

La medicina traslacional y el perfil clínico de las innovaciones en Oncología (tumores sólidos): cambios que suponen o pueden suponer en la práctica clínica y barreras para su implantación en un servicio hospitalario

Eduardo Díaz Rubio

*Catedrático y Jefe de Servicio de Oncología Médica
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina
Hospital Clínico San Carlos. Facultad de Medicina (Madrid)*

EL CÁNCER EN ESPAÑA: MAGNITUD DEL PROBLEMA

La situación del cáncer en España se ha analizado detalladamente en la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud, aprobada por el Consejo Interterritorial en el año 2006 y desarrollada por expertos, sociedades científicas, comunidades autónomas, agentes sociales y el propio Ministerio de Sanidad y Consumo.

El cáncer constituye uno de los mayores problemas de salud en el mundo desarrollado y su impacto negativo incide de manera especial en los grupos humanos más desfavorecidos. En los últimos 20 años se ha producido un progreso real en la comprensión y el manejo del cáncer. Desde el comienzo de los años 90 la frecuencia de las muertes producidas por cáncer ha ido disminuyendo a un ritmo medio del 0,7% anual. Este progreso ha llevado a cifras globales de curación próximas al 50%, definidas funcionalmente como supervivencias superiores a cinco años. En todo caso, a pesar de que se ha producido un progreso real, es clara la necesidad de avanzar hacia un objetivo final, que no puede ser otro que prevenir y curar todas las formas de cáncer (Figura 1).

Es una de las enfermedades más prevalentes en España y, de hecho, la primera causa de muerte. En el año 2000 fallecieron por cáncer en España 91.623 personas (57.382 hombres y 34.241 mujeres), lo que supuso el 25,6% de todas las defunciones (*Situación del cáncer en España*. Instituto de Salud Carlos III. Junio de 2003). La incidencia anual de nuevos casos se sitúa en torno a

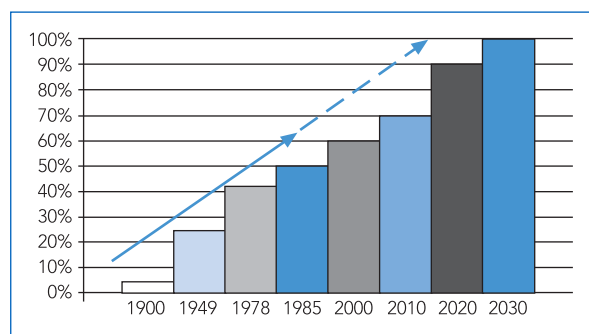


Figura 1. Porcentaje de curación del cáncer desde 1900 hasta 2008 y proyección para los años siguientes

los 155.000. En términos del riesgo individual, uno de cada tres españoles y una de cada cinco españolas serán diagnosticados de cáncer en un momento de su vida.

LA INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN ONCOLOGÍA CLÍNICA: RETOS Y OPORTUNIDADES

El progreso que se ha realizado en los últimos años en el conocimiento de la Oncología ha sido verdaderamente impresionante. Sin embargo, dicho progreso no se ha traducido en la mayoría de las ocasiones en un cambio del tratamiento, de la prevención o del diagnóstico del cáncer en general, y se ha producido una dicotomía entre lo logrado en el laboratorio y lo conseguido en el paciente.

Lo anterior ha estado determinado por un alejamiento entre la investigación básica y la investigación clínica que es preciso superar; por tanto, hay que pasar desde el estudio a nivel molecular o celular (*bench*) a la cabecera del paciente (*bedside*). Esta aproximación, denominada en inglés *bench to bedside* y en español “del laboratorio a la cabecera del enfermo”, está calando en todas las esferas de la Medicina y, especialmente, en el campo de la Oncología.

En ámbitos científicos y sociales, revistas e incluso prensa general, se viene en denominar investigación traslacional (*translational research*). Tiene como objetivo acelerar el paso de los descubrimientos científicos realizados por la investigación básica hacia su aplicación clínica, es decir, trasladar los conocimientos logrados en el laboratorio hacia una aproximación terapéutica o de prevención de las enfermedades.

Se ha argumentado que quizás su denominación debería ser investigación aplicada (*applied research*), pero ésta se utiliza de manera habitual para definir la investigación clínica realizada a través de ensayos clínicos, es decir, aquella que evalúa la eficacia y la toxicidad de nuevos fármacos. Aún más en términos de la industria farmacéutica, la investigación aplicada es aquella que busca el registro y la comercialización de un fármaco.

A nuestro modo de ver, la investigación aplicada es algo más, ya que, además de la evaluación de fármacos mediante ensayos clínicos, intenta llevar a cabo estudios de pronóstico, de predicción de respuesta y estudios farmacodinámicos en muestras biológicas obtenidas de pacientes que reciben terapia antitumoral y sobre cuya enfermedad y/o respuesta/toxicidad al tratamiento se dispone de información clínica. Dicha investigación clínica aplicada es esencial para que la investigación preclínica y la investigación de los modelos animales se validen en un contexto clínico. El objetivo último es avanzar hacia una terapia individualizada, basada en la biología tumoral, que puede mejorar los resultados terapéuticos y optimizar los recursos disponibles.

Por el contrario, la investigación traslacional pretende ir más allá y está por encima del ensayo clínico al trasladar conceptos, ideas y conocimientos de un modo preliminar, incluso en modelos animales. Quizás la definición más apropiada de la investigación traslacional es la admitida por los *National Institutes of Health* (NIH) y establecida por Hörig: “Proceso de aplicar ideas, nuevos conceptos y descubrimientos generados a través de la investigación básica al tratamiento o a la prevención de enfermedades humanas”.

Aun cuando existen detractores de la denominación de “traslacional” porque se trata de un neologismo y prefieren términos como “transferencia” o “traducción”, creemos que es la más apropiada y extendida, y sólo cabe esperar que la Real Academia Española adopte dicho vocablo en su diccionario. Un excelente análisis del tema ha sido llevado a cabo por M. L. Clark en la revista

Panace@, órgano de expresión de la Asociación Internacional de Traductores y Redactores de Medicina y Ciencias Afines.

En realidad, es preciso considerar la investigación en Oncología como un círculo que comienza con la investigación básica, continúa con la investigación preclínica y tiene su máxima expresión en la investigación clínica a través del desarrollo de los ensayos clínicos. Pero, además, esta última a menudo sugiere hipótesis, ideas y conceptos que son trasladados de nuevo a la investigación preclínica e incluso a la básica. Por lo tanto, todo lo anterior se puede denominar investigación traslacional siempre que esté orientada a obtener un beneficio para el paciente (Figura 2).

