La lucha contra el cáncer, últimos avances

Miguel Fodor B., Jorge Gallardo E., Claudia Gamargo S.

Resumen

La lucha contra el cáncer está comenzando a dar sus frutos, expresados en la disminución de la mortalidad por cáncer en países como los Estados Unidos de Norteamérica. Los avances producidos se detectan en distintas áreas como en la comprensión del cáncer, en la cual aparece cada vez más claro que se trata de una enfermedad genética. La investigación ha ido aclarando la interrelación entre los componentes genéticos y ambientales de la enfermedad y su impacto a nivel poblacional. Los avances terapéuticos se apoyan en mejores herramientas diagnósticas para dirigir el tratamiento hacia cánceres específicos e individuos específicos, optimizando los tratamientos tradicionales basados en la cirugía, la

radioterapia y la quimioterapia. Aparte de ello, comienzan a aparecer otras formas de terapia, como la terapia génica, basada en algunos casos en utilizar como blanco la proteína de los oncogenes como sucede en la terapia con Herceptin (M.R.) en el cáncer de mama. También asistiremos, en los próximos años, al desarrollo de las vacunas anticancerosas y los agentes anti-angiogénicos.

Los esfuerzos en la prevención son, probablemente, los de mayor índice costo-beneficio y se basan en la erradicación del tabaquismo, en la mejoría de los hábitos de alimentación y en la detección precoz de enfermedades como el cáncer de cuello uterino y mamario.

Introducción

Se puede afirmar, inequívocamente, que estamos haciendo un avance real en la lucha contra el cáncer. Este progreso puede ser medido de dos maneras: en primer lugar, el aumento del conocimiento acerca del cáncer y, en segundo lugar, la reducción (en algunos lugares) de la frecuencia y mortalidad por esta enfermedad.

En los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) los esfuerzos de prevención y tratamiento del cáncer han arrojado como resultado la disminución, tanto de la incidencia como de la mortalidad por cáncer.

Entre 1990 y 1995 ambos índices descendieron para todos los tipos de cáncer en su conjunto y para la

Sección Oncología.
Departamento de
Medicina Hospital
Clínico de la
Universidad de Chile.

mayoría de los 10 tipos más frecuentes de cáncer, revertiendo una tendencia de casi 20 años de aumento de los casos y la mortalidad por enfermedades tumorales en los EEUU.

Después de un aumento de 1,2% por año entre 1973 y 1990, la incidencia (número de casos por año) para todos los tipos de cáncer considerados declinó en promedio 1% anual entre 1990 y 1995. Las cifras disminuyeron para la mayoría de los grupos etarios, en ambos sexos y en la mayoría de los grupos étnicos y raciales.

Mencionamos estos ejemplos de avance en la lucha contra el cáncer obtenidos en los EEUU por tratarse de un país que ha invertido cantidades importantes de su presupuesto en investigación, tanto básica como en estudios clínicos en pacientes.

Por otra parte, como ya se ha señalado (El Mercurio, 25 de Abril y 7 de Mayo de 1998) en Chile no existen registros de cáncer y sólo podemos hablar de cifras de mortalidad, obtenida de los certificados de defunción, los que tienen grandes deficiencias.

Avances recientes en la comprensión del cáncer

En la medida que comprendemos la naturaleza del cáncer nos damos cuenta que se trata de un grupo muy especial de enfermedades y que las respuestas a las distintas interrogantes acerca de sus características están relacionadas con los misterios más fundamentales de la vida misma. Sabemos que el cáncer no es una enfermedad sino que al menos 100 enfermedades diferentes que comparten ciertas características. Por ello, es poco probable que una «bala mágica» vaya a resolver el problema.

