

II Lección Conmemorativa Clara Campal



De izda. a dcha., el Dr. Ignacio Durán, coordinador de Docencia del CIOCC; Manuel García Abad, consejero delegado de Spanish Publishers Associates; Prof. Dr. Ian F. Tannock, del departamento de Oncología Médica del Hospital Princess Margaret de la Universidad de Toronto; Prof. Dr. Juan Martínez López de Letona, presidente de la Fundación Hospital de Madrid; el Dr. Jaime del Barrio, director general del Instituto Roche; el Dr. Juan Abarca Cidón, director general del Grupo Hospital de Madrid; Prof. Dr. Christopher Heeschen, jefe de la Unidad de Investigación Clínica de Células Troncales y Cáncer del CNIO; y el Dr. Manuel Hidalgo, director del CIOCC.

Principales objetivos de la Oncología: mejorar la eficacia de los tratamientos disponibles y prevenir las metástasis

Los máximos exponentes de la Oncología nacional e internacional dieron a conocer recientemente en Madrid, en el transcurso de la II Lección Conmemorativa Clara Campal organizada por el Grupo Hospital de Madrid, los últimos avances en el tratamiento del cáncer. Fue inaugurada por el doctor Juan Abarca Campal, consejero delegado del Grupo Hospital de Madrid, quien definió el proyecto como "ilusionante". Los expertos coincidieron en que mejorar la eficacia de los tratamientos disponibles y prevenir las metástasis son los principales objetivos de la Oncología. Ofrecemos un resumen de las intervenciones de los ponentes y conferenciantes en dicho acto a las que se puede acceder a través de la web de Medical Economics (www.medeco.es).





Dr. Jaime del Barrio Seoane,
director general del Instituto Roche.

"Hay que trasladar de forma rápida y eficaz los hallazgos de investigación básica y clínica a la práctica asistencial"

La medicina individualizada supone un cambio revolucionario de la manera de prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades.

En los últimos años hemos asistido a un impresionante desarrollo de la Genética y la Medicina Genómica, lo que ha permitido, entre otros avances, identificar genes candidatos para enfermedades complejas con una alta prevalencia, relacionar las interacciones de estos genes entre sí y con modificadores ambientales, desarrollar pruebas diagnósticas para identificar a los individuos en riesgo, potenciar una medicina preventiva personalizada a través de exámenes médicos que orientan la modificación de hábitos a la medida de la persona o utilizar terapias farmacológicas adecuadas al genotipo de cada individuo.

El proyecto del Genoma Humano ha permitido demostrar que los seres humanos compartimos el 99,9 por ciento de la secuencia del ADN, mientras que el 0,1 por ciento restante es diferente entre los individuos. Los progresos en este ámbito no sólo han permitido conocer mejor esta genómica individual, sino que también han ido encaminados a perfeccionar y abaratar los recursos tecnológicos capaces de ofrecernos esa información. Las plataformas de alto rendimiento y análisis masivo de la secuencia y la expresión génica no han dejado de perfeccionarse, estandarizarse y reducir su coste, haciéndolas más asequibles a más grupos de investigación y permitiendo la obtención de un gran volumen de datos en cada vez menos tiempo y con cada vez menos personal necesario.

Es más, los estudios de asociación a escala genómica publicados a partir del año pasado han comenzado a revelar las bases genéticas de la susceptibilidad a enfermedades complejas que dependen de la interacción de muchos genes, como la diabetes, el cáncer, la artritis y otras

muchas. Gracias a estos estudios, empezamos a disponer de informaciones más precisas de los mecanismos moleculares de las enfermedades complejas, así como innumerables nuevas dianas terapéuticas.

Medicina individualizada

Ahora, el reto es trasladar de forma rápida, eficaz y coste-efectiva estos hallazgos de investigación básica y clínica a la práctica asistencial, garantizando la sostenibilidad del sistema sanitario público y la equidad en el acceso a estos recursos. Estamos en una situación inmejorable para instaurar definitivamente el nuevo paradigma de la Medicina que se ha dado en llamar "individualizada", y que consiste en el desarrollo y aplicación de estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento mejor adaptadas a las particularidades genéticas y moleculares de cada paciente concreto.