La investigación orientada al paciente (traslacional) puede realizarse, al menos en parte, en los centros de investigación, dado que las muestras y los datos pueden viajar, pero es deseable que se haga en los hospitales o, como mínimo, “con” los hospitales. Una investigación sin participación de los clínicos no será jamás una verdadera investigación traslacional. En ella participan de manera integrada los investigadores básicos, los patólogos, otros investigadores, los investigadores clínicos (ya sean oncólogos médicos, cirujanos, oncólogos radioterapeutas, etc.) y, por supuesto, todas aquellas especialidades comprometidas con la investigación. Asimismo, en la investigación traslacional se precisan tecnología, recursos, pacientes y datos. Por último, el ensayo clínico se realiza siempre en los hospitales y se lleva a cabo por investigadores clínicos, que precisan recursos, pacientes, datos y la colaboración estrecha de estadísticos, Enfermería y monitores de los ensayos. También aquí se necesita un nivel de financiación adecuado, tanto del sector privado como del público.

La colaboración de todas las instituciones y de todos los agentes que intervienen en la investigación es absolu-

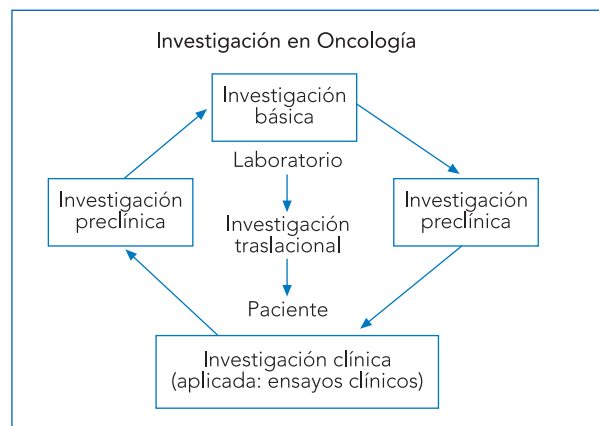


Figura 2. Flujo de la investigación. La investigación básica genera investigación preclínica; y ésta, investigación clínica. A su vez, esta última puede generar un nuevo retorno a la preclínica o a la básica. Cuando toda esta investigación está orientada al paciente, se denomina investigación traslacional

tamente necesaria y prioritaria para la investigación traslacional. A nuestro modo de ver, los centros de investigación (monográficos o no, y las universidades) deberían tener un programa de investigación traslacional extramural que en su importancia, magnitud y financiación fuese muy similar al dedicado a la investigación básica intramural. Sólo así se acercará a la sociedad y al paciente (Figura 3).

Por último, nos parece absolutamente fundamental y necesario que todos los hospitales de nivel III tengan unidades de investigación traslacional, para lo que deben disponer de espacio, dotación, tecnología, medios humanos y financiación. En el momento actual son muy pocos los centros que disponen de estas unidades en España, de modo que son escasas y limitadas; en la mayoría de las ocasiones han sido promovidas por la inquietud de clínicos y básicos, y la participación de la Administración es escasa. No se trata de hacer unidades de investigación traslacional que abarquen demasiados programas, sino dos o tres líneas de investigación que sean de excelencia. No es preciso resaltar su relevancia, ya que es de sobra conocido que hoy por hoy una atención de calidad y de excelencia sólo puede darse en aquellos centros que hacen a la vez asistencia, docencia e investigación. Se trata de un trípode inseparable que, sin duda, se traduce en mejores datos de supervivencia en los pacientes y en una mejor calidad asistencial.

Aplicabilidad y beneficios de la investigación clínica

La implantación de una política de investigación traslacional es absolutamente obligada en el momento actual y compromete a la sociedad, al Estado, a las comunidades autónomas, a los profesionales y a todos los agentes

que intervienen. Actualmente, en España existen centros de investigación de excelencia (monográficos del cáncer o no, estatales, de las comunidades autónomas, universidades, etc.) que están dando excelentes frutos a la investigación básica. Asimismo, existe una red de centros hospitalarios del máximo nivel con la infraestructura, la tecnología y los medios humanos necesarios para llevar a cabo una investigación clínica de excelencia.

La calidad de la investigación clínica es muy alta en España y es reconocida internacionalmente en las instituciones más sobresalientes; su factor impacto es muy elevado. Por otro lado, existen las máximas garantías legales y éticas en España, lo que la posiciona en un lugar privilegiado en materia de riesgos y seguridad.

Los posibles beneficiarios de una política basada en la investigación clínica son, sin duda, la propia sociedad, la ciencia en general, los pacientes, los investigadores y las instituciones. En cuanto a la sociedad, la investigación traslacional permite abordar problemas de gran relevancia epidemiológica y, en el caso del cáncer, cuya elevada incidencia y mortalidad ya se ha explicado, se trata de algo urgente.

Gracias a la investigación traslacional, la ciencia aumenta su conocimiento e inicia una espiral de programas de desarrollo que pasan por la investigación básica, preclínica y clínica. Además, en el caso de los ensayos clínicos, el paciente tiene la posibilidad de recibir un tratamiento novedoso que puede tener mayor eficacia y que tiene las máximas garantías éticas y legales; el paciente sabe que hay un equipo de expertos detrás de su proceso, tiene acceso a un tratamiento de excelencia y recibe toda la información detallada de los posibles riesgos. En realidad, en Oncología el paciente mejor tratado es aquel que está siéndolo dentro de un ensayo clínico. Asimismo, el resto de los pacientes se benefician de modo indirecto, ya que son tratados en un centro del máximo nivel, y se ha probado que en ellos los resultados de la optimización del tratamiento son superiores.

Para el investigador, el beneficio es también notable en términos de prestigio, factor de impacto, ilusión, complemento de productividad, carrera asistencial, docente e investigadora, y acceso a nuevos estudios. El equipo hospitalario tiene, además, una motivación extra, mayor compromiso de dedicación y formación. Está claro que también el hospital se beneficia, dado que le da prestigio, financia sus fundaciones y, en el caso de los ensayos clínicos, es una notable fuente de ahorro económico en fármacos. Por último, la Administración se enriquece con todo ello y genera un sistema de atención al ciudadano del mayor nivel.



Figura 3. La cooperación entre los centros hospitalarios y los centros de investigación básica es necesaria para la investigación traslacional. De manera adicional, los hospitales deben tener unidades traslacionales de investigación

ONCOFARMACOGENÓMICA Y ONCOFARMACOGENÉTICA: HACIA UN FUTURO DE TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO

En el futuro próximo el tratamiento del cáncer deberá basarse en agentes citotóxicos que sean más eficaces y mejor tolerados, además de en el desarrollo de fármacos ic-

tostáticos destinados a controlar la división y la proliferación celulares. Su uso conjunto podrá deparar mejores resultados. Pero, sobre todo, el tratamiento deberá ajustarse a cada paciente, ya que en el momento actual el beneficio se produce en un grupo reducido de pacientes. El tratamiento deberá ser dirigido y guiado gracias a un diagnóstico más preciso de los factores biológicos y moleculares.

