

Terapia personalizada contra el cáncer... ¿Buena, Jolie* y Barata?

- AUTOR: **Luis Lombardía**
- MEDIO: **Redacción Médica**
- FECHA DE PUBLICACIÓN: **25/06/2013**

Poco después de que la actriz norteamericana Angelina Jolie anunciara haberse sometido a una doble mastectomía para prevenir un probable cáncer de mama, se ha observado en varios países un auge de consultas por la prueba genética realizada a la estrella Hollywoodiense. Auge que ya se ha acuñado como Efecto Jolie. Una consecuencia inmediata ha sido que el Sistema Nacional de Salud Británico (NHS) haya advertido que sus servicios no tienen capacidad para poder abastecer este incremento de solicitudes. Esta serie de acontecimientos resulta ser muy sintomática y reveladora, no solo del estado actual de la medicina personalizada, sino también de cómo es percibida, tanto por el gran público como por las autoridades sanitarias.

Indudablemente, debemos destacar en primer lugar la gran eficacia de una terapia frente a una neoplasia, que resulta ser mortal de no tomar esta medida preventiva. Así, la intervención quirúrgica es capaz de disminuir, en más de un 90 por ciento, las posibilidades de padecer un cáncer de mama en mujeres de alto riesgo como era el caso de la actriz. En segundo lugar, la oleada de solicitudes por parte de pacientes potenciales, para realizarse la prueba genética destapa, a la postre, el gran desconocimiento de dos aspectos fundamentales que conlleva el tratamiento de ésta como de otras neoplasias.

Así, en el caso del cáncer hereditario de mama que podría haber acabado desarrollando A. Jolie, queda patente la falta de conciencia que menos del 5 por ciento de esas pacientes (las cuales, dicho de paso, tienen un cáncer hereditario que representa menos del 10 por ciento de todos los cánceres de mama) son portadoras de la(s) mutación(es) que detecta la prueba en los genes BRCA1 y BRCA2. Además, parecen desconocer que un resultado negativo con este test no implicaría la ausencia definitiva de riesgo ya que existen otros factores, genéticos y/o epigenéticos, causantes de las disfunciones celulares que conducen al cáncer. Posteriormente, una tercera revelación del Efecto Jolie reside en la grave escasez actual de recursos en los sistemas nacionales de salud. No solo para informar debidamente a los pacientes sino también, y sobre todo, para proveerlos con los nuevos instrumentos que la investigación biomédica está poniendo cada día en manos de los facultativos para la atención personalizada de sus pacientes.

¿Se puede considerar eficaz la terapia personalizada practicada hoy en día en la lucha contra el cáncer? Por lo general, las intervenciones físicas, como la cirugía que se le ha practicado a A. Jolie o también la radioterapia, por su radicalidad en eliminar las alteraciones cancerosas, pueden considerarse definitivamente como eficientes, al menos en la evolución a corto-medio plazo del paciente. Las terapias (bio)químicas, como la quimioterapia o la inmunoterapia, no obstante, sufren de una reputación más fluctuante. De este modo, la eficacia de muchos antitumorales ha sido impugnada a principios de año, en un artículo controvertido de James Watson (1), premio Nobel de Medicina en 1962. Avanza, con fundamento, que en una inmensa mayoría de tumores sólidos en fase avanzada, la complejidad y el solapamiento de los procesos genéticos y/o epigenéticos que los han producido, no pueden contrarrestarse con la praxis actual.

Una rutina principalmente basada, por una parte, en terapias demasiado genéricas que arrasan sano y maligno con una implacable indiscriminación o, por otra parte, en terapias excesivamente específicas que, al estar dirigidas a una(s) diana(s), si bien actúan eficientemente mejorando significativamente la supervivencia de los pacientes, por lo general, no acaban logrando unos resultados plenamente satisfactorios. O al menos, todavía alejados de los resultados alcanzados en lo que representa el paradigma de la terapia personalizada de pacientes con cáncer. Así, a mediados de los años 90 se ha desarrollado un inhibidor de tirosin quinasa (TKI), el imatinib, que lograba neutralizar la expresión alterada de un gen codificador de una quinasa (ABL1) al fusionarse a otro gen (BCR) mediante una translocación cromosómica. Esta alteración era la causante de la Leucemia Mieloide Crónica, un cáncer hematológico que era letal antes de este descubrimiento. Desde hace más de una década, los pacientes con LMC, afortunados por la relativa simplicidad de su enfermedad, pueden ahora ser seguidos y tratados de forma personalizada, adaptando su terapia no solo a la expresión del gen de fusión BCR-ABL pero también a la aparición de posibles mutaciones en el dominio quinasa de ABL1 y que anulan el efecto del TKI. De hecho, es de señalar que, con la llegada de los TKIs de segunda (nilotinib, dasatinib) y sobre todo de tercera generación (bosutinib, ponatinib), mucho más eficaces, se están planteando ensayos clínicos para valorar la posibilidad de interrumpir