Esta medicina, que ya es una realidad, supone un cambio revolucionario de la manera de prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades, siendo más predictiva y preventiva; pero no sólo eso, ya que va a modificar los sistemas de gestión sanitaria y va a tener un impacto económico y social. Por ello esta II Lección Conmemorativa Clara Campal apuesta por un ambicioso programa contando con expertos de reconocido prestigio nacional e internacional aparentemente de una manera visionaria, pero nada más lejos de realidad, ya que el Centro Integral Oncológico Clara Campal tiene el valor de estar al más alto nivel investigador, docente y asistencial y, por lo tanto, en condiciones inmejorables para apostar por el cambio hacia la medicina personalizada. ■

"El principal avance en los biomarcadores predictivos es que ya existe conciencia de que este enfoque es necesario"

Avances y retrocesos en el estudio de los biomarcadores predictivos de respuesta a fármacos en los pacientes con cáncer.



Dr. Fernando López-Ríos Moreno,
Laboratorio de Dianas Terapéuticas del
Centro Integral Oncológico Clara Campal.

El desarrollo en los últimos años de tratamientos dirigidos (los denominados *targeted therapies*) contra determinadas alteraciones genético-moleculares de las neoplasias humanas ha supuesto un importante cambio, tanto práctico como conceptual, en el tratamiento oncológico de los pacientes con cáncer. Hoy por hoy no existe en casi ninguna circunstancia un consenso universal sobre cómo, cuándo y a quiénes aplicar estas "terapias dirigidas", preguntas claves precisamente si queremos que esta nomenclatura refleje su verdadero significado. Con la filosofía de responder a estas preguntas trabaja el Laboratorio de Dianas Terapéuticas en el Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC).

En los casi dos años de funcionamiento desde su apertura, ha logrado implementar una cartera de servicios muy novedosa y única en su entorno que permite elaborar unos perfiles genético-moleculares, basados en técnicas de inmunohistoquímica, hibridación y PCR en los pacientes con cáncer que son atendidos en el CIOCC.

Además de dar soporte anatomopatológico y genético-molecular al Centro Integral Oncológico Clara Campal-Hospital Universitario Madrid Sanchinarro y al resto de los hospitales del Grupo Hospital de Madrid, somos un laboratorio de referencia en determinadas actividades, entre las que destacan: segundas opiniones diagnósticas, laboratorio de referencia nacional y europeo para la realización centralizada de pruebas moleculares en los ensayos clínicos y para la validación, implementación y control de calidad en la determinación de biomarcadores.

El principal avance en el estudio de los biomarcadores predictivos es que ya existe conciencia, no sólo en el entorno oncológico y médico, sino también "social", de que este enfoque es necesario. Y para que esto sea una realidad es necesario contar con tejido tumoral suficiente.

Estudio de los biomarcadores

Los principales retrocesos o, mejor dicho, avances más lentos, están siendo las controversias metodológicas en la elección de la técnica más adecuada para estudiar un biomarcador, y a continuación se exponen algunos ejemplos. Todavía no hay un acuerdo universal de cómo determinar el HER2 en las pacientes con cáncer de mama: se ha propuesto firmemente el FISH como método primario de cribado y en este año se definirá mejor el valor añadido que aportan las nuevas tecnologías de hibridación (el CISH y el SISH duales) en este debate (y en la más que probable indicación de trastuzumab en el carcinoma gástrico).

En el año 2009 también hemos observado cómo la mutación del KRAS es un marcador predictivo negativo de respuesta a inhibidores del EGFR en carcinoma colorrectal, aunque todavía no existen tests válidos y aprobados para esta prueba. Lo mismo ocurre en el contexto de los adenocarcinomas de pulmón y la mutación del EGFR: los primeros *kits* comerciales estandarizados verán la luz en el otoño de 2009. Esta es una noticia muy esperada, puesto que estos abordajes incluyen también la detección de la mutación más frecuentemente asociada a resistencias al tratamiento, pero esa es otra historia. ■



Dr. Jaime Pérez de Oteyza,
Director del departamento de Hematología y Oncohematología de CIOCC.

"La mitad de las patologías atendidas este año son linfomas"

El 52 por ciento de las patologías atendidas en el CIOCC han sido linfomas, lo que es una cifra esperable dada la prevalencia de esta patología hematológica.

