

CÁNCER: PERSONALIZACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

El primer estudio exhaustivo de la genética de un tipo de cáncer de pulmón de elevada prevalencia ha mostrado que en más de la mitad de los tumores de este tipo subyacen mutaciones que podrían ser tratadas con nuevos fármacos que, o bien se hallan en estadios avanzados de desarrollo preclínico o podrían desarrollarse muy fácilmente.

Para los millones de personas que padecen o padecerán [cáncer pulmonar de células escamosas](#), un tipo de carcinoma epidermoide, los resultados del estudio son esperanzadores ya que presagian un nuevo tipo de tratamiento en el cual los fármacos son diseñados específicamente para contrarrestar las anomalías genéticas de cada paciente. Según estimaciones, este tipo de cáncer pulmonar es responsable directo de la muerte cada año de alrededor de 400.000 personas en todo el mundo.

El trabajo ha sido [publicado online en la revista Nature](#)¹ el domingo, 9 de septiembre de 2012. En palabras del Dr. [Matthew Meyerson](#), adscrito al [Dana-Farber Cancer Institute](#), en Boston, Massachusetts, Estados Unidos, y responsable del estudio, que ha reunido a más de 300 autores, “el cáncer pulmonar de células escamosas es una enfermedad para la que no existen tratamientos específicos dirigidos a corregir las anomalías genéticas individualizadas de los pacientes. Estos hallazgos modificarán el panorama del carcinoma de células escamosas”.

Este estudio forma parte del [Cancer Genome Atlas](#)² un proyecto de los [National Institutes of Health](#), dirigidos a investigar las anomalías genéticas en el cáncer. El estudio del carcinoma de células escamosas es el segundo realizado, que casi pisa los talones a un [primer estudio sobre el cáncer de colon](#)³.

Este trabajo ha sido posible gracias a los progresos en la secuenciación del ADN que hacen factible escanear todo el ácido desoxirribonucléico, en lugar de buscar un gen en particular en un verdadero océano genómico. El cáncer es ahora considerada una enfermedad genética, en la que una (o varias) mutaciones del ADN dan lugar a un crecimiento masivo y disruptivo de las células. Los distintos tipos de cáncer son consecuencia del tejido u órgano donde el crecimiento de las células mutadas escape al control represivo inmunitario.

De conformidad con la visión genética del cáncer, en el estudio del carcinoma de células escamosas ninguna mutación predominó sobre otras; distintos pacientes tenían diferentes mutaciones.

Cáncer: personalización de los tratamientos

Cada vez está más extendida la opinión de que tratar el cáncer con fármacos relativamente inespecíficos no tiene mucho sentido. Así pues, los investigadores están planificando un nuevo tipo de valoración para el cáncer de células escamosas a base de tratar con fármacos específicos la mutación (o mutaciones) que subyacen en cada paciente. Esta estrategia presagia un innovador futuro para el tratamiento del cáncer.

El carcinoma pulmonar de células escamosas es especialmente prevalente (alrededor del 90%) entre personas con hábito de fumar, actual o pasado. Su mortalidad es muy elevada, superior, según algunas estimaciones, a la causada por los cánceres de mama, colon y próstata conjuntamente.

El nuevo estudio comparó tumores de 178 pacientes con cáncer pulmonar de células escamosas con células no cancerosas de los mismos pacientes. Se observó que más del 60% de los tumores tenían alteraciones en genes usados para fabricar enzimas que son particularmente vulnerables a nuevos tipos de fármacos antineoplásicos. Muchos de estos nuevos medicamentos se están estudiando en la actualidad en otros tipos de cáncer.

Estos enzimas funcionan como conmutadores (on-off) para el crecimiento celular. Cuando se produce una mutación de los genes que codifican estas enzimas, el conmutador queda bloqueado en la posición "on" (activado); y la célula pierde el control represor sobre su propia multiplicación. La célula adquiere así su condición de tumoral. En la actualidad, alrededor de doce empresas farmacéuticas disponen de fármacos, en distintos estadios de desarrollo preclínico, capaces de bloquear estas mutaciones; y que, en última instancia, impiden la síntesis de las enzimas defectuosas.

Aun cuando los cánceres de células escamosas analizadas en este estudio tuvieron mutaciones en los genes que codifican estas enzimas, los genes mutados y, por consiguiente, las enzimas sintetizadas, variaron entre distintos pacientes.

Uno de los hallazgos derivados del Cancer Genome Atlas es que el cáncer es una enfermedad individual, esto es, distinta en cada paciente, en palabras del Dr. [William Pao](#), investigador del [Vanderbilt-Ingram Cancer Center](#), en Nashville, Tennessee, Estados Unidos. El tratamiento del cáncer parece tomar la dirección de una medicina personalizada.

