

La importancia del diagnóstico en cáncer





La importancia del diagnóstico en cáncer

Tanto los científicos como los medios de comunicación tienen un gran protagonismo en la difusión de la ciencia y de la salud. Gran parte de la información que recibe la sociedad sobre la oncología y sus avances en la investigación se realiza a través de los medios de comunicación. Por tanto, la coordinación entre los investigadores y los periodistas es un factor clave dentro de este proceso.

Mediante la convocatoria del Año de la Ciencia, el Centro de Investigación del Cáncer (CIC), a través de la Fundación para la Investigación del Cáncer de la Universidad de Salamanca, organizó el curso La importancia del diagnóstico en cáncer, que se celebró entre los días 17 y 18 de diciembre de 2007 en el salón de actos del CIC, dirigido a los profesionales de los medios de comunicación. Este documento sintetiza el desarrollo del seminario. En la primera parte del folleto se han resumido las ponencias que los investigadores impartieron durante esos dos días y en la segunda se ha hecho una recopilación de artículos que recogen los aspectos más importantes que hay que conocer del cáncer, teniendo como hilo conductor el diagnóstico de la enfermedad neoplásica.

Responsable del proyecto:

Rogelio González Sarmiento, investigador principal del Centro de Investigación del Cáncer (CIC).

© Fundación para la Investigación del Cáncer. 2008

Equipo: Sergio Moreno (investigador principal del CIC), Atanasio Pandiella (subdirector del CIC), Avelino Bueno (investigador principal del CIC), Jesús San Miguel (investigador principal del CIC), Juan Jesús Cruz (investigador principal del CIC), Pedro Lazo-Zbikowski (investigador principal del CIC), María Sacristán (investigadora del CIC), Faustino Mollinedo (investigador principal del CIC), Jesús M^a Hernández (investigador del CIC), Alberto Orfao (investigador principal del CIC), Andrés García (investigador del CIC), Enrique de Álava (investigador principal del CIC), Juan Luis García (investigador del CIC) y Almudena Timón (responsable de Comunicación y Marketing del CIC)

© Del texto: sus autores

Dirección:

Almudena Timón

Ignacio F. Bayo

Coordinación editorial:

Divulga S.L.

Diseño:

Jesús Hidalgo Bravo

Textos:

Jesús Hidalgo Bravo

Ignacio Fernández Bayo

Almudena Timón

Teresa Méndez

Impresión:

Elecé Artes Gráficas S.L.

Depósito Legal:

Proyecto financiado por IFundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT)

Referencia: CCT005-07-0411



Ponencias.....	4
Eugenio Santos: la biología del cáncer	4
Pedro Pérez Segura: el consejo genético.....	6
Eduardo Díaz Rubio: Estrategia Nacional contra el Cáncer.....	8
Juan Jesús Cruz: clínica del cáncer.....	10
Alberto Orfao: diagnóstico de la enfermedad mínima residual..	12
M ^a Luisa Cuadrado: Estrategia Regional contra el Cáncer.....	14
Alberto Gómez Alonso: tratamiento quirúrgico del cáncer.....	16
Atanasio Pandiella: nuevos tratamientos dirigidos en cáncer....	18
Enrique de Álava: diagnóstico del cáncer y patología molecular.....	20
Manuel de las Heras: radioterapia.....	22
Pedro A. Lazo-Zbikowski: vacunas antitumorales.....	24
Artículos.....	27
Qué es el cáncer.....	28
Una visión molecular.....	29
De la supervivencia a la curación.....	31
Genética y ambiente.....	33
Factores de riesgo y prevención primaria.....	35
La detección precoz y su diagnóstico.....	37
Tratamientos: nuevas claves de la biología molecular.....	39
Las claves del ciclo celular.....	41
Bancos de tumores.....	43
Consejo genético y cáncer hereditario.....	45
Estrategia Nacional contra el Cáncer.....	47





Eugenio Santos

La biología del cáncer

Clínicamente se diferencian más de dos centenares de tipos de cáncer y por ello los especialistas del campo de la medicina y la cirugía hablan de enfermedades diferentes. Pero desde el punto de vista del biólogo molecular, tal diferenciación es prácticamente inexistente. Eugenio Santos, director del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, explicó el origen genético de todo este proceso y describió esas barreras defensivas impuestas por el propio organismo que, normalmente, evitan que esa mutación anómala acabe convertida en un tumor.