Los progresos más destacables de los últimos 25 años han sido en nuestro conocimiento de la biología del cáncer. Hemos ampliado en forma destacable la comprensión de los hechos que se requieren para transformar una célula normal en una célula cancerosa. El cáncer se origina cuando una célula cambia su comportamiento y comienza a dividirse continuamente,

liberada de los controles que mantienen la replicación de las células normales. Esta transformación se origina de cambios en la función y actividad de los genes. De los aproximadamente 100.000 genes del genoma humano, la actividad alterada de sólo un número relativamente pequeño de genes son los responsables de la transformación de una célula normal, de comportamiento adecuado, en una célula cancerosa. La identificación de estos genes del cáncer define la búsqueda científica central de la biología del cáncer y abre un camino sin precedentes en el establecimiento de la naturaleza de la enfermedad.

Hasta la fecha, nuestras herramientas en la detección de las enfermedades tumorales han carecido de la sensibilidad y la especificidad requerida durante la vida de una célula. Hemos aprendido que algunos individuos son portadores de un riesgo muy alto de desarrollar cáncer a lo largo de su vida. Esta comprensión nos ha permitido comenzar a describir la evolución de algunos cánceres específicos desde su predisposición de pre-cáncer hasta un cáncer establecido. (1)

Cada tipo de tumor está definido en último término por su particular actividad genética normal ó alterada. Este patrón único determina la velocidad de crecimiento, tendencia a la diseminación, respuesta a hormonas y terapias y también predice la capacidad del sistema inmune de cada individuo de reconocer y responder frente al cáncer. Más aún, un catálogo de estos patrones moleculares van a decirnos, en último término, cuántos cánceres diferentes existen y nos van a permitir distinguir las diferencias entre las células cancerosas y las normales.

También estamos aprendiendo a entender las causas del cáncer. La investigación de los riesgos del cáncer, o sea la posibilidad de que la enfermedad va a ocurrir en una población determinada es la identificación de poblaciones con una significativa posibilidad de desarrollar cáncer. Dado que esta enfermedad es un proceso de varias etapas, el análisis de los factores de

riesgo lleva al desarrollo de estrategias de prevención y control, así como de métodos de detección precoz y en algunos casos, tratamientos más precisos.

La investigación epidemiológica ha identificado numerosos factores que aumentan el riesgo de cáncer. La mayoría de ellos está relacionado con el medio ambiente y el estilo de vida, mientras otros son parte del patrimonio genético. Sin embargo, con la sola excepción de algunas escasas condiciones genéticas, aún no es posible predecir con algún grado de certeza que una persona que posea uno o más de estos factores va a desarrollar cáncer. Esta incertidumbre está relacionada con la naturaleza del cáncer y la necesidad de que se acumulen varias alteraciones específicas en una sola célula para que la célula normal sea transformada en una célula cancerosa .

Avances terapéuticos

Hace cuarenta años no estaba claro que el cáncer, aparte de aquellos que eran removidos quirúrgicamente, pudiera ser curado ni siquiera en teoría. La primera prueba que el cáncer podía ser tratado y curado vino de los cánceres infantiles, en los cuales la sobrevida se medía en semanas o meses y actualmente es posible curar la mayoría de ellos.

Los esfuerzos de la investigación están dirigidos a desarrollar enfoques nuevos que permitan mejorar la eficacia de los tratamientos y en reducir sus efectos colaterales.

Los avances terapéuticos se han observado en tres aspectos.

En primer lugar, estamos aprendiendo a dirigir los tratamientos para un cáncer específico en un individuo específico. Segundo, estamos optimizando los resultados de tratamientos tradicionales y tercero, estamos aprendiendo a dirigir los tratamientos hacia la naturaleza específica de los tumores. Dirigir los tratamientos hacia un cáncer específico en un individuo específico depende de la capacidad de describir con precisión un determinado tipo de cáncer. Mejores

herramientas diagnósticas nos permiten determinar el comportamiento de cada cáncer, su manera de responder a la terapia, su modo de cambiar en el tiempo y cómo amenaza al paciente. Así como la firma o las huellas digitales de una persona son diferentes de cualquier otra persona, las células tienen, así como las firmas, características únicas e identificables relacionadas con su rol en el organismo. Durante la transformación de una célula cancerosa, la firma cambia, y aquel cambio llega a ser la única señal de la presencia y características de la célula cancerosa.