los tratamientos en algunos pacientes al considerarse totalmente curados. Un hito probablemente sin precedentes en la lucha contra el cáncer. Bien es cierto que los mayores avances se están logrando en el tratamiento de las enfermedades oncohematológicas. Sencillamente porque resultan ser mucho más gratificantes que los sarcomas o los carcinomas a la hora de proporcionar, cuantitativamente y cualitativamente, muestras que se pueden investigar más fructuosamente. Sin embargo, y aunque sean más lentos, estos avances también se están consiguiendo con los más complejos y escurridizos tumores sólidos.

Muestra de ello es que no suele pasar mucho tiempo entre anuncios que avisen de la aprobación de nuevos fármacos que multiplican la supervivencia a uno o varios de esos tumores. Menos tiempo transcurre aún en la divulgación de nuevas alteraciones moleculares que se asocian a tumores específicos y que pueden ser utilizadas como biomarcadores diagnósticos y/o dianas terapéuticas, bien individualmente, bien en combinación con otras alteraciones ya descritas en esos mismos tumores. Finalmente, los constantes adelantos tecnológicos y metodológicos están facultando una aceleración constante en la carrera que nos llevará a la meta de una terapia personalizada eficaz. De este modo, en el Programa de Investigación Clínica del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), ya se están aplicando rutinariamente estos adelantos en la terapia individualizada de los pacientes. Por ejemplo, tratando con distintas baterías de drogas a ratones Avatar que han sido injertados con células tumorales de los pacientes. Aunque el proceso sea laborioso y lento, no dando sistemáticamente su fruto a tiempo para ayudar a pacientes con neoplasias en fase terminal, ya ha permitido aumentar substancialmente la supervivencia de otros. Otra innovación utilizada en el tratamiento personalizado de cánceres “incurables” es la secuenciación masiva de ADN. Ésta permite la detección de mutaciones en genes para los que existen fármacos, usados en el tratamiento de otros tumores, y que resultan ser una alternativa a menudo eficiente para estos pacientes. Un último ejemplo destacado sigue la misma estrategia. Es conocido como Quimiograma. Consiste en estudiar el transcriptoma, esto es la expresión génica a escala genómica, de las células tumorales circulantes (CTCs) de pacientes con cánceres sin tratamiento disponible y, comparar la expresión alterada de estas CTCs con la de líneas celulares con una sensibilidad descrita a ciertos fármacos que se utilizarán luego para tratar, solos o en combinación, a estos pacientes. Por supuesto la tasa de éxito todavía dista de ser absoluta pero, por los resultados ya logrados con algunos pacientes y dentro de la ponderación que dicta una enfermedad tan variada, compleja y devastadora, las expectativas son alentadoras. El propio J. Watson, en su ejercicio crítico y pesimista, admite una victoria total contra el cáncer en un máximo de tres a cuatro décadas.

También manifiesta que este trecho podría reducirse significativamente si los recursos dedicados al reto de la medicina personalizada, principalmente la disponibilidad de nuevos fármacos antitumorales, cambian de rumbo en la forma de distribuirlos... la tercera lección del Efecto Jolie. A modo de ejemplo ilustrativo, cuando no hace tanto tiempo, España era una de las más resueltas en permitir el uso de nuevos fármacos, salta recientemente la noticia del retraso de la incorporación de nuevos antitumorales en nuestro Sistema Nacional de Salud, fruto de la pugna entre las restricciones presupuestarias en nuestra Sanidad y el elevado precio de los medicamentos. La sostenibilidad del tratamiento del cáncer no debería ser cuestionada.

El NCI, el Instituto estadounidense del Cáncer, tiene ya recopilado más de 230 variedades distintas de cánceres. La medicina personalizada, es ya una realidad para bastantes de ellas. Si no se consigue allanar su acceso en nuestro país, el riesgo de que ocurra lo mismo que con nuestros jóvenes sin empleo es evidente. Los pacientes no dudaran en emigrar a dónde se les pueda ofrecer esta atención individualizada. Un exilio trágicamente reservado sólo a los más acomodados.

* En castellano, bonita

(1) Watson J. *Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers*. 2013. *Open Biol.* 3(1):120144.