Eugenio Santos empezó su intervención recordando una conmemoración: “en el año 2007 se cumplieron 25 años del descubrimiento del primer oncogén humano, que fue el que dio la salida a todos los conocimientos prácticos que se están aplicando hoy en la lucha contra el cáncer. Es un trabajo en el que tuve la suerte de participar”.

Después de muchos estudios científicos se llegó al paradigma actual, que establece que el cáncer es una enfermedad genética. El estudio del genoma humano se concluyó recientemente y el resultado es que el ser humano tiene de 35.000 a 40.000 genes. “De ellos, hay una proporción de menos del 1% en los cuales radica el origen de todos los tumores que conocemos”, aclaró Santos. Una pequeña subpoblación de los genes sufre una serie de lesiones que están en el origen de los tumores: los proto-oncogenes y los genes supresores de tumores. Estos dos grandes grupos de genes corresponden al grupo de reguladores positivos y negativos del proceso de reproducción celular. Santos lo explicó recurriendo a un símil: “Podemos comparar al grupo de los oncogenes (reguladores positivos) con el acelerador de un coche. Si se queda atascado, no se puede frenar y el coche tiene un accidente. Es decir, si tenemos una lesión en este tipo de genes la proliferación celular queda sin control y llevará a un proceso tumoral. El otro grupo de reguladores (negativos) son los protooncogenes y se pueden asimilar al freno del coche. Si se rompen también tendremos un accidente. De esta forma, si se sufre una lesión en estos genes

Eugenio Santos es director del Centro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC. Este licenciado en Ciencias Biológicas por la Universidad de Salamanca y doctorado en Ciencias en el Departamento de Microbiología por la misma universidad, desarrolló la primera parte de su carrera como investigador en los EE.UU, donde intervino en el aislamiento y clonación del primer oncogén humano. Entre otros cargos, es catedrático del Departamento de Microbiología y Genética de la Universidad de Salamanca.



de regulación negativa dejan de ejercer ese freno y la proliferación celular se dispara”. Por tanto, el cáncer no es más que una célula que declara la *independencia* y empieza a proliferar por su cuenta. Es pues una enfermedad genética del ciclo celular, la mayoría de las veces no hereditaria. En los últimos años, los investigadores han ido identificando la lista de genes que participan en estos procesos tumorales. Pero el paradigma genético se elaboró tras un arduo trabajo científico. “El cáncer era un problema demasiado complejo para tener una respuesta sencilla. La comunidad científica ha tratado de simplificar el proceso. Durante años hubo que hacer una aproximación reduccionista y para ello la biología molecular ha sido el instrumento analítico principal, usando modelos biológicos sencillos. El gran desafío actual es transferir todo lo que hemos aprendido en el laboratorio a la práctica clínica”, explicó.

Si la década de los 70 fue la que aportó los avances tecnológicos iniciales, como las técnicas de clonación molecular, la biología molecular o los instrumentos analíticos, la década de los 80 permitió utilizar esas tecnologías para demostrar que los genes están en el origen del cáncer, para después aislar los primeros oncogenes humanos y clonarlos. Ya durante los 90 se intentó averiguar los aspectos funcionales y se encontró la relación de estos genes con la expresión de sus productos: las proteínas, las cuales tienen que ver con la regulación de transmisión de señales o el ciclo celular. “A principios de los

“Tenemos de 35.000 a 40.000 genes. En una pequeña proporción de ellos, menos del 1%, radica el origen de todos los tumores”