Existe una gran heterogeneidad en lo que respecta a la respuesta individual, no sólo en términos de eficacia terapéutica, sino en la toxicidad de los esquemas terapéuticos. Además de los factores clínicos (tipo de enfermedad, interacción farmacológica y factores individuales), hay diferencias en el metabolismo y en la distribución de los fármacos entre los individuos, y también existen factores genéticos (polimorfismos genéticos) en las dianas farmacológicas que influyen en la toxicidad y en la eficacia de los fármacos.

Se conoce con el nombre de Farmacogenómica la aplicación de la tecnología genómica al desarrollo de fármacos mediante marcadores biológicos (ADN o ARN) para predecir la respuesta de un paciente de manera individualizada. La biopsia del tejido tumoral puede permitir el análisis del comportamiento de las células tumorales en modelos animales, los estudios de mutaciones de genes, estudios patológicos más precisos de inmunohistoquímica y M/O, y la individualización del tratamiento gracias al mejor conocimiento de los factores pronósticos y, sobre todo, de los factores predictivos de respuesta. La Farmacogenética es un componente de la Farmacogenómica que conlleva estudiar el efecto de las drogas en la variación genética sobre la toxicidad, la eficacia y el metabolismo de los fármacos.

Es importante señalar que los nuevos fármacos tienen como objetivo fundamental controlar la división o la proliferación celulares y que, en principio, no están destinados (posteriormente podrían estarlo) a destruir las células tumorales. Por lo tanto, los parámetros de eficacia anti-tumoral deben revisarse con estos fármacos y, en su virtud, los ensayos clínicos que se realicen deben dirigirse a obtener la eficacia buscada, lo que implica que la investigación clínica puede ser de naturaleza y fondo diferentes.

No hay que olvidar que los citostáticos se deben administrar probablemente de forma crónica, es decir, durante gran parte de la vida del paciente; por ello, su perfil de toxicidad debe ajustarse para que esta situación de administración crónica sea posible. En definitiva, se consideran fármacos citostáticos y no citotóxicos, ya que su base es la existencia de moléculas específicas (proteínas) que son responsables de la iniciación y progresión del crecimiento de los tumores y, en tanto que inhiben la actividad anormal del producto de un gen o restauran su función normal, podrían ser un tratamiento efectivo contra el cáncer. En suma, los citostáticos son fármacos dirigidos frente a una diana molecular que actúa en una vía específica de los procesos biológicos moleculares: señalización, medio ambiente tumoral e interacciones celulares.

Fármacos frente a dianas moleculares

La incorporación de fármacos basados en dianas moleculares representa un cambio paradigmático en el tratamiento médico del cáncer. Hasta el momento, el mayor énfasis en este enfoque se ha puesto en los receptores de tirosín-cinasa (RTK), bien utilizando anticuerpos monoclonales que impiden la unión con el ligando, bien utilizando pequeñas moléculas inhibitoras de la fosforilización de los residuos de tirosín-cinasa. El motivo es que los RTK están frecuentemente mutados en el cáncer y son una vía clave y única para la transmisión de señales. Los receptores implicados con más frecuencia son: EGFR, PDGFR, KIT, RET y VEGFR.

Gracias a este impresionante desarrollo, hoy están disponibles en el tratamiento médico diversos compuestos como trastuzumab y lapatinib para el cáncer de mama; cetuximab y panitumumab para el cáncer de colon; cetuximab para el cáncer de cabeza y de cuello; bevacizumab para el cáncer de colon, de pulmón y de mama; erlotinib y gefinitib para el cáncer de pulmón; imatinib y sunitinib para los GIST (tumores estromales gastrointestinales); y sunitinib y sorafenib para el cáncer de riñón. Por lo tanto, se trata de una realidad que abre la puerta a nuevos enfoques terapéuticos.

Los resultados obtenidos con estos fármacos son muy llamativos, pero sin duda aún insuficientes. En realidad, en la mayoría de los tumores son varias las proteínas con actividad enzimática tipo cinasa (tirosina cinasa o serina/treonina cinasa) que se encuentran mutadas, por lo que parece algo ilusorio pensar que los tumores se pueden atacar de manera efectiva actuando sólo sobre una de ellas. De ahí que en el momento actual el reto se encuentre en bloquear varias a la vez, bien utilizando varios fármacos que son monodiana, bien utilizando aquellos que son multidiana.

Aspectos que se deben considerar en los estudios de los nuevos agentes no citotóxicos de diana molecular

El desarrollo de los ensayos clínicos del futuro con estos nuevos fármacos debe ser extremadamente cuidadoso, lo que incluye varios aspectos. En primer lugar, es preciso considerar que, aunque los estudios preclínicos orientan hacia el tipo tumoral y el tratamiento más adecuado, no siempre predicen lo que posteriormente se encontrará en la clínica. Ello implica que quizás se inviertan grandes cantidades de dinero y de tiempo, y que se incluyan numerosos pacientes en los ensayos que finalmente van a ser negativos, y que, al contrario, posibles beneficios puedan perderse al no ser explorados en el tumor apropiado.

En segundo lugar, es preciso aproximar la investigación del laboratorio a los estudios clínicos, de modo que pueda determinarse la sensibilidad, la resistencia y la predicción de la respuesta y de la toxicidad, con técnicas como

los *microarrays*, la Proteómica, la Metabolómica, la Farmacodinámica, etc. Es decir, se requieren estudios que garanticen estos aspectos; dicho de otra manera, significa que tiene que haber muestras de tejido y de ADN de todos los pacientes para encontrar los biomarcadores precisos.

En tercer lugar, es preciso definir claramente la máxima dosis tolerable y la dosis óptima biológica, que sin duda son claves para el éxito del fármaco.

En cuarto lugar, se necesita disponer de parámetros de eficacia clínica más precisos, ya que los utilizados con la quimioterapia clásica pueden no ser los más adecuados. Por ejemplo, la respuesta puede no ser el objetivo; y las técnicas de imagen clásicas, inadecuadas. Por el contrario, el tiempo de progresión, la supervivencia y la calidad de vida deben ser parámetros del máximo interés.

En definitiva, se abre un mundo completamente nuevo en el tratamiento del cáncer, pero se debe ser muy escrupuloso en el diseño de los estudios con objeto de caminar por el sendero adecuado.

No debe olvidarse que los fármacos citotóxicos se seleccionan de manera diferente a los citostáticos. Mientras que los primeros se basan en el *screening* de líneas celulares, en los segundos la base radica en la definición y análisis de las dianas terapéuticas previamente establecidas, en la regulación de la división celular, en la inmunostimulación o en la interacción entre las células tumorales y el microambiente (Figuras 4 y 5).

