

Medicina personalizada en el cáncer de mama

*Ana Lluch Hernández **

Jefe de Servicio. Servicio de Oncología y Hematología.
Hospital Clínico Universitario. Valencia

La terapia contra el cáncer ha experimentando importantes avances que se han producido con una celeridad inusitada. En los inicios del siglo XXI, el arsenal terapéutico disponible para el paciente enfermo de cáncer ha crecido considerablemente frente a hace tan sólo 20 años.

De hecho, ha pasado poco más de un siglo desde que en 1901, el premio nobel alemán, Paul Ehrlich enunciase la conocida teoría de la “bala mágica” en la que se refería a las cualidades que debería de poseer un buen fármaco antibiótico. Según esta teoría, un tratamiento de quimioterapia sería tanto más eficaz, cuanto más se pareciese a una bala mágica capaz de identificar y atacar únicamente el objetivo o “target” para el cual se administraba, dejando indemne el resto de tejidos sanos del organismo, lo que reduciría su toxicidad sin comprometer su eficacia.

Sin embargo esta teoría podría aplicarse a otro tipo de tratamientos. En concreto, la terapia contra el cáncer ha experimentado un proceso de selección y desarrollo de nuevos fármacos cada vez más dirigidos frente a un objetivo concreto, buscando respetar al máximo la célula sana. Así pues lo que Ehrlich bautizaría como “balas mágicas” se conoce hoy en el ámbito de la oncología como “terapia dirigida o terapia contra dianas moleculares”. 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.

En este sentido, el arsenal terapéutico disponible hasta hace 15-20 años eran únicamente los citostáticos o lo que se conoce comúnmente como “quimioterapia” (aunque este término es incorrecto pues se considera quimioterapia a cualquier tratamiento sistémico). 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 recientemente, se han introducido nuevas terapias dirigidas contra un objetivo concreto, una proteína o un receptor de membrana ubicada en la célula tumoral, en una concepción muy similar a la “bala mágica” de Ehrlich. Las primeras terapias antitumorales introducidas fueron anticuerpos monoclonales de administración intravenosa, sin embargo en los últimos años hemos asistido a un verdadero “boom” con el desarrollo de una nueva familia de terapias dirigidas orales, llamadas inhibidores de tirosinquinasa¹ (ver figura).

Sin embargo, no sólo los nuevos fármacos han supuesto una novedad en el manejo del cáncer, 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 una mejora del control de la enfermedad o en la calidad de vida de los pacientes. Así 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.

Por otro lado, la introducción de los programas de diagnóstico precoz o de cribado en cáncer de mama, de cuello uterino o en los últimos años de cáncer de colon son responsables 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. Así, en estas neoplasias en las que el diagnóstico precoz está implantado, hemos experimentado cómo cada vez hay más tumores de menor tamaño o menos avanzados, lo que nos permite empezar los tratamientos antes y así tratar de forma más exitosa.

Estudios retrospectivos han demostrado que el conjunto de nuevas terapias, cirugías más elaboradas y la introducción de los programas poblacionales de cribado han tenido un importante impacto reduciendo la mortalidad del cáncer desde los años 80. De hecho, se estima entre un 28-65% el descenso en mortalidad atribuido al beneficio de la terapia adyuvante y el diagnóstico precoz en el cáncer de mama.

Sin duda, el pasado del manejo del cáncer ha resultado estar lleno de apasionantes novedades y terapias que han supuesto un verdadero reto para los clínicos que han tenido que permanecer con una mente abierta a los cambios y en un estado de constante aprendizaje. En el futuro debemos aplicar lo que hemos aprendido, e innovar manteniendo la forma de trabajo que tantos éxitos nos ha reportado en el pasado. En este sentido, se vislumbran en el horizonte nuevos retos aplicables tanto a la investigación como a la clínica.

En primer lugar, como decíamos, el screening o diagnóstico precoz, ha supuesto un cambio en el espectro de tumores incrementando de forma considerable el diagnóstico de cáncer en estadios iniciales. Esto supone una enorme ventaja para el paciente, al que se le ofertan tratamientos dentro de una estrategia curativa.

En cuanto a la cirugía oncológica, este es igualmente un campo en constante evolución como consecuencia de la cada vez mayor especialización y desarrollo técnico. Las innovaciones quirúrgicas tienen siempre un impacto positivo, en ocasiones en términos de calidad de vida como el caso de la cirugía conservadora en mama, en otras ocasiones en términos de reducción de morbilidad o mortalidad operatoria, como en el desarrollo de la laparoscopia o gastrectomías menos agresivas. Estas innovaciones han sido consecuencia en muchos casos de la introducción de nuevas tecnologías en el quirófano. La principal consecuencia en el ámbito clínico, es la creciente necesidad de colaboración entre unidades, servicios o incluso entre distintos hospitales.

Finalmente las nuevas terapias han supuesto un verdadero cambio en el cáncer, sin embargo queda aún mucho camino por recorrer y parece que cuánto más beneficio hemos apreciado en el pasado más nos exigimos para el futuro. Por ello la investigación clínica y el desarrollo de nuevos compuestos es una necesidad acuciante en este contexto.

En el terreno de la investigación en cáncer, la estrecha colaboración entre clínicos y preclínicos ha supuesto la base de muchos éxitos en el pasado. De hecho, se ha acuñado un nuevo término, conocido como Oncología Translacional, que define la interacción entre la investigación clínica, básica y epidemiológica como medio para reducir la incidencia y mortalidad del cáncer. El desarrollo de terapias dirigidas y la mejoría en el conocimiento de nuevos factores pronósticos moleculares y genéticos se pueden considerar dos ejemplos en los que la interacción entre clínicos y preclínicos ha cosechado mejores resultados.

Por ello en el futuro, la colaboración entre clínicos y preclínicos, es decir la oncología translacional, constituirá la piedra angular de las investigaciones venideras. Por ello, existe una exigencia cada vez mayor para que el clínico, incremente sus conocimientos en biología molecular y se involucre cada vez más en investigación y para que el preclínico se coordine con el personal sanitario en los hospitales para llevar sus descubrimientos desde el banco del laboratorio hasta la cama del paciente.

Por otro lado, respecto a los fármacos con dianas moleculares específicas, cada vez se están desarrollando más y más compuestos contra distintas proteínas y receptores presentes, ya no sólo en la membrana de la célula tumoral, sino también en citoplasma y núcleo, consiguiendo la alteración y a veces detención de vías de señal muy importantes para la supervivencia del tumor. Así pues estas nuevas drogas contra las vías de trasducción de señal o contra enzimas implicadas en la replicación del ADN o en la mitosis, están empezando a arrojar resultados muy positivos en estudios fases I y se espera que en los próximos años den el salto a la cama del paciente.

En definitiva se comienza a vislumbrar un futuro lleno de esperanza para el paciente con cáncer y al mismo tiempo apasionante para el médico y el investigador. De hecho atendiendo a los enormes cambios introducidos en el tratamiento del cáncer que han ocurrido hace relativamente poco tiempo, se espera a relativo corto plazo un importante incremento de las opciones terapéuticas y con ello una evidente ganancia en supervivencia para nuestros pacientes.