80, mediante la técnica de transfección (introducción de ADN exógeno al interior de una célula eucariota) se utilizó material genético de tumores para introducirlos en las células de fibroblastos de ratón. Inmediatamente hacían aparecer focos transformados, células malignas, lo que quería decir que el material genético humano que se transplantaba llevaba algo (principio transformante) que le confería a las células normales el fenotipo tumoral”, afirmó Santos. Había, por lo tanto, un gen humano que producía transformación y eso indicaba que los procesos tumorales tenían que ver con los genes. Este tipo de ensayo, aplicado en muchos tumores distintos en diferentes laboratorios, acabó en la década de los 80 identificando la larga lista (más de 200), el primero de ellos fue el H-RAS, entonces, conocido como T-24.

Pero no es suficiente con que uno de estos genes mute para que surja un tumor: debe haber una combinación de muchos factores en un proceso que puede llevar años de desarrollo. Santos explicó que el cáncer surge de una acumulación de mutaciones en los genes a los largo de mucho tiempo y que además, se requiere de una selección de células donde esas mutaciones se van acumulando. “Estas mutaciones ocurren normalmente pero los mecanismos de regulación las corrigen. Cuando sucede una primera mutación en una célula, ésta sigue dando descendencia y es perfectamente funcional. Pero esta misma célula, al cabo de un tiempo puede sufrir una segunda mutación en otro gen. Y así ocurre con una tercera, cuarta o quinta mutación. No obstante, llega un determinado momento en el que la célula acumula seis o siete mutaciones y esa combinación de mutaciones acumuladas le confieren una capacidad agresiva, lo suficientemente importante, para declarar la *independencia*”. Pero es básico hablar de los productos de los genes: las proteínas. Aquí el *leiv motiv* es la transducción de señales. Los productos de los oncogenes y los protooncogenes son los componentes de las redes de señalización que hacen que las células respondan adecuadamente a los estímulos y tengan un comportamiento coordinado con el resto de las células del organismo. Santos lo explicó así: “Una célula eucariótica tiene que hablar con las células vecinas y de ese diálogo tiene que salir el desarrollo normal de esa célula en el contexto del organismo”. Pero en el cáncer ese diálogo no es el adecuado. Cuando

uno de estos genes sufre una mutación, la señal que se transmite es errónea y por tanto la respuesta al estímulo también lo es. Esta desregulación de señales participa en el surgimiento del tumor pero no es la única alteración necesaria. Tiene que haber una cadena de mutaciones y muchas coincidencias para que una célula adquiera ventaja proliferativa sobre las restantes y empiece a crecer. De hecho, lo normal es que la célula corrija la mutación. Pero además, este tumor necesita de un aporte nutritivo a través de vasos sanguíneos y si no lo consigue se acaba diluyendo. “Eventualmente si las células malignas son capaces de romper esas barreras, tienden a ir a crecer a otros órganos diferentes y aparecen las metástasis”. Aún así estas alteraciones moleculares hoy pueden ser detectadas muchos años antes de que haya manifestaciones clínicas.

Los nuevos conocimientos nos disponen para diseñar una aproximación racional a nuevos tratamientos, “donde antes se daban palos de ciego, hoy podemos bloquear una mutación de un gen o identificar una proteína en concreto”. Esto ha puesto de manifiesto la necesidad de crear una nueva figura: unir lo que sabemos de clínica con estos nuevos conocimientos de biología. Surge entonces la figura del patólogo molecular, que debe unir los dos tipos de conocimiento. Con la aproximación molecular se puede conocer si el proceso está en desarrollo con bastante tiempo antes y con mejor diagnóstico. Hoy día, estas tecnologías se han automatizado y se han hecho disponibles de manera rutinaria con técnicas como la PCR (*Polimerase Chain Reaction*) cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo y que sirve para amplificar un fragmento de ADN y así poder detectar células mutadas.