El programa de Oncohematología del Centro Integral Oncológico Clara Campal realiza sus actividades en varios ámbitos funcionales, como son el hospital de día, las consultas externas, la asistencia a los pacientes ingresados y el proyecto de trasplante de médula ósea y de progenitores hematopoyéticos.

La actividad asistencial ha crecido progresivamente desde la fundación, tanto en términos de número de consultas, que suma ya 1.621, como en relación al número de pacientes ingresados, que asciende ya a 553. Los tratamientos dispensados en el hospital de día también han crecido progresivamente de forma que en los primeros cinco meses de 2009 la cifra es ya bastante superior a la mitad del total contabilizado durante 2008. La distribución porcentual de las patologías atendidas es algo peculiar. En efecto, el 52 por ciento han sido linfomas, lo que es una cifra esperable dada la prevalencia de esta patología hematológica. Sin embargo, llama la atención que el 19 por ciento hayan sido leucemias agudas: primero, porque este porcentaje es en sí muy elevado y, segundo, porque es mucho mayor que el de las leucemias crónicas, que debería haber sido más alto en virtud de su mayor prevalencia. Dado que el tratamiento de las leucemias crónicas es menos complejo que el de las leucemias agudas, esta peculiar distribución porcentual de las patologías atendidas en el centro se debe, sin duda, al hecho de que a éste se remiten los casos más complicados de tratar, como son las leucemias agudas, mientras que los más sencillos se tratan en el resto de los hospitales. Esto supone una carga de trabajo de grandes dimensiones, pues con estos pacientes se llevan a cabo

tratamientos que alcanzan el máximo nivel de complejidad dentro del campo de la oncología.

Programa de trasplantes

La acción estratégica fundamental del Grupo HM era crear un programa de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. En este sentido el centro es una de las poquísimas instituciones aprobadas y acreditadas por las autoridades sanitarias en la Comunidad de Madrid por cumplir los requisitos del RD de 2006 referente a trasplantes, que constituye una legislación muy exigente. También ha invertido en la última tecnología en cuestión de máquinas de leucoféresis, dispositivos de criopreservación programada y equipos de procesamiento celular que permiten lavar las células descongeladas antes de su perfusión al paciente, reduciendo los efectos secundarios sin dañar el injerto leucocitario. Hasta el momento se han realizado cinco trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos en pacientes de distintas edades y patologías.

El programa del centro se ha adscrito ya a registros nacionales e internacionales y sus casos se registran en la Organización Nacional de Trasplantes trimestralmente. También ha sido admitido en el Grupo Español de Trasplantes Hematopoyéticos (GETH) como miembro de pleno derecho con voz y voto, y se ha solicitado la incorporación al Grupo Europeo, para lo que se precisa aval de otros dos centros.

En cuanto a la investigación, ya hay varios ensayos en marcha y se reclutan pacientes en todas las fases, mientras que, en el plano asistencial, los datos se incorporan a los distintos grupos cooperativos españoles. ■

"Estamos a la altura de los mejores hospitales a nivel mundial"

El Centro Integral Oncológico Clara Campal ofrece en este momento una medicina oncológica individualizada real que se encuentra a la altura de los mejores hospitales a nivel mundial.



Dr. Manuel Hidalgo Medina,
Director del CIOCC.

El Centro Integral Oncológico Clara Campal (CIOCC) se ha diseñado siguiendo el modelo estadounidense del *Community Cancer Center* y centrado alrededor del concepto de lo "integral", término que hace alusión por un lado al abordaje multidisciplinario de todos los pacientes y, por el otro, a su función doble en los ámbitos de la investigación y de la clínica asistencial. Aunque se quiso desde el principio que el centro fuera independiente, se ha situado junto a un gran hospital general para poder realizar derivaciones fácilmente o acceder a los recursos de éste en caso necesario. El centro en sí posee 30 camas de hospitalización además de consultas externas, áreas de investigación clínica, una unidad de radioterapia y un laboratorio dedicado al estudio de las dianas terapéuticas. Su funcionamiento está organizado mediante programas que se corresponden a las distintas patologías, cada uno de ellos integrado por un grupo multidisciplinario y un protocolo consensuado, y todos los casos se discuten en el seno de cada grupo. Existen también unidades en los hospitales del Grupo HM: Hospital Universitario de Madrid, Madrid Sanchinarro (anexo al CIOCC), Madrid Montepríncipe y Madrid Torrelodones.