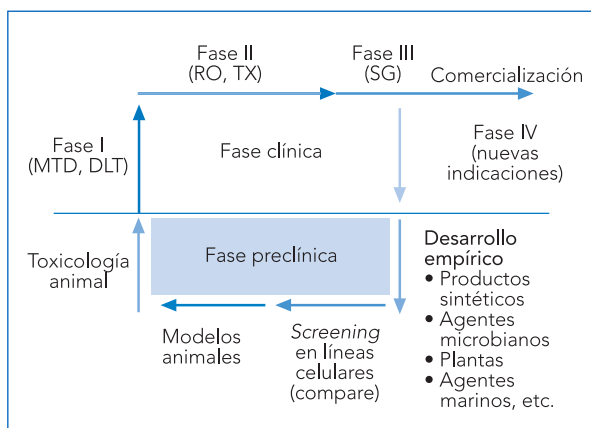


Figura 4. El ensayo clínico con citotóxicos. Su desarrollo es empírico y se basa en productos de origen sintético que provienen de agentes microbianos, marinos y de plantas. El cribado en la fase preclínica se realiza en líneas celulares con un sistema computarizado. Posteriormente, se pasa a los modelos animales, donde se analizan la actividad antitumoral y la toxicología animal. Finalmente, se pasa al desarrollo clínico. En la fase clínica los objetivos de la fase I son conocer la dosis máxima tolerable (DMT) y conocer la toxicidad limitante de dosis (TLD). En la fase II el objetivo es conocer el porcentaje de respuestas y ampliar los datos de toxicidad. Por último, en la fase III se establece la verdadera eficacia al analizar la supervivencia en comparación con el tratamiento considerado como estándar

El desarrollo preclínico basado en dianas moleculares tiene las siguientes ventajas: 1) la posibilidad de realizar un estudio con un gran número de fármacos; 2) la existencia de bases racionales para el desarrollo farmacológico; 3) la posibilidad de añadir agentes en puntos críticos; y 4) una actividad antitumoral selectiva. Sin embargo, también presenta ciertas desventajas, como son: las derivadas de una tecnología muy reciente y, por tanto, poco asentada y con muchos puntos aún conflictivos; la ausencia de garantías respecto a que los fármacos diseñados entren de manera consistente en el interior de la célula; y la resistencia al medio intracelular. Además, no debe olvidarse que raramente existe una sola diana responsable del desarrollo y progresión de los tumores, por lo que quizás es necesario utilizar varios agentes para conseguir la regulación tumoral. Ello implica numerosos ensayos clínicos a fin de precisar un número elevado de pacientes y, en definitiva, una gran inversión económica.

La metodología de los estudios en fase I-II y los objetivos para evaluar la actividad farmacológica son diferentes con los nuevos fármacos de diana molecular. La citorreducción o la citotoxicidad pueden no ser criterios útiles a la hora de seleccionar la dosis eficaz. El mecanismo de acción de los nuevos agentes difiere del de los quimioterápicos citotóxicos clásicos, los cuales actúan

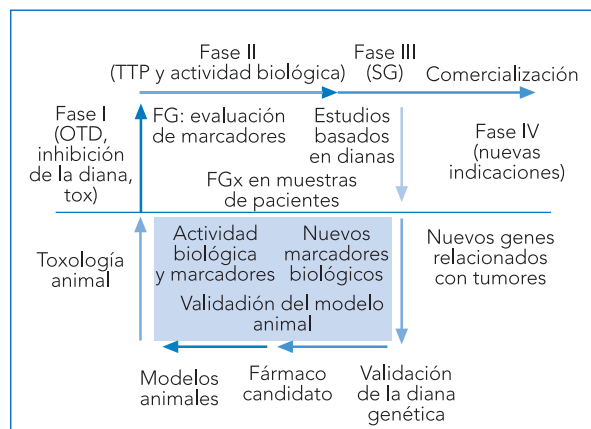


Figura 5. El desarrollo de fármacos citostáticos. Se desarrollan fármacos basándose en las vías moleculares en las que se encuentran involucrados los genes y sus proteínas. Debe establecerse una validación de la diana genética y, sólo en ese momento, se debería pasar al modelo animal. Por tanto, son fármacos de diseños basados en los conocimientos moleculares del cáncer. En la fase clínica el objetivo de la fase I es establecer la dosis terapéutica óptima (aquella que tiene actividad biológica), por lo que es necesario realizar estudios farmacogenómicos en muestras de tejidos para conocer si efectivamente se está consiguiendo la inhibición de la diana. Además, la fase I sirve para conocer el perfil de toxicidad. En la fase II los objetivos son la actividad biológica y la determinación del tiempo de la progresión, ya que estos fármacos no tienen como finalidad las respuestas clínicas. Finalmente, los estudios en fase III determinan el beneficio en la supervivencia

sobre el ADN: interfieren en la división celular, alteran las enzimas del ADN o los microtúbulos. No obstante, los agentes no citotóxicos (agentes citostáticos) inhiben la progresión tumoral sin que se produzca una clara citorreducción tumoral; en este último caso, la dosis necesaria para inhibir una determinada diana molecular no tiene por qué ser una dosis tóxica.

La medida de la actividad frente a la diana precisa la disponibilidad de muestras de tejidos y, probablemente, la realización de biopsias múltiples. Su evaluación se efectúa mediante marcadores de la expresión de proteínas, de la expresión de receptores y del estudio de la apoptosis. Asimismo, sería deseable disponer de parámetros que midieran la eficacia clínica en el paciente. Será preciso redefinir claramente parámetros como el tiempo de la progresión y la estabilización de la enfermedad, además de utilizar los clásicos de supervivencia global y calidad de vida.

El desarrollo clínico de los nuevos fármacos no citotóxicos difiere de los modelos anteriores de los quimioterápicos clásicos. Los investigadores deben tener en cuenta conceptos como la selección de dosis, los métodos para determinar la actividad terapéutica y la validación de las tecnologías básicas. Esta nueva metodología permitirá un rápido desarrollo a medida que vayan surgiendo un mayor número de nuevos agentes antitumorales basados en la inhibición de una determinada diana molecular.

Nunca ha habido tantas oportunidades para convertir los nuevos descubrimientos de la Biología Tumoral en avances terapéuticos. Sin embargo, sólo algunos agentes de inhibición molecular han cambiado la práctica clínica. Puede ser el resultado de nuestras limitaciones en el conocimiento de la biología tumoral y de muchos obstáculos que también aparecen en su desarrollo preclínico y clínico. Estos problemas surgen por aplicar los nuevos agentes en un contexto clínico inapropiado, en pacientes mal seleccionados o cuando no existe un claro entendimiento del efecto antitumoral del fármaco. Quizá se conocerá la verdadera razón de su eficacia mediante la recogida de tejido tumoral de todos los pacientes para determinar el efecto clínico.