“Donde antes se daban palos de ciego, hoy podemos bloquear una mutación de un gen o identificar una proteína concreta”

Santos resumió en tres las nuevas aproximaciones a la clínica derivadas de las investigaciones en el laboratorio: los nuevos agentes farmacológicos basados en terapias dirigidas (fármacos que afecten sólo a una proteína en particular), la inmunoterapia (vacunas contra formas concretas de cáncer) y la terapia génica (sustituir este gen alterado por una versión adecuada). “Los agentes farmacológicos son el hoy, la inmunoterapia es a medio plazo y la terapia génica es el futuro”, concluyó.



Pedro Pérez Segura

El consejo genético

Hay determinadas personas que tienen predisposición a padecer ciertos tipos de cánceres por el hecho de haber nacido en una familia concreta. Se trata del cáncer hereditario, que se padece como consecuencia de poseer mutaciones germinales en genes concretos, que incrementan la susceptibilidad para padecer cáncer. Esta susceptibilidad se traspaşa entre los miembros de la familia, de acuerdo a diferentes patrones de herencia. Pedro Pérez Segura explicó qué es el cáncer hereditario y la función de las unidades de consejo genético.

Para localizar y ofrecer un asesoramiento adecuado a esas personas propensas a padecer algunas clases de cánceres, surgieron las unidades de consejo genético, las cuales, mediante el estudio del ADN del paciente, se encargan de hacer una valoración del riesgo de padecer la enfermedad. Hoy día, estos centros son la herramienta más adecuada para un correcto asesoramiento médico cuando, por diversos motivos, se sospecha que una persona es proclive a padecer un síndrome de cáncer hereditario. Pérez Segura comenzó destacando la importancia de los medios en la creación de unidades de consejo genético en el país, ya que “muchos pacientes han solicitado el servicio a sus médicos porque lo han leído o visto en los medios”. Asimismo, defendió la utilidad de esta clase de departamentos con cifras ya que “hay muchos de esos tumores familiares en los que tenemos medidas de prevención que rondan el 95% de reducción de riesgos”. El cáncer hereditario supone entre un 5% y un 10% del total de los cánceres diagnosticados. Parece poco, pero sólo la unidad dirigida por Pérez Segura en el Hospital Clínico está tratando a mil quinientos pacientes al año. “Además hay que añadir un 25% o un 30% de casos que presentan agregaciones familiares: situaciones en las que se dan más casos de lo normal pero que no llegan a cumplir criterios francos de herencia o simplemente no conocemos qué genes están implicados”.

Respecto a los métodos de trabajo, el doctor Pérez Segura señaló que el diagnóstico clínico se hace sobre todo haciendo una buena historia médica.

Pedro Pérez Segura es secretario científico y coordinador de la Sección de Cáncer Hereditario de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y oncólogo responsable de la Unidad de Consejo Genético del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid en 1992 y doctorado en Medicina y Cirugía por dicha universidad en 1997, desde el Hospital Universitario Clínico San Carlos, colaboró en la creación de la Unidad de Consejo Genético en Oncología.



“Para discernir si estamos ante un caso de herencia necesitamos: un profesional en este campo, un lápiz y un papel”, explicó. La historia familiar es importante en oncología ya que ayuda a conocer de donde pueden venir los problemas. “Pero solo con esto, lo que podemos hacer es asesorar a las familias de una manera muy inespecífica y probablemente vamos a estar sobretratando a algunas personas y en otras nos estaremos quedando cortos.” Para solucionar este problema, estas unidades usan los tests genéticos, mediante los cuales y a través del estudio de muchísimas familias que presentaban el mismo patrón, se ha conseguido aislar los genes causantes de un riesgo determinado y poder recomendar así una serie de medidas preventivas.