Mientras más se conoce acerca de un tumor particular, es más fácil hacer elecciones correctas acerca de la terapia y predicciones precisas acerca del pronóstico.

Por ejemplo, algunas células del cáncer mamario producen una proteína llamada HER2 o HER2/neu. Cuando se detecta dicha proteína el tratamiento puede ser dirigido hacia aquellas células cancerosas. En otro ejemplo, algunos tumores mamarios pueden expresar receptores de estrógenos, que pueden afectar el pronóstico en forma positiva. El conocimiento de la presencia de un receptor particular puede ayudar al médico a dirigir el tratamiento de la manera más efectiva. (2)

La investigación en el cáncer está también mejorando los pilares tradicionales del tratamiento: la cirugía, radioterapia y quimioterapia. Los estudios clínicos son esenciales en este perfeccionamiento terapéutico. Como por ejemplo, en el último par de años se han establecido nuevos patrones para el tratamiento óptimo de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado con ganglios negativos, para mujeres con cáncer avanzado de ovario, para el melanoma maligno y para el cáncer renal de los niños. Estos nuevos enfoques son el resultado directo de las conclusiones obtenidas por estudios clínicos. (3)

Los hallazgos preliminares de un gran estudio multicéntrico muestran que la droga paclitaxel, cuando se utiliza en combinación con otros agentes

quimioterapéuticos de uso habitual, demuestra un beneficio pequeño pero significativo para las pacientes con cáncer de mama cuya enfermedad se ha diseminado hacia los ganglios linfáticos de la vecindad. Similares resultados se están obteniendo con un fármaco de la misma familia, el docetaxel. Aunque los resultados en términos de la supervivencia son pequeños en este punto de los estudios, la investigación es considerada importante porque se está demostrando por primera vez que una nueva familia de antineoplásicos, los taxanos (docetaxel y paclitaxel), pueden ser de beneficio en el tratamiento inicial, post-quirúrgico de algunas pacientes con cáncer de mama localizado con ganglios positivos. (4)

Se necesita un seguimiento más largo en este estudio y otros estudios de confirmación antes que la adición de los taxanos y otras drogas nuevas constituyan una rutina del tratamiento. Otros ensayos actualmente en marcha van a proveer gran parte de la información necesaria para diseñar un tratamiento adyuvante (que prevenga las recaídas) para las pacientes con cáncer de mama con ganglios positivos.

Adicionalmente, es posible mejorar los tratamientos tradicionales con el agregado de agentes que pueden aumentar su eficacia. Por ejemplo, el Gadolinio Texaphyrin es un agente que parece sensibilizar las células a los efectos de la radioterapia y la quimioterapia. Es captado por las células tumorales en una mayor proporción que por los tejidos normales y, por lo tanto, hace que los tumores sean más sensibles al daño de la radiación y la quimioterapia. El uso de este compuesto es de particular interés en el tratamiento de los tumores cerebrales.

Por otra parte, existen investigaciones para desarrollar análogos de drogas efectivas que reduzcan su toxicidad, manteniendo su eficacia.

Otro enfoque consiste en dirigir el tratamiento hacia la naturaleza del tumor, colaborando en éste sentido los desarrollos más recientes en la comprensión de

los mecanismos del cáncer a nivel molecular. A este nivel existe la esperanza de interrumpir el desarrollo de los tumores y potencialmente eliminarlos. Como parte de éste enfoque, los esfuerzos están encaminados a mejorar la inmunoterapia, a través del uso de los anticuerpos monoclonales y vacunas.

