chemotherapy in early breast cancer. *Cancer Research*, 2007. 67 (2); p. 818-826.

Cortés J; Fumoleau P; Bianchi GV; Petrella TM; Lluch A, et al. Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2012. 30 (14); p. 1594-1600.

Cortés J; Di Cosimo S; Climent MA; Cortés-Funes H; Lluch A, Non-pegylated liposomal doxorubicin (TLC-D99), paclitaxel, and trastuzumab in HER-2-overexpressing breast cancer: a multicenter phase I/II study. *Clinical Cancer Research*, 2009. 15 (1); p.307-314.

Creighton CJ, Fu X, Hennessy BT, Casa AJ, Zhang Y, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, et al. Proteomic and transcriptomic profiling reveals a link between the PI3K pathway and lower estrogen receptor (ER) levels and activity in ER+ breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2010; 3 (13): R40-R40.

Croce CM: Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:p. 502-511.

Dalmases A; González I; Menendez S; Arpí O; Corominas JM; Servitja S; Lluch A; Rovira A; et al. Deficiency in p53 is required for doxorubicin induced transcriptional activation of NF-kB target genes in human breast cancer. 2013 Nov 23, *Oncotarget* (Epub ahead of print).

Dancey JE, Bedard PL, Onetto N, Hudson TJ. The genetic basis for cancer treatment decisions. *Cell*. 2012; 148:409–20.

de Bono JS, Ashworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature*. 2010 Sep 30;467(7315):p. 543-549.

Di Cosimo S, Bendell JC, Cervantes-Ruiperez A, et al. A phase I study of the oral mTOR inhibitor ridaforolimus (RIDA) in combination with the IGF-1R antibody dalotuzumab (DALO) in patients (pts) with advanced solid tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 28, No 15_suppl, 2010: 3008.

Díaz Rubio, E. La nueva oncología médica: introducción. En: Díaz Rubio, E. (editor) *La nueva oncología médica: aportación de la biología molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer*. You and Us. 2005, p. III – VIII.

Eroles P; Bosch A; Pérez-Fidalgo AJ; Lluch A. Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. 2011, *Cancer*

Treatment Reviews.

Fan C, Oh DS, Wessels L, et al. Concordance among gene-expression-based predictors for breast cancer. *N Engl J Med.* 2006; 10;355(6): p. 560-569.

Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007 Mar;18(3): p. 581-592.

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: p. 570–575.

Gianni L; Eiermann W; Semiglazov V; Manikhas A; Lluch A; Tjulandin S; et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 2010; 9712(375): p.377-384

Gianni L; Baselga J; Eiermann W; Guillem V; Semiglazov V; Lluch A; et al. Phase III trial evaluating the addition of paclitaxel to doxorubicin followed by cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil, as adjuvant or primary systemic therapy: European Cooperative Trial in operable breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 15 (27): p. 2474-2481.

Gonzalez-Angulo AM, Hennessy BT, Meric-Bernstam F, Sahin A, Lluch A, et al. Functional proteomics can define prognosis and predict pathologic complete response in patients with breast cancer. *Clinical Proteomics*, 2011; 1(8): p.1-11.

Gonzalez-Angulo AM, Ferrer-Lozano J, Stemke-Hale K, Sahin A, Liu S, Lluch A, et al. PI3K pathway mutations and PTEN levels in primary and metastatic breast cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2011; 6(10):p.1093-1101.

Hanahan D, Weinberg RA: Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: p. 646-674.

Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: p. 57-70.

Hatzis C, Pusztai L, Valero V, Booser DJ, Esserman L, Lluch A, et al. A genomic predictor of response and survival following taxane-anthracycline chemotherapy for invasive breast cancer. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 2011; 18(305): p.1873-1881.

Hayashi N, Iwamoto T, Gonzalez-Angulo AM, Ferrer-Lozano J, Lluch A, et al. Prognostic impact of phosphorylated HER-2 in HER-2+ primary breast cancer. *Oncologist*, 2011; 7 (16): p.956-965.