El estudio de los casos de herencia familiar requiere la movilización de muchos recursos y para exponerlo Pérez Segura puso el ejemplo del cáncer de colon: “En el Libro Blanco de la FESEO (Federación de Sociedades Españolas de Oncología) se informaba de que, en el año 2000, la incidencia en España del cáncer de colon rondaba los 20.000 casos. Si se suman porcentajes de herencia y agregación familiar, entre 6.000 y 7.000 serían subsidiarios de ser remitidos a estas unidades. Pero también sabemos que, según estudios británicos, de cada familia con susceptibilidad hereditaria vamos a tener que asesorar al menos una media de cuatro o cinco por familia. Y esto supone 30.000 personas cada año tan sólo en asesoramiento genético en cáncer de colon en España”. Pero el

“La unidad de consejo genético es el arma más adecuada si sospechamos que alguien es puede padecer un cáncer hereditario”



cáncer es una enfermedad genética en todos los casos, provocada por lo que se llama “mutaciones somáticas”. No obstante, el cáncer hereditario supone la existencia de mutaciones germinales, alteraciones genéticas que el miembro que las tiene, las posee en todas las células de su cuerpo. “También en óvulos y espermatozoides, por lo que pueden transmitir la mutación a su descendencia. Hablamos por tanto de mutaciones de predisposición hereditaria, no de las células concretas del tumor”. Salvo un par de casos determinados, en síndromes hereditarios se habla de más riesgo o susceptibilidad, pero nunca de seguridad absoluta de padecer un cáncer. Esto ocurre porque hay otros muchos agentes que influyen para que se acabe o no desarrollando un cáncer.

Como explicó el doctor Pérez Segura “hay gemelas univitelinas con el mismo tipo de mutación en las que una desarrolla el cáncer y la otra no. Y esto ocurre porque hay factores intrínsecos a la persona o agentes externos que influyen en el riesgo de padecer la enfermedad”. Pero ¿cómo identificar a estas personas? “Suelen ser familias con alta incidencia de cáncer, con varias generaciones afectadas (transmisión vertical), en las que la edad de diagnóstico de alguno de los cánceres esté por debajo de lo habitual, con presencia de cánceres bilaterales en órganos pares o en órganos como el colon, que aparezcan varios tumores a la vez o en espacio corto de tiempo. Y también se asocian a lesiones benignas muy características.

“No sólo nos preocuparemos de la historia familiar oncológica sino en otras alteraciones físicas que pueda tener esa familia”, indicó. Pérez Segura también se refirió a la complejidad del trabajo de estas unidades: “Es un tema que no se resuelve en una consulta, son consultas largas, y algo importante: se trata de un proceso no directivo pero los pacientes nos piden que los médicos les digan qué deben hacer. Sin embargo, nosotros nos dedicamos a informar sobre todo del riesgo de padecer cáncer, la posibilidad de transmitir y cómo podemos manejarlo. Hoy podemos ofertar medidas preventivas que van desde un diagnóstico más precoz de lo habitual, hasta reducir el riesgo en casi un 100% de padecer cáncer. Va a ser la persona a la que estamos asesorando la que va a decidir hasta dónde quiere llegar para reducir ese riesgo”.

Respecto a la estructura de estas unidades, indicó que descansan en tres pilares fundamentales: una consulta, un laboratorio de oncología molecular y la elaboración de registros de cáncer hereditario. La principal fortaleza del consejo genético es que “aporta conocimiento de la enfermedad neoplásica a una velocidad muy importante y esto lo podemos trasladar a la población en general”. Pero el ponente hizo referencia a la relatividad de muchos de estos diagnósticos ya que “en medicina predictiva hay que llegar de una manera más clara al consenso porque la idea de riesgo o vida son subjetivos. Muchos tests genéticos son muy útiles pero en el caso de cáncer de mama hereditario por ejemplo, solamente alrededor de un 30% de familias afectadas dan positivo. Eso quiere decir que en un 70% de casos no podemos utilizar el test genético para asesorar a familias porque no nos da un resultado útil”. Pérez Segura también aludió a ciertas debilidades del consejo genético como “la falta una correlación genotipo-fenotipo clara y que, además actualmente, cuando orientamos a alguien damos unos márgenes demasiado altos de posibilidades. No se delimita bien el margen de riesgo de padecer la enfermedad para poder tomar decisiones más adecuadas”. De hecho, muchas de estas pruebas genéticas no son útiles a la hora de la verdad para tomar medidas. “Sabemos que a muchas familias no se les puede ofrecer nada beneficioso en su seguimiento. Otra cuestión que hay que tener en cuenta es que quizás el paciente no quiere saber si es portador. Pero