El primer anticuerpo monoclonal en ser aprobado por la «Food and Drug Administration» (F.D.A.) en el tratamiento del cáncer es un compuesto cuyo blanco es el CD 20, una proteína que se encuentra en la superficie de los linfocitos B, que ha demostrado eficacia en el tratamiento de linfomas de bajo grado de malignidad que hayan sufrido una recaída después de su primera terapia. Otro anticuerpo monoclonal anti CD 20 pero ligado a un isótopo radioactivo está siendo estudiado en ensayos clínicos y se ha demostrado promisorio contra linfomas de bajo grado de malignidad. (5)

Otro anticuerpo monoclonal que se ha mostrado promisorio es la Herceptina. Fue desarrollada por una compañía de biotecnología y diseñada para atacar un grupo específico de células productoras de una proteína llamada HER2 o HER2 /neu, presente en el 25 a 30 % de pacientes con cáncer mamario. Los estudios indican que la Herceptina puede ser de beneficio en las pacientes con cáncer de mama que producen HER2/neu y su tumor está diseminado. A diferencia de la quimioterapia, la Herceptina no afecta a las células sanas. Sin embargo, casi ningún tratamiento carece de efectos colaterales y la Herceptina no es la excepción. Puede causar alteraciones cardíacas, aunque éstas se han demostrado controlables.

Se están efectuando dos estudios importantes con Herceptina a través de ensayos clínicos cooperativos de dosis bajas de Interleukina - 2 con Herceptina en una variedad de tumores sólidos. El segundo es un estudio en fase II de Herceptina en cáncer de ovario recurrente o refractario a tratamiento y en carcinoma

peritoneal primario. La provisión actual de Herceptina es extremadamente limitada: mientras se espera la revisión por parte de la F.D.A., el laboratorio Genentech está aumentando la producción y continuando la expansión al acceso al fármaco. Sin embargo, hasta que está disponible una cantidad mayor, Genentech está proporcionando la droga a través de un sistema de lotería. Se han planificado estudios adicionales para probar Herceptina en combinación con otros agentes.

El desarrollo de las vacunas en otra área importante de investigación diseñada para producir una respuesta inmune en pacientes en contra de sus células tumorales.

Se ha sintetizado una vacuna para evocar una respuesta inmune en pacientes con melanoma, la forma más maligna de cáncer cutáneo.

Esta vacuna está constituida por un péptido que imita al antígeno situado en la superficie de la célula tumoral. Los resultados de los primeros ensayos clínicos en 31 pacientes con melanoma diseminado han demostrado que es posible provocar una respuesta en el sistema inmune aún cuando los pacientes tengan una gran carga tumoral.

Otro ejemplo de tratamiento dirigido, el anti-angiogénico, ha sido motivo de gran publicidad en fecha reciente. En los tejidos normales se forman numerosos vasos sanguíneos durante el crecimiento y la separación tisular y durante el desarrollo fetal en el embarazo. En el tejido canceroso, los tumores no pueden crecer o diseminarse sin el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que aporten el oxígeno y nutrientes necesarios para su crecimiento y supervivencia.

Actualmente están siendo estudiados alrededor de 20 agentes anti-angiogénicos dirigidos a bloquear el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que alimentan el tumor, y otros que se han mostrado exitosos en experimentación con animales (incluidas la

angiostatina y endostatina las que han recibido gran publicidad) van a iniciar estudios en humanos en cuanto exista disponibilidad de los fármacos.

La angiogénesis está relacionada con el fenómeno de las metástasis. Es generalmente aceptado que los tumores con mayor cantidad de vasos sanguíneos se diseminan con mayor probabilidad y esto se correlaciona con pronósticos más sombríos. Los inhibidores de la angiogénesis se dirigen hacia las células endoteliales en replicación, más que las células tumorales. En consecuencia, se espera que no van a causar supresión de la médula ósea, síntomas gastrointestinales o pérdida del pelo, todos síntomas asociados con tratamientos de quimioterapia clásicos. Más aún, hasta el momento los investigadores no han encontrado problemas con el desarrollo de resistencia a las drogas, otro problema que enfrenta la quimioterapia estándar. La terapia anti-angiogénica puede demostrarse útil en combinación con terapia dirigida en contra de las células tumorales. Dado que cada terapia está dirigida hacia un blanco celular diferente, existe la esperanza que la combinación se demuestre más efectiva.