El centro está dotado de un sistema informático completo e integrado que cuenta con el programa Oncofarm para la gestión de la historia clínica electrónica y las consultas. Se está trabajando en la unificación de todos los programas informáticos disponibles en el centro.

En este año han aumentado no sólo el número de pacientes, sino también la complejidad de los casos tratados e investigados, situando al centro al nivel de los hospitales universi-

tarios convencionales que existen en España. También ha aumentado la cartera de servicios de radioterapia, que, además de las formas tradicionales, cuenta ahora con radiocirugía y braquiterapia, y el número de trasplantes autólogos de médula ósea, que se han convertido ya en práctica rutinaria. En suma, el CIOCC ofrece en este momento una medicina oncológica individualizada real que se encuentra a la altura de los mejores hospitales a nivel mundial.

Líder en Europa

En investigación, el centro es ya el reclutador número uno en Europa en algunos estudios, posee ya un comité propio de ensayos clínicos y su reputación ha crecido internacionalmente por la calidad de sus datos. Además, se ha constituido una nueva unidad de ensayos en fase I, la unidad Fases I CIOCC-START, que surge de la asociación estratégica con el grupo START de la Universidad de Texas, los líderes mundiales en dicho tipo de ensayos. Esta asociación permitirá el acceso a muchos más fármacos y al sistema de gestión electrónico de pacientes en fase I que posee el grupo START.

El centro ha alcanzado el estatus de hospital universitario en el campo de la Oncología, está desarrollando programas de máster y doctorado, y contempla la creación de cátedras nuevas en las áreas en que es pionero. También dispone de la acreditación MIR en Oncología Radioterápica, quedando todavía pendiente la correspondiente a Oncología Médica. Por último, tenemos un programa de xenoinjertos vivos que es único a nivel mundial y que se ha desarrollado en colaboración con la Universidad CEU-San Pablo. ■



Prof. Dr. Christopher Heeschen,
Jefe de la Unidad de Investigación
Clínica de Células Troncales y
Cáncer del CNIO.

“El adenocarcinoma pancreático es la cuarta causa de muerte más frecuente por cáncer”

Las investigaciones llevadas a cabo en este campo no han arrojado apenas progresos sustanciales en las últimas décadas, siendo la gemcitabina el único agente quimioterapéutico que ha mejorado ligeramente la respuesta clínica de estos pacientes.

El cáncer de páncreas es uno de los cánceres más agresivos que pueden afectar al ser humano y, aunque no es muy frecuente, el diagnóstico de este cáncer supone que el paciente morirá en un plazo de 12 meses. Este pronóstico es totalmente independiente de si el tumor es localizado o ya se ha extendido, al contrario de lo que ocurre en otros tipos de tumores malignos, como los de mama o colon, en los que las formas localizadas tienen mejor pronóstico. En el caso del cáncer de páncreas, el pronóstico, además, no ha variado y la tasa de mortalidad se ha mantenido igual durante los últimos treinta años, a pesar de los avances experimentados por la Oncología.

«Se ha descubierto que el tumor no contiene una población celular homogénea y que no todas las células tienen la misma importancia desde el punto de vista tumorigénico»

Se ha descubierto que el tumor no contiene una población celular homogénea y que no todas las células tienen la misma importancia desde el punto de vista tumorigénico. La mayor parte del tumor está compuesta por una población de células “diferenciadas”, mientras que la capacidad tumorigénica recae en una población mi-

noritaria de células más indiferenciadas y que se denominan “células madre” tumorales. Cuando se aplica quimioterapia al tumor, los agentes empleados reducen la masa tumoral a expensas principalmente de las células más diferenciadas, dejando un resto tumoral que sería resistente a los agentes empleados y dentro del cual existiría un porcentaje de células madre que renovarían el tumor. Lo mismo ocurre cuando se producen las pausas entre ciclos de quimioterapia, en las que el tumor recidiva gracias al efecto de esta población de células madre.