Higgins MJ, Baselga J.- Targeted therapies for breast cancer. *J Clin Invest* 121: p. 3797-3803, 2011.

Koppenol WH, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions

to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(5): p. 325-337.

La Thangue NB, Kerr D.- Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nature Reviews* 2011; 8: p. 587-596.

Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, Crocker LM, Parsons KL, Mai E, et al. Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibodycytotoxic drug conjugate. *Cancer Res*. 2008;68: p. 9280–9290.

Maitland ML, Shilsky RL.- Clinical trials in the era of personalized oncology. *CA J Clin*; 2011; 61: p. 365-381.

Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S.- The Protein Kinase Complement of the Human Genome. *Science*, 2002; 298: p. 1912-1934.

Martini M, Vecchione L, Siena S, Tejpar S, Bardelli A.- Targeted therapies: how personal should we go?. *Nature Reviews*, 2012; 9: p. 87-97.
Meric-Bernstam F; Chen H; Akcakanat A; Do K-A; Lluch A; et al. Aberrations in translational regulation are associated with poor prognosis in hormone receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, 2012; 5(14): p.R138-R138.

Nagore E, Montoro A, García-Casado Z, Botella-Estrada R, Insa A, Lluch A, et al. Germline mutations in CDKN2A are infrequent in female patients with melanoma and breast cancer. *Melanoma Research*,

2009; 4(19): p.211-214.

Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer* 2009;9:274-84.

Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, et al. Molecular portraits of human breast tumors. *Nature*. 2000; 17;406(6797): p. 747-752.

Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 20;353(16):1659-1672.

Rojo F; García-Parra J; Zazo S; Tusquets I; Ferrer-Lozano J; Menéndez S; Eroles P; Lluch A; et al. Nuclear PARP-1 protein overexpression is associated with poor overall survival in early breast cancer. *Annals of Oncology*, 2011; 5(23): p.1156-1164.

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.

Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, et al.- Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*; 2011; 12: p. 1004-1012.

Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J*

Stemke-Hale K, Gonzalez-Angulo AM, Lluch A, Neve RM, Kuo WL, Davies M, Carey M, Hu Z, Guan Y, Sahin A, Symmans WF, Pusztai L, Nolden LK, Horlings H, Berns K, Hung MC, van de Vijver MJ, Valero V, Gray JW, Bernardis R, Mills GB, Hennessy BT. An integrative genomic and proteomic analysis of PIK3CA, PTEN, and AKT mutations in breast cancer. *Cancer Res.* 2008; 1; 68(15): p. 6084-6091.

Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA et al. The cancer genome. *Nature*, 2009; 458: p. 719-724.

Tran B, Dancey JE, Kamel-Reid S et al.- Cancer genomics: Technology, discovery and translation. *J Clin Oncol*, 2012; 30: p. 647-660.

Untch M, Gelber RD, Jackisch C, Procter M, Baselga J, Bell R, Cameron D, Lluch A et al. Estimating the magnitude of trastuzumab effects within patient subgroups in the HERA trial. *Annals of Oncology*, 2008; 6(19): p.1090-1096.

Vasudevan KM, Barbie DA, Davies MA, Rabinovsky R, Lluch A, et al. AKT-independent signaling downstream of oncogenic PIK3CA mutations in human cancer. *Cancer Cell*, 2009; 1(16):p. 21-32.

Yauch RL, Settleman.- Recent advances in pathway-targeted cancer drug therapies emergin from cancer genome analysis. *Current Opinion in Genetics and Development* ; 2012; 22: p. 1-5.

Zaragoza R; Torres L; García C; Eroles P; Corrales F; Bosch A; Lluch A; Viña, J, et al. Nitration of cathepsin D enhances its proteolytic activity during mammary gland remodelling after lactation. *Biochemical Journal*, 2009; 2(419): p.279-288.



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