Los científicos de una compañía de biotecnología han desarrollado, por medio de ingeniería genética un adenovirus que es incapaz de invadir células sanas, pero puede invadir células cancerosas que tienen una versión mutada del gen p 53. Este gen mutado está implicado en aproximadamente 50% de los tumores humanos. En una reunión científica reciente un grupo informó que dos de 10 pacientes con cáncer de cabeza y cuello que fueron infectados por el virus además de la quimioterapia estándar tuvieron desaparición completa de sus tumores y 7 tuvieron reducción en el tamaño tumoral de más de 50%, con reducciones de hasta el 95 %. Aunque éste avance es promisorio, es aún demasiado temprano para afirmar que estas respuestas van a ser duraderas.

Otro tratamiento utilizado en el último tiempo es la terapia fotodinámica, el uso del láser y drogas activa-

das por la luz para eliminar tumores. En enero de 1998 la F.D.A. aprobó el uso de Photofrin, una droga activada por la luz, para ser utilizada como terapia fotodinámica en pacientes con cáncer pulmonar microinvasor que no pudieran tratarse con cirugía o con radioterapia. Esta droga había sido aprobada antes para el tratamiento paliativo de algunos tumores pero esta es la primera aprobación norteamericana para un uso potencialmente curativo.

Previamente había sido aprobado en Japón y Alemania para el tratamiento de cáncer pulmonar en etapas precoces.

Prevención

Los esfuerzos en la prevención se han focalizado en las causas prevenibles.

Uno de los blancos principales ha sido el tabaco, el productor más importante de riesgo por exposición.

Otros blancos han incluido las dietas ricas en grasas y bajas en fibra, el consumo de alcohol, las radiaciones, la luz solar, las exposiciones a contaminantes laborales (como el asbesto), la polución ambiental, agentes farmacológicos (como los estrógenos) y los virus (p. ej.: el virus papiloma humano).

Actualmente, nuestro concepto de prevención se está expandiendo basado en nuevos conocimientos de la naturaleza y desarrollo del cáncer. Este conocimiento ha llevado a un enfoque llamado quimio-prevención, o sea, el uso de agentes preventivos de neoplasias. Más de 50 compuestos están siendo estudiados como potenciales agentes preventivos.

Durante 1998, el Ensayo de Prevención de Cáncer Mamario, un estudio del uso de tamoxifeno como agente preventivo del cáncer de mama fue abierto, eliminando el grupo «ciego» 18 meses antes de su finalización, debido a que la droga fue categóricamente exitosa en prevenir el cáncer mamario en mujeres con alto riesgo de enfermedad.

El tamoxifeno redujo la incidencia del cáncer mamario en pacientes de alto riesgo en un 45%. Las

mujeres que tomaban esta droga también tuvieron menos fracturas óseas en la cadera, muñeca y columna (47 casos vs. 71 en el grupo placebo). Sin embargo, se estableció que el tamoxifeno aumentó las probabilidades de presentar tres problemas infrecuentes pero potencialmente mortales: cáncer endometrial, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Entre los pacientes que tomaban tamoxifeno hubo 33 casos de cáncer endometrial vs. 14 casos en el grupo placebo, 17 casos de embolia pulmonar vs. 6 casos en el grupo placebo y 30 casos de trombosis venosa profunda vs. 19 casos en el grupo placebo. Así, aún cuando una mujer tenga un riesgo aumentado de cáncer de mama, la decisión de indicar tamoxifeno debe hacerse después de considerar los riesgos y beneficios de dicha terapia.