Se están investigando muchos marcadores para distinguir a los distintos tipos de células tumorales, y actualmente se usa el CD133 para identificar a las células madre del cáncer de páncreas. La expresión de este marcador en el paciente tiene, pues, importancia pronóstica: si el nivel de CD133 es casi indetectable, el pronóstico será mucho mejor que si es elevado.

Los pacientes sometidos a cirugía y diagnosticados finalmente de pancreatitis crónica y no de cáncer de páncreas, presentan también niveles muy pequeños de estas células madre, lo que no ocurre en el tejido pancreático normal. Ello significa que esta población se originaría a causa de las alteraciones inflamatorias que tienen lugar en el tejido pancreático afectado de pancreatitis crónica. Así pues, en el tejido tumoral del cáncer de páncreas se han hallado estas células madre definidas por la expresión de CD133 y se ha observado que constituyen ellas solas la población tumorigénica y que

son muy resistentes a la quimioterapia habitual. Además, en el llamado frente invasor de estos tumores de páncreas se ha identificado una subpoblación concreta de células madre que expresan CD133 y CXCR4, siendo esta subpoblación la que determina el fenotipo metastático de cada tumor. Los estudios realizados en el laboratorio han demostrado que la depleción de estas células madre responsables de la invasión a distancia suprime prácticamente el fenotipo metastático del cáncer de páncreas, aunque sin afectar a su potencial tumorigénico, por lo que queda demostrado que esta subpoblación de células madre migratorias CD133+ CXCR4+ es fundamental para que pueda producirse la metástasis tumoral.

Resistencia al tratamiento

Mediante el empleo de ratones mutantes *nu/nu*, se ha observado *in vivo* que estas células madre son, efectivamente, extremadamente resistentes al tratamiento. El uso de gemcitabina, por ejemplo, consigue detener al ciclo celular de las células madre tumorales, pero una observación más detallada de esta subpoblación de células tras la administración de gemcitabina muestra claramente que existe algún efecto protector frente al tratamiento, pues, aunque el ciclo celular se encuentra detenido, las células no presentan apoptosis. Al retirar la gemcitabina, lo que ocurre de manera regular en la clínica humana, en la que los pacientes se tratan con ciclos de quimioterapia seguidos de fases de reposo para permitir la tolerancia de los regímenes, estas células se reactivan y proliferan en grandes números, dando lugar a una renovación tumoral y a un nuevo potencial de invasión de tejidos a distancia.

Esta renovación tumoral se ha relacionado en el laboratorio con toda una serie de rutas de señalización bioquímica, incluida la llamada vía del "erizo" o *hedgehog pathway*, claramente asociada por estudios anteriores al cáncer de páncreas. Se ha definido una lista de todas las rutas que se han relacionado con el cáncer de páncreas y se han iniciado estudios para determinar la aplicabilidad clínica de estos conocimientos mediante la combinación de agentes quimioterapéuticos dirigidos específicamente contra las distintas dianas terapéuticas involucradas.

Los estudios realizados hasta ahora con ratones *nu/nu* han demostrado resultados optimistas en este sentido. El uso de gemcitabina sola frente a un tratamiento combinado de gemcitabina más agentes específicos ha arrojado luz sobre el potencial clínico de estas estrategias terapéuticas en desarrollo.

El tratamiento combinado ha demostrado mejoras considerables de la supervivencia frente a la gemcitabina sola, habiéndose utilizado entre los agentes dirigidos contra dianas concretas la ciclopamina, un agente activo contra la vía *hedgehog*, más un inhibidor de molécula pequeña de esta misma vía. La adición de estos inhibidores parece desproteger de alguna manera a



Los asistentes a la jornada siguieron con atención las ponencias sobre los últimos avances en el tratamiento del cáncer.

las células madre, que ahora sí son sensibles a la gemcitabina.

La mayoría de las muertes producidas entre los ratones tratados con regímenes combinados en estos experimentos se debieron a efectos secundarios de la medicación y a sepsis; esta última complicación guarda sin duda relación con el hecho de que se trata de animales inmunodeprimidos que, además, reciben pautas copiosas de fármacos inmunosupresores.