“Hoy podemos ofertar medidas preventivas como un diagnóstico más precoz y la reducción del riesgo de padecer cáncer de casi el 100%”

muchos necesitan saber si son portadores porque quieren hacer que su descendencia nazca sin esa mutación. A eso le llamamos diagnóstico preimplantacional. Hoy es posible seleccionar embriones para que los niños nazcan sin la mutación; es complejo, tanto técnica como éticamente, pero el número de consultas de este tipo crece”. Además, afirmó que aunque ya está cambiando todavía hay “esperas demasiado largas para ser atendidas”.

El consejo genético ha pasado, en pocos años, de ser una disciplina minoritaria dentro de la oncología con formación casi autodidacta y poco apoyo de la administración a ubicarse como un área más en oncología. Según Pérez Segura, en España el motor de esta actividad ha sido el oncólogo y las unidades hospitalarias “pero poco a poco se han ido integrando especialistas de todo tipo hasta integrar comités de consejo genético”.



Eduardo Díaz Rubio

Estrategia Nacional contra el Cáncer

El responsable de la Estrategia Nacional contra el Cáncer explicó en su conferencia cómo, a través de este documento general, se trata de coordinar la lucha contra esta enfermedad en España por todos los frentes de actuación. Se fundamenta en tres pilares básicos: estándares de servicios claros, prestación adecuada y monitorización de resultados, todo ello bajo los principios rectores de solidaridad, equidad y participación “con el fin de reducir las desigualdades, promover la calidad de la atención y la información”.

Díaz Rubio comenzó su ponencia destacando el papel de los medios de comunicación en la lucha contra el cáncer ya que “en la medicina, si no hay información al público los resultados serán siempre pobres”. El ponente explicó que el hecho de llevar a cabo la estrategia en un Estado descentralizado es siempre un elemento diferenciador, ya que las decisiones tienen que ser consensuadas y “para ello existe un marco legal: la Ley Fundamental de Sanidad en el año 1986, que determinó que el Estado y las comunidades autónomas deben establecer estrategias conjuntas y formuladas en el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. El objetivo de todas estas estrategias era disminuir las variaciones injustificadas en el acceso a servicios preventivos y a servicios clínicos de calidad”.

“Algo que tuvimos bien claro desde un primer momento y una de las claves del éxito de la Estrategia era que tenía que tener una orientación tanto al paciente como a la persona sana”, comentó. La integración fue un elemento clave a la hora de redactar el documento, que se hizo, “de acuerdo con sociedades científicas, con las comunidades autónomas y con otros agentes sociales como la Asociación Española contra el Cáncer y las asociaciones de pacientes”. Pero una cuestión básica con la que se encontraron fue que, al estar transferidas las competencias de sanidad a las comunidades autónomas, la organi-

Eduardo Díaz-Rubio es licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid, donde también se doctoró. Especialista en Medicina Interna y en Oncología Médica y profesor titular de Medicina desde 1977, fue nombrado Catedrático de Oncología Médica de la Universidad Complutense de Madrid en 1992. Tras una larga carrera, en 2003 fue elegido por el Ministerio de Sanidad como responsable del Plan Integral del Cáncer y asimismo en 2005 representante español en la OMS para el cáncer.