El raloxifeno ha sido recientemente publicitado como una droga que podría ser promisorio en la prevención del cáncer mamario. Recientemente, la F.D.A. aprobó el raloxifeno para el tratamiento de la osteoporosis y los datos de los estudios clínicos mostraron también una reducción en el número de tumores malignos mamarios diagnosticados en el grupo tratado. Sin embargo, aún no es todo conocido acerca de la eficacia y los potenciales efectos tóxicos del raloxifeno. Un de las principales agrupaciones de estudio de las neoplasias, el NSABP, anunció su intención de conducir un estudio a gran escala de prevención comparando la eficacia de tamoxifeno con raloxifeno, en el cual van a participar 200 centros clínicos en centroamérica. Este estudio de quimioprevención va a comparar la eficacia de una terapia de 5 años de tamoxifeno con 5 años de raloxifeno en la prevención de cáncer de mama invasor, con la participación de más de 22.000 mujeres postmenopáusicas.

Las prostaglandinas, que son ácidos grasos que afectan la función celular en todos los órganos y sistemas, son producidas en células recubren las articula-

ciones en donde tienen lugar los procesos de inflamación y proliferación en la artritis reumatoidea y la artrosis. Dichas prostaglandinas también parecen ser importantes en el desarrollo del cáncer porque afectan la división celular y la adhesión celular, la vigilancia inmunológica y a apoptosis. Las prostaglandinas son sintetizadas por dos formas diferentes de ciclooxigenasa, enzimas designadas como COX - 1 y COX - 2. Estas enzimas se encuentran en el tejido tumoral, especialmente en los tumores de colon, siendo COX -2 particularmente activo. La sobre-expresión de COX - 2 conduce a la producción aumentada de prostaglandinas en células transformadas y tumores y aumenta la capacidad de invasión y la resistencia a la muerte celular. Investigadores de diferentes compañías farmacéuticas han desarrollado compuestos que inhiben selectivamente la COX - 2 y dos de estos compuestos están en las últimas fases de estudios clínicos. Algunos estudios en animales han demostrado que los inhibidores de COX- 2 redujeron la formación de tumores en ratas y lauchas en un 87%. Se han planteado dos estudios de quimiopreención con estos inhibidores. Uno de ellos está orientado a observar la regresión de pólipos en la poliposis familiar, el otro va a estudiar los efectos de la droga en los marcadores biológicos y el desarrollo de los adenomas en pacientes con poliposis no hereditaria.

Otra iniciativa en el campo de la prevención es el desarrollo de una vacuna para prevenir el cáncer del cuello uterino. Esta vacuna está basada en el concepto que casi todos los cánceres del cuello uterino son causados, al menos en parte, por infecciones por virus papiloma. La vacuna parece ser inocua, dado que no es infectante y no contiene los genes del virus que potencialmente podrían causar el cáncer. Los estudios están en la etapa de evaluación preclínica y próximamente se iniciarán los estudios clínicos.

Finalmente, es importante señalar que estas distintas áreas de la lucha contra el cáncer deben desarrollarse

paralelamente con la comprensión y la información de toda la comunidad. La comunicación debe realizarse con los pacientes y sus familias, con los individuos en alto riesgo y con el público en general.

A este esfuerzo ha contribuido una actitud más abierta e interesada de los medios de difusión y el gran salto tecnológico que ha significado los distintos sistemas de información a través de internet.

Referencias

- 1.- *Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 1993; 260: 812-816.*
- 2.- *Pupa SM, Menard S, Andreola S, Colnaghi MI. Antibody response against the c-erbB-2 oncoprotein in breast carcinoma patients. Cancer Res 1993; 53: 5864-6*
- 3.- *Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 334:1.*
- 4.- *Hudis C. The current state of adjuvant therapy for breast cancer: Focus on Paclitaxel. Seminars in Oncology 1999; 26 (1, suppl 2): 1*
- 5.- *Grossbard ML, Nadler LM. Monoclonal antibody therapy for indolent lymphomas. Seminars in Oncology 1993; 20:118.*