Los resultados de estos estudios son claramente esperanzadores, por lo que se están ya planteando los primeros estudios clínicos con pacientes humanos. ■



Prof. Dr. Ian Tannock,
Departamento de Oncología Médica
del Hospital Princess Margaret de la
Universidad de Toronto (Canadá).

“Es esencial estudiar los mecanismos de resistencia al tratamiento del cáncer”

Resulta fundamental estudiar los mecanismos de resistencia al tratamiento para la curación eficaz de los pacientes con cáncer, pero está demostrado que el riego sanguíneo en los tumores es imperfecto si se compara con el de los tejidos sanos.

El microambiente tumoral es importante porque los tumores no son conjuntos homogéneos de células sino que poseen células tumorales, células infiltrantes y macrófagos, y están alimentados por vasos sanguíneos. El conjunto se completa con distintas moléculas que interactúan entre sí, factores de crecimiento, quimiocinas, una matriz extracelular compleja y una presión intersticial elevada, probablemente por falta de vasos linfáticos. La vascularización tiende a ser imperfecta y las células que se alimentan peor proliferan menos. Además, los quimioterápicos, que no son específicos del tumor sino del ciclo celular, llegan peor a las células más

maco resulta eliminado por el riñón o el sistema biliar, no habrá tiempo suficiente para que la distribución sea buena. Luego están también la difusión, influida por la forma, el tamaño y la carga de la molécula; la convección, es decir, el flujo de líquido que intervendrá, y el consumo: el fármaco se incorpora a las células más próximas a los vasos, que actúan como una esponja y no dejan que el fármaco pase hacia las células más lejanas.

En los últimos diez años se han investigado métodos para poder observar esta distribución tisular. Uno de los planteamientos es un sencillo sistema *in vitro* denominado cultivo celular multicapa; en él se cultivan células tumorales en una membrana recubierta de colágeno. Se observa la penetración del fármaco y se mide su aparición en el compartimento receptor en función del tiempo. Las células del cultivo desarrollan su propia matriz extracelular y los fármacos utilizados son en general la doxorubicina y la mitoxantrona, debido a su fluorescencia. El fármaco llega más lentamente cuando ha de atravesar capas de células con una mayor adhesión intercelular.

Este modelo ha servido para analizar las propiedades distributivas de los anticancerígenos en los tejidos. El siguiente paso fue utilizar un modelo *in vivo* empleando ratones en los que se inyectan tumores, el fármaco fluorescente y EF5, una molécula que captan y reducen las células hipóxicas y que, por tanto, permite identificar y observar dichas células. A continuación, se preparan cortes histológicos y se tiñen; se

«En los últimos diez años se han investigado métodos para poder observar esta distribución tisular. Uno de los planteamientos es un sencillo sistema *in vitro* denominado cultivo celular multicapa»

alejadas de los vasos, que tienden a ser más resistentes.

La distribución de un fármaco se ve así afectada por varias propiedades del tumor, siendo la primera de ellas su concentración y tiempo en la sangre: si existe un pico muy agudo de concentración y después el fár-

emplean también anticuerpos en la tinción, como el anti-CD31 para ver los vasos y un anti-EF5 para ver las zonas de hipoxia.

Estos cortes histológicos muestran claramente que el fármaco se sitúa alrededor de las zonas vascularizadas y que grandes extensiones de tejido aparecen vacías, siendo muy escasa la cantidad que alcanza las zonas hipóxicas. Las células de estas zonas hipóxicas se ha visto que son capaces de regenerarse y regenerar el tumor perdido en algunos modelos experimentales *in vivo*.

Para cuantificar esta distribución heterogénea del fármaco se utiliza un programa informático que pasa las imágenes a una escala de grises en la que sólo los vasos aparecen blancos. El programa mide la distancia entre los distintos píxeles y las zonas blancas más cercanas. Los resultados se representan en forma de curvas, que muestran con claridad cómo la concentración de fármaco cae exponencialmente al au-

Este método se ha empleado también con anticuerpos fluorescentes, como cetuximab y trastuzumab, moléculas de gran

«Existen varios modificadores de la distribución de fármacos, como la hipotermia, los ultrasonidos y algunos fármacos, como el pantoprazol, un inhibidor de la bomba de protones»

tamaño, pero de mayor semivida que los agentes quimioterápicos ya mencionados. A los 30 minutos, la distribución es muy similar a la observada con la doxorubicina; sin embargo, al cabo de 4 horas se observa una distribución mucho más uniforme por todo el tumor.

Existen varios modificadores de la distribución de fármacos, como la hipotermia, los ultrasonidos y algunos fármacos, como el pantoprazol, un inhibidor de la bomba de protones. Muchos anticancerosos son bases químicas y se concentran en los endosomas ácidos del interior celular, como los lisosomas. Las células cancerosas poseen muchos endosomas ácidos alrededor del núcleo,



El Prof. Dr. Ian Tannock (dcha.) con el Dr. Jaime del Barrio (izda.) y el Prof. Dr. Christopher Heeschen.

mentar la distancia al vaso. La intensidad se reduce a la mitad a unas 40-50 micras del vaso y las regiones hipóxicas están a tres veces esa distancia. En cambio, la distribución en los tejidos normales es mucho mejor, quizá porque los vasos sanguíneos normales son más funcionales y numerosos, y están más cerca unos de otros. La única excepción es el cerebro, hecho en el que seguramente interviene la barrera hematoencefálica.

produciéndose un secuestro endosómico del fármaco administrado que impide su llegada al núcleo. El pantoprazol en dosis elevadas aumenta el pH de estos endosomas, lo que mejora la distribución intracelular de los quimioterápicos básicos. Los resultados del empleo de pantoprazol combinado con doxorubicina *in vitro* indican una mayor inhibición del crecimiento tumoral sin aumentar la toxicidad, y actualmente se están planteando estudios clíni-

cos para probar esta combinación en pacientes con cáncer de mama.

La mitoxantrona fue el primer fármaco anticanceroso que se aprobó para tratar el cáncer de próstata resistente a la castración, pero sólo consigue un 15 por ciento de respuestas. El AQ4N es un profármaco totalmente inactivo que se reduce a AQ4 en condiciones de hipoxia, teniendo el compuesto reducido la capacidad de unirse al ADN. La molécula de AQ4 es enormemente parecida a la de la mitoxantrona, por lo que surgió la idea de administrar conjuntamente este quimioterápico y el profármaco AQ4N para potenciar los efectos de la mitoxantrona y llegar al núcleo de las células hipóxicas.

Al realizar las pruebas *in vitro*, se observa que la mitoxantrona surge de los vasos sanguíneos rápidamente en el plazo de 10 minutos y que a las 48 horas presenta una concentración uniforme pero muy baja, probablemente por debajo de la mínima eficaz. El AQ4N/AQ4, a su vez, se distri-



Los doctores Juan Abarca Campal (izda.) y Jaime del Barrio (dcha.) durante la inauguración de la jornada.

buye a los 10 minutos por todo el tumor, sin quedar confinado a las células próximas a los vasos, y a las 48 horas aparece únicamente en las zonas de hipoxia y las células adyacentes a las regiones hipóxicas, donde el profármaco se reduce gracias a la hipoxia y da lugar a la forma activa que se une al ADN. Aunque la toxicidad aumenta algo con la combinación, la distribución es claramente mejor al administrar mitoxantrona junto con AQ4N, observándose un índice terapéutico más eficaz en términos de inhibición del crecimiento tumoral. Aunque la compañía responsable del AQ4 ha

detenido el desarrollo de este fármaco por razones estratégicas, se están investigando actualmente otras posibilidades en este mismo sentido, con sustancias capaces de actuar selectivamente en condiciones de hipoxia.

Otro factor importante a tener en cuenta al hablar del tratamiento antitumoral es la repoblación. Los regímenes de quimioterapia se administran en ciclos, con intervalos que habitualmente duran tres semanas. El motivo es permitir que los tejidos normales que proliferan en condiciones fisiológicas puedan recuperarse, lo que lógicamente permite también la recuperación de las células tumorales que sobrevivieron al ciclo de medicación. Dependiendo de las tasas de eliminación de células tumorales por el fármaco y de las tasas de recuperación del tejido tumoral, el efecto neto puede variar entre el decrecimiento y el crecimiento tumoral después de cada ciclo.