zación y el modelo correspondían a esta última y por lo tanto “no podíamos tocar el tema de cómo se debe establecer la atención a pacientes, ni cuales serían los modelos asistenciales”. Además, “cuando nos sentamos a hablar, en algunas regiones existían ya una serie de planes muy diferentes y heterogéneos, lo que obligaba la creación de unos estándares y al análisis de puntos críticos”. La idea con la que se comenzó a trabajar era la de hacer una *foto* de la situación del cáncer en España. Díaz Rubio expuso que, para ello, se estableció contacto con el Instituto de Salud Carlos III y se solicitó que hicieran esa instantánea de la situación en España, teniendo en cuenta incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia, mortalidad, factores de riesgo, programas de detección precoz, demanda asistencial y la situación de la investigación. Actualmente, el Ministerio de Sanidad junto con el ISCIII hacen un informe anual que recoge todos estos parámetros.

“Tuvimos claro que una de las claves para el éxito de la estrategia era que debía dirigirse tanto al paciente como a la persona sana”

“Los datos cantan y dicen que el cáncer es un problema para la sociedad actual”, afirmó tajante. “Nada menos que aproximadamente el 25% de los españoles muere de cáncer”. En el año 2000 se contabilizaron 91.000 muertes y una incidencia de 162.000 casos. En las mujeres, el tumor más frecuente es el cáncer de mama, seguido del colorrectal. En el caso de los hombres, el más común es el de pulmón, seguido también del colorrectal. Destacó el hecho de que “si se suman cáncer



colorrectal de hombres y mujeres, supone la primera causa de muerte entre todos los tumores”. También se tenía interés por conocer las tendencias de estas neoplasias. Díaz Rubio expuso el caso del cáncer de pulmón que “ha aumentado con los años. Ahora está estabilizado, aunque no en el caso de las mujeres, que está subiendo”. El responsable apuntó que la mortalidad del cáncer de mama ha disminuido en los últimos años por la política que se ha generado en relación con el diagnóstico precoz, “sin embargo su incidencia sigue subiendo”. Respecto a la supervivencia a los cinco años, el estudio Eurocare Tres, publicado en diciembre de 2003, pone de manifiesto que en España y tomando como referencia los cuatro tumores más frecuentes, es ligeramente superior a la media europea. “Por lo tanto las cosas se estaban haciendo bien pero se podía mejorar”, afirmó. Los últimos estudios indican que el 50% de los hombres y el 55% de las mujeres sobreviven a los cinco años, pero hay margen de mejora comparados con los EE.UU. “hay que trabajar”, apostilló.

Respecto a cuestiones políticas, Díaz Rubio aseguró haber encontrado “un ambiente favorable a pesar de trabajar con administraciones de distinto signo político”. Se elaboraron grupos de trabajo formados por investigadores reputados e independientes de instituciones de reconocido prestigio. Los nombres se consensuaron con los líderes de las sociedades científicas y representantes de las comunidades autónomas. Las áreas en las que se han trabajado son: prevención primaria, detección precoz, asistencia diferencial a adultos y niños, así como calidad de vida y cuidados paliativos. “Necesitábamos, además, que esto tuviera un soporte, que eran los sistemas de información. Por supuesto la investigación tenía que estar presente durante toda la Estrategia”.

El documento apuesta por una serie de objetivos principales: acabar con las variaciones injustificadas en el tratamiento, la rehabilitación, la reinserción, la paliación y la prevención. Destacó, además, la importancia de integrar la Estrategia con los pacientes, familiares y profesionales. “Se atendería mejor a los pacientes simplemente con una mejor organización y eso

implica a los profesionales, sobre todo a los gerentes de los hospitales”. Pero la prevención primaria es el punto clave. Aquí hay mucho que hacer”, destacó. El estándar es reducir la prevalencia pero para ello hay que actuar sobre los factores de riesgo, con el objetivo de poder disminuir la incidencia. De entre esos factores subrayó la prevención del tabaquismo, ya que el 30% de las muertes por cáncer están relacionadas con el tabaco al que definió como “el mayor enemigo de la humanidad”. Respecto a la detección precoz manifestó: “Es importante establecer programas de cribado, solo en casos donde sea eficaz, y que pueda ser asumido con los recursos y gastos”. Este es el caso del cáncer de mama, y el de cervix y se está estudiando en el caso del cáncer de colon “un cáncer con grandes posibilidades de diagnóstico precoz”. Otro elemento destacado en la Estrategia es el establecimiento de unidades de consejo genético, ya que ha sido “la locomotora para poner en marcha muchas de estas unidades en muchas comunidades aunque también es verdad que algunas no han hecho nada”, declaró.