En definitiva, la Biología Molecular ha abierto puertas impensables hasta hace bien poco, que ayudarán al desarrollo terapéutico de fármacos con mecanismos de acción que obligan a un desarrollo clínico singular.

El proceso de trasladar un tratamiento antitumoral nuevo del laboratorio a la clínica es largo y costoso, y afronta muchos obstáculos a la hora de diseñar los nuevos ensayos clínicos. A medida que nos adentramos en la era de los tratamientos de diana molecular, es más relevante la medición de sus efectos biológicos. El desarrollo preclínico y clínico cuidadosamente diseñado es de vital importancia para avanzar en el control de las enfermedades neoplásicas.

Papel de las firmas genéticas

La mera clasificación histopatológica de los tumores generalmente resulta insuficiente para predecir la evolución clínica del paciente; por ello, la identificación de marcadores moleculares que ayuden a tomar decisiones terapéuticas ha guiado gran parte de la investigación en el cáncer. Los intentos del pasado para identificar marcadores oncológicos han sido en gran medida frustrantes, lo que ha hecho que todavía no puedan adoptarse en la práctica clínica. Desde que se conoce la secuencia del genoma humano y desde la aparición de los *microarrays*, la situación ha mejorado drásticamente, dado que ahora se dispone de una herramienta eficaz para clasificar los tumores en grupos homogéneos, identificar las alteraciones que los caracterizan, descubrir nuevos genes clave y examinar globalmente cómo se modifican las funciones básicas de la célula.

El cáncer es una enfermedad heterogénea cuyo comportamiento clínico es muy variado. El proceso oncogénico se origina y progresa debido a la combinación de múltiples factores: se producen mutaciones de genes clave; se alteran los mecanismos de reparación del ADN, lo que causa la pérdida de material genético; y se producen cambios en las funciones básicas de la célula, como la proliferación o la apoptosis descontroladas. El cáncer es un problema muy complejo por el que la célula deja de regularse debidamente y pierde su estado de diferenciación.

Hasta hace poco tiempo las técnicas existentes permitían únicamente un análisis muy parcial del proceso, se ceñían al estudio de muy pocos genes y no era posible un examen global combinado de todos los factores que pudieran estar implicados en la patogénesis de la neoplasia. Desde que se conoce la secuencia del genoma humano y desde la aparición de los *microarrays* de ADN, la situación es totalmente diferente, ya que ahora se pueden averiguar todos los genes que están activos en un tumor determinado, analizar las zonas del genoma en las que ha habido pérdida o duplicación de material, identificar nuevos genes clave y examinar globalmente cómo se modifican funciones básicas de la célula para identificar nuevas vías biológicas que resulten alteradas. El análisis de los tumores con *microarrays* está resultando una herramienta esencial para el diagnóstico, el pronóstico y la terapia de las enfermedades, proporciona una información valiosísima sobre la patología, su progresión, su respuesta o resistencia al tratamiento, y el estudio de la influencia microambiental en su génesis o en su evolución.

En varios tipos de cáncer, como el de mama, el de pulmón, los linfomas o las leucemias, se han publicado un gran número de trabajos muy relevantes en los que se han identificado firmas genéticas contrastadas, algunas de las cuales ya se están utilizando en la clínica. No obstante, gran cantidad de trabajos sugieren el posible uso de estas técnicas en un futuro próximo.

Test predictivos moleculares

En la **Figura 6** se detallan los fármacos dirigidos frente a dianas moleculares en el momento actual y que se encuentran disponibles en sus diversas indicaciones para aplicarse en la clínica al ser humano. Estos fármacos actúan inhibiendo uno o varios RTK o sus ligandos, que son proteínas que intervienen en la señalización celular y, por tanto, claves para la proliferación y la división celulares. Pueden ser anticuerpos monoclonales que actúan a nivel extracelular, incluso frente a los ligandos, o bien pequeños inhibidores de la parte intracelular del receptor.

En algunos casos se han identificado marcadores de eficacia, de modo que se puede seleccionar un grupo determinado de pacientes que son los que más se van a beneficiar. En otros no es posible hacer esa selección, de modo que para beneficiar a unos hay que tratar a todos. Se comprende que tal limitación determina que a los pacientes que no se benefician se les administran fármacos con un costo elevado y con posibles efectos secundarios. Por lo tanto, para llevar a cabo una medicina efectiva en un futuro será necesario que todos los fármacos basados en dianas moleculares tengan unos marcadores que permitan seleccionar a los pacientes para tratar.

Entre los fármacos de los que actualmente se dispone de un marcador predictivo se encuentran los siguientes:

- **Trastuzumab y lapatinib en el cáncer de mama:** tanto en el tratamiento adyuvante como en el avanzado, se utilizan en el cáncer de mama cuando los tumores sobreexpresan el receptor HER2, lugar en

el que actúa el fármaco impidiendo su activación y, por tanto, abortando la señalización intracelular. Hoy los test más utilizados son su determinación por inmunohistoquímica y, fundamentalmente, por la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH).

- **Imatinib y sunitinib en pacientes con GIST:** la sobreexpresión del oncogén c-KIT (responsable de la enfermedad) se detecta por inmunohistoquímica. Sólo en estos pacientes se lleva a cabo el tratamiento. Hoy incluso es posible predecir qué pacientes van a tener una respuesta mejor si se analiza el tipo de mutaciones. Es más, en algunos casos, en función del tipo de mutaciones es posible inclinarse por una dosis determinada o por qué fármaco utilizar.
- **Erlotinib y gefitinib en el cáncer de pulmón:** en este caso, la determinación de ciertas mutaciones del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) permite utilizar un tratamiento selectivo con inhibidores del EGFR. Sin embargo, la evidencia no es tan fuerte como en los casos anteriores, de modo que también algunos pacientes sin mutaciones pueden beneficiarse de este tipo de tratamiento. Sin duda, esto complica la decisión clínica.
- **Anticuerpos monoclonales (cetuximab y panitumumab) frente al EGFR en el cáncer de colon:** recientemente, se ha puesto de manifiesto que los pacientes con mutaciones del gen K-RAS no responden a estos tratamientos. La razón es que en la cascada de señalización EGFR está más arriba (como receptor) y el papel de K-RAS es posterior,