Pero el estudio ha dado lugar a un sorprendente hallazgo, por cuanto no se había observado hasta ahora en ningún tipo de cáncer: alrededor del 3% de los tumores tenían una mutación que les facultaba para soslayar el sistema inmunitario. Casualmente, un fármaco experimental que libera la trailla del sistema inmunitario ha sido estudiado recientemente en pacientes con cáncer pulmonar. Algunos de quienes no respondieron a este tratamiento tendrían este tipo de mutación.

Cáncer: personalización de los tratamientos

El verdadero cambio, no obstante, es trasladar estos hallazgos a la Clínica.

En primer lugar, los investigadores deben determinar qué mutaciones son esenciales para el crecimiento tumoral. Para que esto pueda llevarse a cabo, existen varias etapas: (1º) demostrar que si el gen mutado se inserta en el genoma de una célula normal, ésta se maligniza; (2º) mostrar que si el gen mutado se inserta en animales experimentales, éstos desarrollan un carcinoma pulmonar de células escamosas; y (3º) evidenciar que si el gen es reprimido (bloqueado en la posición “off”), mediante un medicamento, las células tumorales en cultivo, mueren. ¡Ardua tarea, en cualquier caso!.

A continuación comienzan los estudios en pacientes. Y aquí surge un nuevo problema, esta vez de tipo logístico. Si los pacientes con un determinado diagnóstico (carcinoma pulmonar de células escamosas, por ejemplo) se subdividen en función de su patrón de mutaciones genéticas, su número puede suponer una limitación para llevar a cabo estudios concienzudos con los nuevos fármacos disponibles. Para solventar estas limitaciones, se están creando Consorcios para conseguir un número de pacientes de un determinado tipo de cáncer con un patrón genético comparable para llevar a cabo ensayos clínicos cuyos resultados tengan relevancia y significación estadística.

Este modo de proceder demostró ser eficaz en otro tipo de cáncer pulmonar relativamente frecuente: el [adenocarcinoma](#). Actuando de esta guisa fue posible estudiar fármacos que solamente funcionaban en un 2% a 3% de los pacientes.

Un fármaco de [Pfizer](#), [Crizotinib](#)⁴ (inhibidor de la actividad enzimática “tirosina-quinasa”) que actúa en un tipo de adenocarcinoma pulmonar derivado de un reagrupamiento genético, inició sus ensayos clínicos en el año 2008. Una primera comunicación de los resultados se produjo al año siguiente, 2009; siendo [publicados en el año 2010](#)⁵.

[Crizotinib](#) se autorizó en el año 2011, para pacientes con adenocarcinoma subsiguiente a un determinado reagrupamiento génico. Esta alteración genética es tan infrecuente que solo se consideraron a priori 1.500 pacientes, siendo finalmente seleccionados 82 para realizar el estudio clínico. La experiencia del Crizotinib cambió el modo de pensar en la división oncológica de Pfizer. Según, [Mace Rothenberg](#), vicepresidente de la División Oncológica de esta multinacional farmacéutica (Pfizer), “la antigua manera de realizar los ensayos clínicos, donde los pacientes son reunidos en función del órgano afectado por el proceso canceroso, han pasado”. El tratamiento del cáncer se dirige cada vez más hacia sus bases genéticas, esto es, hacia las raíces del proceso neoplásico.

Es difícil saber si estamos en los inicios de un novedoso enfoque para el tratamiento del cáncer. Como farmacéuticos debemos conocer esta novedosa deriva científica, avalándola con nuestro compromiso deontológico y profesional.

Cáncer: personalización de los tratamientos

Me permito reproducir el lema que leí, tiempo ha, en el pabellón Fujitsu, en la Exposición Universal de Sevilla (1992): “We can not predict the future, but we can invent it” (“No podemos predecir el futuro, pero podemos inventarlo”).

Bibliografía:

- 1.- Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Published online 9 september 2012. Nature (2012) **doi: 10.1038/nature/11404**.
- 2.- The Cancer Genome Atlas. www.cancergenome.nih.gov. [consultado: agosto 2012].
- 3.- Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature 487: 330-337. Published online 18 July 2012 **d.o.i.: 1038/nature 11252**.
- 4.- Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma-kinase inhibition in non small cell lung cancer. N Engl J Med 2012; **363**: 1693-1703.
- 5.- [Anaplastic Lymphoma kinase Inhibition in Non-Small Lung Cancer](#). N Engl J Med 2010; **363**: 1693-1703.

Zaragoza, 13 de septiembre de 2012

*Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza*