

## EL *FIN* DE LA QUIMIOTERAPIA ANTICANCEROSA DE ALGUNOS TUMORES



Con creciente frecuencia la quimioterapia anticancerosa está siendo cuestionada, sobre todo en los cánceres de mama y pulmón, aquél el más común entre las mujeres, y el de pulmón el segundo más prevalente en hombres tras el de próstata.

En muchas situaciones, la inmunoterapia y la *terapia dirigida* están sustituyendo a la mucho más yatrogénica quimioterapia convencional.

Sin embargo, este cambio de paradigma es una tendencia que ha de abrirse camino tras décadas de arraigada práctica oncológica. Incluso en aquellas situaciones en que se continúa prescribiendo quimioterapia, los tratamientos tienden a ser más simples, breves y menos agresivos (dosis menores).

Los ciclos de quimioterapia anticancerosa asocian varios medicamentos en la convicción de que un abordaje más agresivo deja menos oportunidades al tumor para dar lugar a metástasis. Además dosis más bajas de cada fármaco son mejor toleradas.

[Emil Frei-III](#) fue un oncólogo pionero en el uso de la quimioterapia combinada. Esta propuesta se consideró vanguardista cuando se planteó durante la década de 1950. Sin embargo se convirtió en praxis médica, permitiendo desde entonces la *curación*

(supervivencia a cinco años) de muchos tipos de cáncer. Emil Frei-III falleció en 2013 a la edad de 89 años. Durante su vida tuvo posiciones preeminentes en los más prestigiosos centros oncológicos de Estados Unidos, tales como los [National Cancer Institute](#) (adscritos a los [National Institute of Health](#)), [M.D. Anderson Cancer Center](#) de Texas, y [Dana-Farber Cancer Institute](#).

A mediados del siglo XX la quimioterapia antineoplásica con un único medicamento, muy raramente con varios, se consideraba la última opción terapéutica. Los primeros fármacos eran muy tóxicos, derivados del [gas mostaza usado como arma química](#) durante la [Gran Guerra](#).

A mediados de la década de 1950, Emil Frei-III y Emil J. Freireich, ambos en los National Cancer Institute, comenzaron a estudiar un abordaje más complejo de la leucemia infantil usando cócteles de varios medicamentos, cada uno dirigido contra un aspecto concreto de la fisiología de la célula tumoral.

Cuando Frei y Freireich comenzaron sus trabajos, la leucemia infantil era una enfermedad irremisiblemente mortal. Hacia 1965, tras una década de ensayos clínicos y refinamiento de los protocolos de tratamiento, la supervivencia a cinco años era de alrededor del 40%; que se incrementaría hasta un 80% poco tiempo después. La esperanza de vida actual de los pacientes con leucemia es similar a los de la población general por lo que se puede estimar que los tratamientos disponibles tienen un éxito total, al menos desde un punto de vista estadístico.

Frei y Freireich aplicaron su estrategia al tratamiento del linfoma de Hodgkin con resultados muy favorables.

En el libro “The Emperor of All Maladies”, escrito por Siddhartha Mukherjee en el año 2010, galardonado con el Premio Pulitzer, se escribe acerca del Dr. Frei:

“He was charming, soft-spoken and careful. To watch him manage critically ill children and their testy, nervous parents was to watch a champion swimmer glide through water—so adept in the art that he made artistry vanish”

*Era encantador, hablaba suave y cuidadosamente. Ver como se manejaba con los niños gravemente enfermos y sus irritables y nerviosos padres, era como ver a un nadador de élite deslizarse debajo del agua de una manera artísticamente evanescente [traducción libre del autor del artículo]).*

Unos de los niños tratados por Emil Frei-III y Emil Freireich fue Edward M. Kennedy Jr, hijo del senador de Massachusetts. En el año 1973 perdió una pierna a consecuencia de un osteosarcoma. Tenía 12 años. Años más tarde se convirtió en abogado y defensor de los derechos de los discapacitados en New Haven.

Tres décadas atrás, los protocolos clínicos del National Cancer Institute de Estados Unidos recomendaban la quimioterapia al 95% aproximadamente de las mujeres con cáncer de mama.

El cambio se inició hace tres lustros cuando se autorizó el primer fármaco dirigido contra el cáncer de mama ([Trastuzumab](#)). Aproximadamente la tercera parte de los pacientes con cáncer de mama expresan en la superficie de las células tumorales una determinada proteína. Cuando [Trastuzumab](#) se administra conjuntamente con quimioterapia convencional, la recurrencia del tumor se reducía a la mitad, y la mortalidad disminuía a la tercera parte.

Trastuzumab es un [anticuerpo monoclonal](#) (el sufijo “mab”, de *monoclonal antibody*) humanizado tipo IgGκ dirigido contra la proteína HER-2 (*Human Epithelial Receptor type 2*). Esta proteína-quinasa (HER-2) es codificada por el gen *erbB2*, también denominado *neu*. Por ello, a veces se le representa como *HER/neu*. Esta proteína guarda estrecha homología con otros receptores (factores) proteicos de crecimiento epidérmico.

No obstante, resultaba llamativo que la recurrencia y la morbilidad eran relativamente independientes del tipo de quimioterapia y de las dosis administradas.

Todavía más: cuando Trastuzumab (Herceptin®) se administraba solo (sin quimioterapia) los resultados logrados no diferían sustancialmente.

Esta observación convulsionó el dogma de que la quimioterapia era la piedra angular de los tratamientos oncológicos. Sin embargo, los dogmas en medicina son casi prejuicios: es muy difícil desmontarlos, en parte porque cuestionan años (décadas) de praxis médica.

El grupo de trabajo dirigido por Jeanne Mandelblatt, profesora de medicina y oncología en Georgetown (datos no publicados cuando se redacta este texto, octubre 2021) ha estudiado a 572 mujeres de 60 o más años inscritas en un estudio federal (Estados Unidos). Mientras en 2012 el 35% fueron tratadas con quimioterapia, la cifra se redujo al 19% a finales de 2019.

En este cambio ha jugado un papel fundamental la reducción de costes de la secuenciación génica. Con esta técnica era posible, con garantías de éxito, la aplicación de la *terapia dirigida*.

En la actualidad hay al menos 14 nuevos medicamentos dirigidos contra el cáncer de mama, de los que 3 se autorizaron en 2020, y docenas más se hallan en diferentes estadios de investigación preclínica.

Los tres autorizados en 2020 lo fueron siguiendo el protocolo *fast-track* (uno de los mecanismos de aprobación acelerada de la [Food and Drug Administration](#)). Son:

- 1.- Margetuximab-cmkb (Magenza®) <sup>[1]</sup>. Indicado en los HER-2 positivos.
- 2.- Sacituzumab-hziy (Trodelvy®) <sup>[2]</sup>. Indicado en el cáncer de mama triple-negativo metastásico que representa aproximadamente el 20% de todos los cánceres de mama diagnosticados. Un cáncer de mama triple-negativo es refractario a los antagonistas de los receptores de estrógenos, progestágenos y a los bloqueantes del HER-2.
- 3.- Tucatinib (Tukysa®) <sup>[3]</sup>. Aprobado para los tumores HER-2 positivos. Ha sido autorizado dentro del [Project Orbis de la FDA](#) con la catalogación de [Orphan Drug](#).

Las *terapias dirigidas* aumentan la supervivencia en los casos más graves (cánceres de mama con metástasis). Así, las mujeres elegibles para tratamiento con Trastuzumab incrementaron su supervivencia desde los 20 meses (valor mediana) a principios de la década de 1990 a 57 meses (valor mediana) en la actualidad (2021). Para las mujeres con cánceres estrógeno-positivos la supervivencia aumentó de 24 meses en la década de 1970 a 64 meses aproximadamente en la actualidad. Existen casos de tumores en remisión 10 o 15 años después del tratamiento inicial.

No obstante, muchos oncólogos son renuentes a no usar quimioterapia. Durante años, se han visto obligados a contrapesar la eficacia de los tratamientos con su yatrogenia.

Otro ejemplo del cambio de paradigma es el tratamiento de los cánceres de pulmón.

Hace alrededor de 25 años, casi todos los pacientes con cáncer de pulmón avanzado recibían tratamientos agresivos de quimioterapia. Sin embargo, la supervivencia a un año era de alrededor del 50%, mientras el 100% sufrían graves efectos adversos. La supervivencia a cinco años apenas superaba el 5%.

Estas pésimas estadísticas apenas cambiaron hasta 2010, cuando surgieron las *terapias dirigidas*. En la actualidad existen nueve medicamentos de este tipo para el tratamiento del cáncer de pulmón, cuatro aprobados durante 2020, siendo estos últimos:

- 1.- Pralsetinib (Gavreto®) <sup>[4]</sup>. Indicado en cáncer pulmonar de células no-pequeñas y cáncer de tiroides portadores de una anomalía génica designada con el acrónimo RET ([rearranged during transfection](#)).
- 2.- Selpercatinib (Retevmo®) <sup>[5]</sup>. Indicado en el tratamiento del cáncer pulmonar de células no-pequeñas, así como dos tipos de cáncer de tiroides en pacientes cuyos tumores tienen una alteración (mutación o fusión) en un gen específico.
- 3.- Capmatinib (Tabrecta) <sup>[6]</sup>. Indicado para el cáncer pulmonar de células no-pequeñas portadoras de la mutación MET ([Mesenchymal-Epithelial Transition](#)). Esta mutación está presente en alrededor del 90% de todos los cánceres pulmonares de células no-pequeñas.
- 4.- Lurbinectedin (Zepzelca®) <sup>[7]</sup>. Indicado en el cáncer pulmonar microcítico (de células pequeñas), mucho más agresivo que el más común de células no-pequeñas.

Los tres primeros se aprobaron bajo criterio [Breakthrough Therapy](#); y Zepzelca® mediante [Accelerated Approval](#).

Los aprobados durante 2021 (hasta la fecha de cierre de este texto) son:

- 1.- Mobocertinib (Exkivity®) <sup>[8]</sup>. Indicado en el cáncer pulmonar de células no-pequeñas que expresan el receptor factor de crecimiento epidérmico (EGFR) cuando el tumor ha progresado (o es refractario) a la quimioterapia con sales de platino.
- 2.- Sotorasib (Lumakras®) <sup>[9]</sup>. Indicado en pacientes con cáncer pulmonar de células no-pequeñas portadores de la mutación KRAS-G12, que han recibido previamente tratamiento sistémico. Es el primer medicamento autorizado para los portadores de esta mutación (un 25% de todas las mutaciones en este tipo de tumores). [KRAS, es el acrónimo de Kirsten Rat Sarcoma].
- 3.- Amivantamab (Rybrevant) <sup>[10]</sup>. Indicado en cáncer pulmonar de células no-pequeñas que expresan el receptor EGFR. [EGFR, es el acrónimo de Epithelial Growth Factor Receptor].
- 4.- Tepotinib (Tepmetko®) <sup>[11]</sup>.

Aproximadamente la cuarta parte de los pacientes con cáncer de pulmón pueden ser tratados con estos medicamentos; y más de la mitad de quienes recibieron una *terapia dirigida* continúan vivos al cabo de 5 años. La tasa de supervivencia a cinco años para los pacientes con cáncer de pulmón avanzado se aproxima al 30%. Tristemente estas *terapias dirigidas* suelen dejar de funcionar al cabo del tiempo, y los pacientes han de recurrir a la quimioterapia clásica como última opción.

Hace unos cinco años se desarrolló otro tipo de tratamiento para el cáncer de pulmón: la inmunoterapia.

Hace unos años se inició en el Dana-Farber Cancer Institute un estudio. Dos de cada tres pacientes del ensayo no eran elegibles para las *terapias dirigidas*, pero sí para la inmunoterapia; de éstos la mitad recibían tratamiento de inmunoterapia asociado a quimioterapia.

La inmunoterapia se administra cada dos años. Este tipo de tratamiento ha duplicado la esperanza de vida.

Un centro referencial del tratamiento del cáncer (Dana Farber Cancer Institute, de Estados Unidos) está redirigiendo el tratamiento del cáncer de pulmón desde la quimioterapia a la inmunoterapia.

El origen de la inmunoterapia está descrito en un interesante libro de Charles Graeber [«The Breakthrough: Immunotherapy and the Race to Cure Cancer»](#) en el que se describe la historia de los distintos tratamientos de esta compleja «enfermedad» (en realidad, tantas enfermedades como estirpes celulares susceptibles de malignizarse), para a continuación abordar la que algunos creen *será* la cura definitiva: la inmunoterapia.

La inmunoterapia consiste en «entrenar» al propio sistema inmunológico del organismo para que combata la enfermedad.

Esta estrategia terapéutica ya se venía considerando desde que William Coley, un cirujano de Harvard (Estados Unidos) trató a una joven con un doloroso bulto en la mano. Realizó la exéresis del tumor palmar, pero la masa creció de nuevo. Pronto constató que se trataba de un sarcoma que ya se había expandido por todo el cuerpo. La paciente falleció con 17 años de edad. Una búsqueda retrospectiva en los archivos del hospital donde Coley ejercía como cirujano halló el caso de un inmigrante alemán, Fred Stein. Había sido hospitalizado en el año 1885 con una masa del tamaño de un huevo en

su mejilla. Durante los tres años siguientes Fred Stein fue operado cinco veces para extirparle la masa de su mejilla izquierda. Tras cada resección quirúrgica la masa crecía de nuevo, si cabe con más vigor cada vez hasta que llegó a ser del tamaño del puño de un hombre. Como era muy habitual en aquella época entre las personas intervenidas quirúrgicamente, Stein contrajo una infección por *Streptococcus pyogenes*. Esta infección bacteriana causaba un cuadro clínico con fiebre muy elevada, inflamación y, en muchos pacientes, la muerte. La sintomatología de este tipo de infecciones era tan llamativa que durante la Edad Media recibía el nombre de «Fuego de San Antonio».

Los médicos que cuidaban al infortunado Sr. Stein observaron que cada vez que el paciente sufría una crisis febril el tamaño de su tumor disminuía. Tras uno de estos brotes de fiebre el tumor desapareció. El paciente recibió el alta hospitalaria y vivió libre de cáncer durante muchos años.

Durante varios años William Coley trató de encontrar a Fred Stein. Finalmente dio con él en los suburbios, describiéndolo como «un hombre alto, demacrado, con la gravedad de un ermitaño del Antiguo Testamento». ¿Por qué este hombre había sobrevivido al cáncer mientras la muchacha adolescente había fallecido? Los dos tenían un tumor similar (sarcoma), y ambos habían sido tratados de idéntica manera. La única diferencia reseñable eran los cuadros febriles del Sr. Stein. De alguna manera la fiebre elevada del paciente alemán había espolado su sistema inmunitario que había confrontado el cáncer con extrema resolución.

William Coley llegó a preparar vacunas a base de bacterias, atenuadas o muertas, que remedasen algunos de los síntomas de un proceso infeccioso. Estas vacunas se denominaron *toxinas de Coley*. Tras la inyección de pequeñas cantidades de bacterias Gram negativas, vivas o muertas, se podía provocar la necrosis hemorrágica de los tumores en los animales de experimentación (ratones): los tumores se desangraban, oscurecían y se secaban.

En 1943, el grupo de trabajo dirigido por Murray J. Shear del National Cancer Institute identificó y aisló un componente activo de las bacterias Gram negativas, determinando que se trataba de un complejo de lípidos y azúcares que hoy día denominamos lipopolisacárido. Pronto se descubrió que el lipopolisacárido se ubicaba en la pared externa de las bacterias y que sus efectos eran un oxímoron, beneficiosos y/o perjudiciales.

El lipopolisacárido provocaba la necrosis hemorrágica de los tumores, aumentaba la resistencia de los animales de experimentación a las infecciones, y protegían al roedor frente a dosis letales de rayos X. Sin embargo, a dosis solo ligeramente más elevadas, el lipopolisacárido desencadenaba un *shock* potencialmente mortal. El lipopolisacárido se encuadró en el grupo de las endotoxinas.

En las postrimerías de la década de 1950, Baruj Benacerraf, a la sazón en el Hospital Clínico de New York, junto con Lloyd J. Old estudiaban el bacilo de Calmette Guerin, una forma atenuada del bacilo tuberculoso. El bacilo Calmette-Guerin protege frente la infección por el bacilo tuberculoso (*Mycobacterium tuberculosis*), pero también frente al crecimiento tumoral. He ahí otra prueba de que los productos bacterianos *podían destruir los tumores*. Los estudios posteriores confirmaron que ni el bacilo Calmette Guerin ni el lipopolisacárido destruían directamente las células cancerosas. El mecanismo era indirecto: la acción “tumoricida” era consecuencia de un factor sintetizado por el hospedador. De esta manera, Elizabeth A. Carswell, Robert L. Kassel, Barbara D. Williamson y Lloyd J. Old descubrieron el que desde entonces se denomina [«factor de necrosis tumoral»](#). Así pues, el efecto observado con el lipopolisacárido y el bacilo de Calmette-Guerin es intermediado por el «factor de necrosis tumoral».

El objetivo siguiente era aislar el «factor de necrosis tumoral». Se logró finalmente en el año 1984, tras la clonación del gen, el desciframiento de su estructura primaria (secuencia de aminoácidos de la proteína) y la obtención mediante bioingeniería de cantidades significativas. Este logro científico se debió al equipo dirigido por David V. Goeddel, de Genentech Inc., y al grupo de trabajo de Walter Fiers de la universidad estatal de Gante (Bélgica) y el laboratorio Biogen Idec. Hoy se sabe que el «factor de necrosis tumoral» es una trascendente proteína involucrada en los procesos inflamatorios e inmunitarios.

El «factor de necrosis tumoral» forma parte de una importante tríada molecular, junto con la interleucina-1 (con quien comparte muchas funciones) y el interferón- $\gamma$ .

Tras el fallecimiento de William Coley sus investigaciones se abandonaron a pesar de los intentos de su hija, Helen Coley Nauts, de difundir sus hallazgos. Con los años, la radioterapia y quimioterapia terminarían por imponerse en el tratamiento del cáncer. La consecuencia más importante de los trabajos de William Coley es que condujeron al descubrimiento del «factor de necrosis tumoral», hoy día más conocido por su acrónimo en inglés TNF $\alpha$  (Tumour Necrosis Factor- $\alpha$ ).



Charles Graeber describe en el libro cómo no se perseveró en esa estrategia para curar el cáncer, insistiendo en los tratamientos que describe gráficamente como «corte, quemadura y veneno» (epítome para referirse a cirugía, radioterapia y quimioterapia).

Tal vez la investigación del cáncer tomo durante muchas décadas una senda equivocada.

La historia contada en el libro de Charles Graeber corre pareja a la escrita por Siddhartha Mukherjee en *The Emperor of All Maladies* (premio Pulitzer 2010), mencionado antes. El texto de Siddhartha Mukherjee contribuyó a que se conocieran las líneas de investigación de la inmunoterapia.

Una de las historias involucra a un personaje excéntrico, casi bizarro. Se llama [James P. Allison](#), un tejano, quien descubrió una de las dos estructuras moleculares en que se fundamenta la inmunoterapia, la CTLA-4 (de Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4) [La otra vía de señalización celular, la PD1-de Programmed Death - fue descubierta por el japonés [Tasuku Honjo](#)]. Ambos científicos fueron galardonados *ex aequo* con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018.

El autor, Charles Graeber, es cauteloso al escribir sobre pacientes que han experimentado recuperaciones «milagrosas» con la inmunoterapia. Se remarca, con prudencia que, en la actualidad, la inmunoterapia anticancerosa no funciona en todos los pacientes, sin que se sepa porqué.

*No recibimos una vida breve, sino que la abreviamos; y no somos indigentes de vida, sino derrochadores.* Lucio Annéo Séneca (filósofo cordobés del Imperio Romano).

#### Bibliography

- 1.- Sharma P. Major Strides in HER2 Blockade for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; **382**: 669-671.
- 2.- Seligson JM, *et al.* Sacituzumab Govitecan-hziy: An Antibody-Drug Conjugate for the Treatment of Refractory, Metastatic, Triple-Negative Breast Cancer. *Ann Pharmacother.* 2021; **55**(7): 921-931.
- 3.- Murthy RK, *et al.* Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020; **382**: 597-609.
- 4.- Marham A. Pralsetinib: First Approval. *Drugs* 2020; **80**(17): 1865-1870.
- 5.- Drilon A., *et al.* Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; **383**: 813-814.

- 6.- Kanemura, H., *et al.* Interstitial lung disease associated with capmatinib therapy in patients with non-small cell lung cancer harboring a skipping mutation of MET exon 14. *Thoracic Cancer* 2021; **12**: 549-552.
- 7.- Cruz C., *et al.* Multicenter Phase II Study of Lurbinectedin in BRCA Mutated and Unselected Metastatic Advanced Breast Cancer and Biomarker Assessment Substudy. *Journal of Clinical Oncology* (© of American Society of Clinical Oncology) 2018; **36**(1): 3134-3143.
- 8.- Gonzalez, F., *et al.* Mobocertinib (TAK-788): A Targeted Inhibitor of EGFR Exon 20 Insertion Mutants in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 201; **11**(7): 1672-1687.
- 9.- Hong, D.S., *et al.* KRASG12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *N Engl J Med* 2020; **383**(13): 1207-1217.
- 10.- Syed, YY. Amivantamab: First Approval. *Drugs* 2021; **81**(11): 1349-1353.
- 11.- Markham, A. Tepotinib: First Approval. *Drugs* 2020; **80**(8): 829-833.

Zaragoza, 19 de octubre de 2021

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria.

Zaragoza