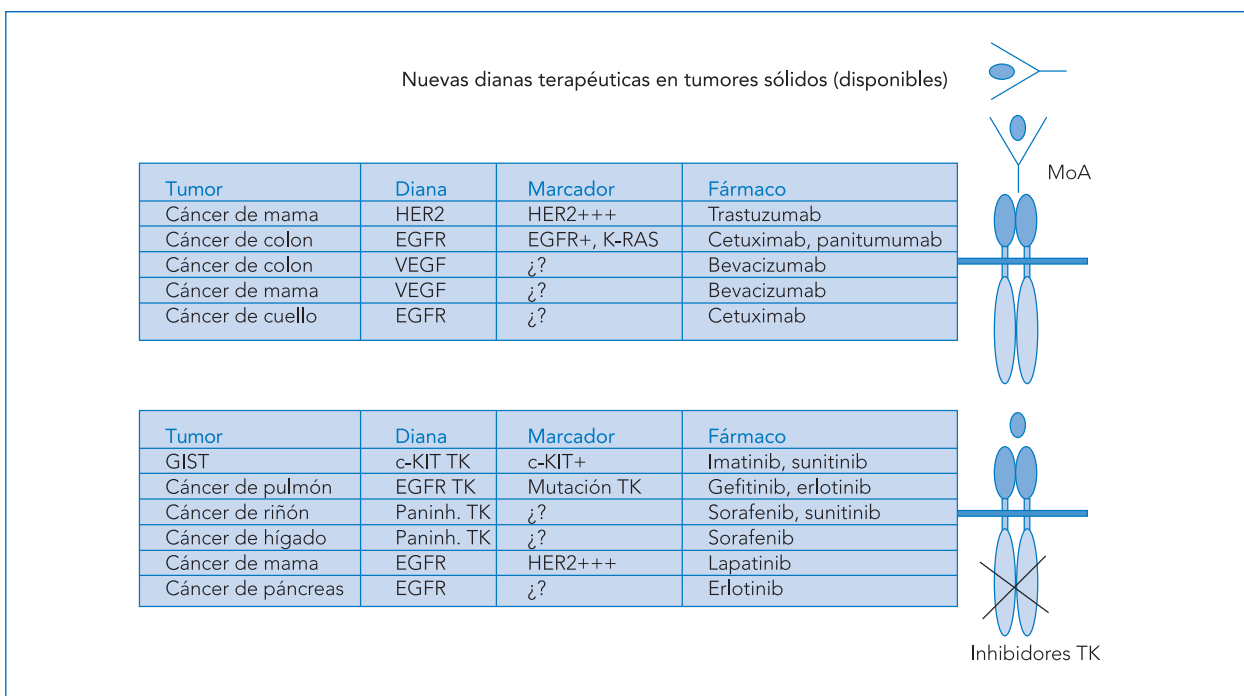


Figura 6. Principales fármacos frente a receptores de tirosín-cinasa (RTK) disponibles en la actualidad, con su indicación más importante en la clínica, el lugar diana y, en su caso, la existencia de un marcador

ya que inicia la señalización intracelular. Se comprende que si hay una mutación de K-RAS, al estar por debajo, es independiente del estado de EGFR. De ahí que en el momento actual se considere que los pacientes para tratar con los fármacos frente al EGFR deben ser exclusivamente los que presentan un K-RAS no mutado (*wild type*). Por consiguiente, se trata de una discriminación negativa.

En cuanto al resto de los fármacos, como bevacizumab (cáncer de colon, de mama, de pulmón y de riñón), sorafenib y sunitinib (cáncer de riñón), sorafenib (cáncer de hígado), erlotinib (cáncer de páncreas), no existen marcadores predictivos positivos o negativos. Lo anterior obliga a tratar a todos los pacientes, a pesar de que muchos no se beneficiarán. Ello aumenta el coste y genera toxicidad no justificada.

COMENTARIOS Y REFLEXIONES DE UN ONCÓLOGO

De acuerdo con todo lo expuesto, resulta complicado trasladar a la práctica clínica y al paciente diversas preguntas que surgen cuando se emplean los nuevos fármacos basados en dianas moleculares, que, aunque sin duda representan por regla general un progreso impresionante desde un punto de vista científico, tienen un beneficio limitado y un elevado coste de utilización. Por añadidura, en la mayoría de las ocasiones no existe un marcador predictivo, por lo que son tratados tanto los pacientes que se benefician como los que no, con lo que supone además en términos de toxicidad sin beneficio.

En este contexto surgen preguntas de difícil contestación que podrían ser las siguientes:

1. ¿Son suficientes los beneficios del tratamiento con las nuevas dianas?
2. ¿Vale la pena cronificar el cáncer?
3. ¿Son rentables estos tratamientos desde un punto de vista económico?
4. ¿Es preciso aplicar conceptos diferentes de Farmacoeconomía en el cáncer?
5. ¿Cuál es el papel de las agencias reguladoras en la aprobación de los fármacos?
6. ¿Qué opinan la sociedad y los pacientes frente a la evidencia científica?

Un axioma en el campo de la Medicina es que un estudio científico se considera positivo cuando el parámetro estudiado alcanza una diferencia estadísticamente significativa y tiene un valor arbitrario de $p < 0,05$. Su significado es que la probabilidad de error es menor del 5% al sacar conclusiones y, por tanto, en principio baja. De dicho valor de p se desprende que la diferencia no se debe al azar, sino a la intervención que se está realizando. En realidad, las diferencias que se deben al

azar son menores del 5% y, por consiguiente, los resultados se encuentran en el 95% de los casos (error alfa y error beta). Por tanto, p es la probabilidad de encontrar un error cuando se comparan dos o más muestras o grupos al asegurar que son diferentes.

Es común que en Oncología se utilicen tanto el término de beneficio absoluto como el de beneficio relativo, lo que puede inducir a errores en personas no expertas en la interpretación de un ensayo clínico. El término de beneficio absoluto se relaciona con la diferencia encontrada en un momento determinado entre dos poblaciones estudiadas y, salvo excepciones, es usualmente pequeño.

Por ejemplo, pensemos en el cáncer de mama o en el cáncer de colon en personas que han sido intervenidas quirúrgicamente y que reciben tratamiento adicional para combatir las posibles micrometástasis que pudieran haber quedado y que determinarán en algunos casos una recaída posterior. Este tratamiento adyuvante tiene como objetivo reducir las probabilidades de recaída (supervivencia libre de enfermedad) y aumentar la supervivencia (supervivencia global). Habitualmente, las diferencias encontradas son del orden del 2%-5% y generan una diferencia de $p < 0,05$, lo que significa que en toda la población estudiada un 2%-5% de los pacientes se pueden beneficiar. Por el contrario, el beneficio relativo analiza sólo los casos en los que se va a producir una recaída, no de toda la población, y en el mismo estudio se observa que dicha diferencia es del 30%-40%. Se comprende que depende de cómo se exprese la diferencia parece impactante o no. Por otro lado, dado que son enfermedades muy frecuentes, pequeños beneficios en las curvas de supervivencia se traducen directamente en un beneficio ostensible de muchas mujeres u hombres.

Por lo tanto, a tenor de esos datos las agencias reguladoras aprueban la utilización de dicho fármaco y el oncólogo lo aplica para no sustraer dicho beneficio a las personas que van a recaer. Es verdad que muchos pacientes no se van a beneficiar de dicho tratamiento, e incluso pueden sufrir efectos secundarios, y no es menos verdad que una enfermedad cancerosa no hay que curarla dos veces: con una basta. Desde luego, la solución no está en no administrar el fármaco, sino, como ya se ha mencionado en varias ocasiones, en encontrar la población que más se beneficia. A través del estudio de factores pronósticos y predictivos se intenta dicha individualización, pero a pesar de todo en muchas ocasiones los grupos son demasiado amplios y comprenden poblaciones muy distintas, por lo que se desconoce si esa persona se va a beneficiar o no. Es el momento de la decisión del médico, pero sobre todo del paciente.

Otro punto del máximo interés es el análisis de los resultados de unas determinadas curvas de supervivencia. Hasta hace poco el factor determinante en una decisión era la mediana de supervivencia libre de enfermedad o de supervivencia global. En realidad, este análisis tan

sólo estudia lo que ocurre en un momento dado de la curva; está influido por lo que ocurre previamente, pero no tanto por lo que ocurre después.

Imaginemos un tratamiento que produce un beneficio en términos discretos, por ejemplo, de ocho meses de supervivencia libre de progresión (SLP) en la rama que recibe tratamiento y de siete meses para el grupo control. El beneficio está en un mes, e inmediatamente surge la pregunta de si este beneficio es suficiente o no. Lo cierto es que estos datos se refieren a la media y, por tanto, hay pacientes que pueden tener una SLP mucho más larga, de 14-15 meses, y que de no haber recibido el tratamiento no habrían obtenido dicho beneficio.

Para hacer una valoración más exacta, se analiza el denominado *hazard ratio* (HR), que estudia toda la curva y no un punto concreto. Genera una idea mucho más exacta de lo que se puede esperar. Si dos tratamientos son iguales, el HR es de 1. Un HR de 0,7 significa que un 30% de los pacientes pueden obtener un beneficio, a pesar de que la mediana sea pequeña. Por otro lado, también es útil utilizar intervalos de corte que pueden dar una idea más concreta de lo que está ocurriendo en un momento dado, como la SLP a los tres meses, a los seis meses, a los nueve meses o al año.

Por lo tanto, la interpretación de los resultados de un ensayo clínico es absolutamente clave y tremendamente difícil. Para complicar más las cosas, es posible que las poblaciones estudiadas en un ensayo clínico no correspondan exactamente con lo que se encuentra en la clínica del día a día, de modo que los resultados son muchas veces impredecibles cuando las diferencias son pequeñas. En realidad, la pregunta es: ¿se pueden trasladar los datos de los ensayos clínicos a la práctica diaria?

Por último, un tema enormemente controvertido cuando las diferencias son pequeñas es si una $p < 0,05$ tiene impacto clínico. Su interpretación es extraordinariamente compleja y más aún cuando el estudio se refiere a datos de calidad de vida muy subjetivos que tienen difícil aplicación en la clínica.

En el momento actual, la decisión de utilizar un determinado tratamiento la toma el oncólogo sobre la base de la evidencia disponible y del beneficio que puede esperarse en un paciente determinado. La existencia de guías y protocolos es fundamental a este respecto, ya que ayuda a la toma de decisiones.

En España la aprobación de un fármaco oncológico pasa por la aprobación de la *European Medicines Agency* (EMA), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y, finalmente, la farmacia de un hospital. En ocasiones, se añade un nuevo factor decisorio: la comunidad autónoma correspondiente. Obviamente, la discusión del precio y si el medicamento será financiado públicamente son factores determinantes. En todo caso, en España todos los fármacos frente al cáncer tienen financiación pública y están,

al menos teóricamente, a disposición de los médicos para que puedan utilizarlo. Es evidente que la medicina debe ser eficaz y que un médico que trabaja en el sector público debe ser consciente de que los recursos son limitados. No obstante, su decisión debe estar basada en la evidencia existente, en el beneficio que se induce y en la participación del paciente. En este contexto pueden producirse inequidades con variaciones injustificadas entre médicos, hospitales y comunidades autónomas que es necesario evitar. Ahí es donde adquieren relevancia los análisis farmacoeconómicos y una política de cohesión que corresponde a los políticos y decisores.

Ahora bien, una vez que se ha decidido el precio y el sistema público lo ha sufragado, el acceso de los pacientes debe ser uniforme.

En algunos países como el Reino Unido se ha adoptado un sistema de evaluación a través de una agencia independiente, denominada NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*), que genera guías y recomendaciones para el uso de tecnología sanitaria y medicamentos. A través de este instrumento se decide si un fármaco se financia públicamente o no. Se puede estar de acuerdo o no con este sistema, pero es cierto que es universal para todos los pacientes que se tratan en el sector público. Obviamente, puede generar inequidades, puesto que aquellas personas que pueden pagarlo de su bolsillo tienen acceso al fármaco; y aquellas que dependen exclusivamente de una financiación pública, no.

No me corresponde a mí hacer un análisis político o económico de las bondades, perjuicios y perversidades de dicho sistema. Por el contrario, sí es mi obligación como oncólogo llamar la atención sobre los resultados que se obtienen en el Reino Unido respecto de otros países en términos de supervivencia en los diferentes tumores y que se han publicado recientemente. Al estudiar estos datos se observa con sorpresa que la supervivencia a los cinco años es menor que en España en varios puntos, y ello en todos los tumores analizados (**Tablas I y II**).

Por lo tanto, el sistema es coste-efectivo, pero desde luego no creo que sea deseable para el paciente y para la sociedad. No es preciso tener una gran imaginación para pensar que la sociedad española acostumbrada a “la mejor medicina posible” no aceptaría esta rebaja en la supervivencia.

Como profesional que trabaja en el sector público es mi deber tener conciencia ética de que los recursos son limitados, pero como médico es mi obligación dar al paciente el mejor tratamiento posible si ello provoca un beneficio por pequeño que sea. Esta dicotomía es ciertamente peligrosa, porque puede determinar conductas y actuaciones médicas diferentes y, por tanto, inapropiadas, dependiendo de una gran cantidad de factores.

Tabla I. Supervivencia relativa a los cinco años en Europa (%). EUROCARE-4: 2000-2002 (47 países) (*Lancet Oncology* 2007)

	Hombres	Mujeres
Suiza	54,6	NA
Suecia	60,3	61,7
Reino Unido	44,8	52,7
Francia	NA	NA
Alemania	50	58,8
Italia	49,8	59,7
España	49,5	59
Polonia	38,8	48,3
EUROCARE-4	47,3	55,8
US SEER	66,3	62,9

Sustraer tres o cuatro meses de supervivencia a un paciente porque el tratamiento no es coste-efectivo, ya que supera los 30.000-40.000 euros en años de vida ajustados por calidad (AVAC), es algo que los médicos no podemos hacer. Esta cifra que hemos leído y oído hasta la saciedad por parte de economistas, profesionales de la salud y políticos es totalmente arbitraria y podría tener sentido en el contexto de otras patologías, pero no en el cáncer. Por otro lado, es una cifra mágica que aparece en las discusiones de los profesionales, pero que jamás ha sido aceptada por el sector político y, en definitiva, por el pagador. Al menos en España.