Repoblación tumoral

Una serie de experimentos con modelos animales han demostrado que la velocidad de la repoblación tumoral varía con el tiempo y se acelera tras los sucesivos ciclos de quimioterapia. La repoblación es lenta al principio pero, al ir reduciéndose el tamaño del tumor con la quimioterapia o la radioterapia, la tasa de repoblación va incrementándose, probablemente en relación con el hecho de que, al ser más pequeño el tumor, la nutrición tumoral y la cantidad de factores de crecimiento aumentan, facilitando la proliferación de las células malignas. Esto hace que, manteniéndose invariable la tasa de eliminación de células cancerosas, un tumor pueda reducirse al principio con un tratamiento para después volver a crecer al cabo de una serie de ciclos, lo que en efecto se observa en innumerables ocasiones al tratar tumores sólidos. Se ha supuesto habitualmente que este recrecimiento tumoral tantas veces observado se debería al desarrollo de resistencias farmacológicas en algunas células malignas, pero las investigaciones realizadas en relación con los fenómenos que afectan a la distribución de fármacos demuestra que podría tratarse de un proceso distinto, debido simplemente a variaciones en la dinámica de la repoblación tumoral. Probablemente, los tratamientos eliminan solamente a las células más próximas a los vasos

sanguíneos, mientras que las células más alejadas e hipóxicas serían el origen de los procesos de recrecimiento y repoblación.

Todo ello tiene repercusiones importantes sobre la manera de pautar los tratamientos oncológicos. Actualmente, existen muchos fármacos selectivos, dirigidos contra dianas moleculares muy concretas; sin embargo, con contadas excepciones, los resultados observados con estos agentes nuevos, en teoría muy prometedores, han sido muy inferiores a lo esperado. Uno de los motivos es que quizá se están administrando regímenes combinados en los que se emplean al mismo tiempo agentes que detienen el ciclo celular y sustancias que actúan sobre las células en prolifera-

paldo los resultados obtenidos *in vitro*, y la situación en el ser humano podría ser a menudo diferente de la planteada por los modelos animales. Por ejemplo, en los xenoinjertos de células PC3 del cáncer de próstata humano, el temsirolimus se muestra más eficaz que el docetaxel, mientras que en los pacientes humanos ocurre justamente lo contrario: que el docetaxel es más eficaz que el temsirolimus.

Se está proyectando actualmente un estudio clínico que evaluará, contando con pacientes afectados de cáncer de próstata, una pauta secuencial de docetaxel y temsirolimus, en la que este último fármaco se administrará entre los ciclos de docetaxel como fármaco antiproliferativo para frenar



De izda. a dcha., el Prof. Dr. Ian Tannock; el Dr. Manuel Hidalgo; el Prof. Dr. Christopher Heeschen; el Dr. Ignacio Durán, coordinador de Docencia del CIOCC; y el Dr. Emiliano Calvo, director de Investigación Clínica del CIOCC, posan al término de la jornada.

ción, lo que supone un contrasentido. La solución a este problema sería el uso de estos nuevos fármacos específicos en secuencia respecto a los agentes quimioterapéuticos convencionales, y se han realizado experimentos *in vitro* en este sentido. Como ejemplo de dichos experimentos, el uso de gefitinib entre los ciclos de paclitaxel sobre un cultivo multicapa demostró que la estrategia secuencial obtiene mejores resultados que la administración concomitante, frenando considerablemente el fenómeno de la repoblación.

La situación *in vivo* es mucho más compleja y los modelos animales empleados hasta ahora, basados en el uso de xenoinjertos subcutáneos, no parecen los más indicados. En efecto, no todos los experimentos realizados con xenoinjertos han res-

la repoblación. Los resultados darán respuestas a las preguntas planteadas en relación con las pautas secuenciales a raíz de los experimentos *in vitro*.

Como resumen de todos estos experimentos y estudios puede afirmarse que existen una serie de causas de resistencia farmacológica en el tratamiento de tumores sólidos que son distintas de la resistencia intrínseca de las células y entre las que cabe destacar la escasa penetración del fármaco a través del tejido tumoral y la repoblación tumoral a expensas de las células supervivientes entre los ciclos de tratamiento. Conocer estos mecanismos permitirá utilizar y diseñar medios capaces de superarlos y de aumentar con ello el índice terapéutico de los actuales tratamientos oncológicos. ■