Una nueva filosofía basada en el riesgo compartido, es decir, financiar sólo los casos en los que el tratamiento sea eficaz o durante un número de ciclos de tratamiento o con una determinada duración en fun-

ción de la eficacia, sería cuando menos más ético y solidario, ya que permitiría tratar a los pacientes que se benefician del tratamiento, si bien la dimensión económica de esta alternativa debe ser motivo de negociación entre los decisores y la propia industria farmacéutica.

Otro punto importante es que jamás se dará un salto cuantitativo mayor si se niegan mínimos progresos. En Oncología todos los beneficios que se han ido produciendo se han generado siguiendo un fenómeno de escalera o de paso a paso. Estos pequeños adelantos, que siempre son discutidos por su magnitud, determinan al cabo de años un paso de gigante.

No es preciso entrar en detalles, pero actualmente no es previsible que en el cáncer se produzcan saltos espectaculares con la incorporación de nuevos fármacos. No es el momento científico para que haya picos que sobrecojan por su dimensión, sino para tendencias que no transforman bruscamente los resultados. De ahí ha nacido la frase de cronificar el cáncer. Hoy los pacientes con cáncer viven un poquito más que hace dos años, algo más que hace cinco años y bastante más que hace diez años. De seguir este ritmo, en 15-20 años la supervivencia será muy similar a la de la población que no padece cáncer, pero a costa de un tratamiento crónico que no puede ser sustraído, ni individualmente al paciente, ni colectivamente a la sociedad.

No obstante, y como se indica en varios lugares de los capítulos dedicados a las nuevas dianas en el tratamiento del cáncer, es preciso hacer un esfuerzo impresionante para conseguir marcadores predictivos de eficacia y de toxicidad. No sólo por un problema de coste, sino fundamentalmente para llevar a cabo una medicina individualizada que determine que únicamente se trate el paciente que se beneficia y evitar los efectos secundarios indeseables y no asumibles para los pacientes que no se benefician.

Tabla II. Supervivencia relativa a los cinco años en Europa (%). EUROCARE-4: 2000-2002 (47 países) (*Lancet Oncology* 2007)

	Cáncer de mama	Cáncer colorrectal	Cáncer de pulmón	Cáncer de próstata	Melanoma
Suiza	84,5	63,8	15,3	87,3	89,7
Suecia	86,3	59,8	13,9	82,5	90,3
Reino Unido	77,8	51,8	8,4	NA	84,8
Francia	NA	59,9	NA	NA	NA
Alemania	78,2	61,2	14,7	85,3	89,4
Italia	83,7	59,4	13,4	85	85,3
España	82,8	61,5	12,2	NA	85,9
Polonia	73,9	46	14	70,7	65,8
EUROCARE-4	79	56,2	10,9	77,5	86,1
US SEER	90,1	65,5	15,7	99,3	92,3

BIBLIOGRAFÍA

1. Hörig H, Marincola E, Marincola FM. Obstacles and opportunities in translational research. *Nat Med* 2005; 11: 705-8.
2. Clark ML. Translational research. *Panace@* 2003; vol. IV, 11: 6-8.
3. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. 2006. Disponible en <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/estratCancerSNS.pdf>.
4. Díaz Rubio E. La nueva Oncología Médica: introducción. En: Díaz Rubio E (ed.). *La nueva Oncología Médica: aportación de la Biología Molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer*. Madrid: Editorial You and Us 2005; tomo I: III-VIII.
5. Arribas J, Martínez A. La investigación traslacional: su situación en España y las oportunidades. En: Díaz Rubio E (ed.). *La nueva Oncología Médica: aportación de la Biología Molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer*. Madrid: Editorial You and Us 2006; tomo IV "Del laboratorio a la clínica: una nueva situación": 93-104.
6. Díaz Rubio E, Sastre J. El ensayo clínico en Oncología. En: Díaz Rubio E, García Conde J (eds.). *Oncología Clínica Básica*. Madrid: Editorial Arán 2000: 345-60.
7. Díaz Rubio E. *El ensayo clínico en Oncología*. Madrid: Ediciones Ergón 1995.
8. García Sáenz JA, Bueno C, Sampedro T, Díaz Rubio E. En: Díaz Rubio E (ed.). *La nueva Oncología Médica: aportación de la Biología Molecular al diagnóstico y tratamiento del cáncer*. Madrid: Editorial You and Us 2006; tomo IV "Del laboratorio a la clínica: una nueva situación": 1-24.
9. Tobias JS, Baum M, Thornton H. Clinical trials in cancer: What makes for a successful study? *Ann Oncol* 2000; 11: 1371-3.
10. Newell DR. How to develop a successful cancer drug—molecules to medicines or targets to treatments? *Eur J Cancer* 2005; 41: 676-82.
11. Han C, Braybrooke JP, Deplanque G, *et al.* Comparison of prognostic factors in patients in phase I trials of cytotoxic drugs *vs.* new noncytotoxic agents. *Br J Cancer* 2003; 89: 1166-71.
12. Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, *et al.* Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? *J Clin Oncol* 2001; 19: 265-72.
13. Rothenberg ML, Carbone DP, Johnson DH. Improving the evaluation of new cancer treatments: challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 303-9.
14. Michiels S. Prediction of cancer outcome with microarrays: a multiple random validation strategy. *Lancet* 2005 Feb 5-11; 365 (9458): 488-92.
15. Sherlock GO. Fish and chips. *Nat Methods* 2005 May; 2 (5): 329-30.
16. Manning G, Whyte DB, Martínez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002; 298: 1912-34.
17. Faivre S, Djelloul S, Raymond E. New paradigms in anticancer therapy: targeting multiple signaling pathways with kinase inhibitors. *Sem Oncol* 2006; 33 (4): 407-20.
18. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, *et al.* Cancer survival in Europe: a 2000-2002 period analysis of EURO CARE-4 data. *The Lancet Oncology* 2007 September; volume 8, issue 9: 784-96.
19. Editorial. Does the UK really have an effective cancer plan? *The Lancet Oncology* 2007 September; volume 8, issue 9: 747.
20. Berrino F, de Angelis R, Sant M, *et al.* Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-1999: results of the EURO CARE-4 study. *The Lancet Oncology* 2007 September; volume 8, issue 9: 773-83.