“Se atendería mejor a los pacientes con una mejor organización y eso implica sobre todo a los gerentes de los hospitales”

La asistencia al enfermo con cáncer es otro tema crítico. Según Díaz Rubio, “hay que subrayar la importancia de los tiempos y que haya circuitos prioritarios con participación de profesionales dentro de los hospitales. Lo ideal es que cuando una persona llegue a un hospital conozca que ese centro tiene un plan terapéutico global para su enfermedad y además personalizarlo. Actualmente lo que ofrece la medicina española es un buen producto, pero mejorable”, afirmó el ponente.

Por otra parte explicó que el niño es un problema particular y expresó su deseo de que haya unidades de oncohematología pediátrica y en general, que “la persona que pasa por un proceso canceroso, pueda atravesar las distintas fases de una manera digna”. Respecto al campo de la investigación expresó su apoyo a programas de integración como la Red de Centros de Cáncer. Cuando se terminó de redactar el plan se establecieron 60 objetivos, 162 acciones y 50 indicadores. Pero era irrealizable si se intentaban cumplir a la vez, de modo que “se han priorizado los más críticos”.



Juan Jesús Cruz

Clínica del cáncer

Actualmente, para conseguir un abordaje más efectivo del tratamiento del paciente oncológico es necesario ahondar, en una precisa conexión entre las distintas disciplinas terapéuticas que participan en el diagnóstico y el tratamiento del cáncer desde el punto de vista asistencial, ofreciendo la terapia más apropiada en el tiempo más breve posible. Juan Jesús Cruz ofreció en su charla una visión general del cáncer y de la práctica clínica que se les proporciona a los pacientes oncológicos.

El doctor Cruz comenzó su intervención intentando derribar una serie de mitos o falacias en relación con el cáncer: “Seguimos hablando del cáncer y en realidad son muchas enfermedades que diferentes unas de otras. Por ejemplo, los factores de riesgo son absolutamente distintos y los avances en el tratamiento del cáncer pese al incremento extraordinario del conocimiento son aun modestos, pues aun se mueren de estas enfermedades mas del 40 % de los pacientes en los paises desarrollados”.

Cruz comparó la evolución epidemiológica del cáncer respecto a las enfermedades infecciosas: “Cuando desaparecen la alta incidencia de enfermedades infecciosas a principios del siglo XX y la demografía empieza a aumentar aparecen otras como el cáncer y las cardiovasculares. Pero éstas comienzan a disminuir antes de que hubiera tratamiento médico eficaz contra ellas, por cambios en la prevención y la higiene. Con el cáncer ocurre algo parecido: por ejemplo, el gástrico va disminuyendo sin una terapia porque se reduce el factor que lo estaba provocando, posiblemente infeccioso. Se supone que un elemento importante para la bajada de la incidencia fue la mejor conservación de los alimentos”. Cruz quería explicar la importancia de la evolución social en la incidencia de determinadas enfermedades como el cáncer y que por ello, los datos epidemiológicos hay que valorarlos conforme a su contexto. “Se puede concluir que el cáncer está asociado al desarrollo. En 2002 hubo 11 millones de casos nuevos de cáncer en el mundo, de los que murieron más de seis millones,

Juan Jesús Cruz es jefe del Servicio de Oncología del Hospital Universitario de Salamanca-Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC). Es experto en diagnóstico y tratamiento de pacientes oncológicos. Se licenció en 1974 y se doctoró cuatro años más tarde en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca. En los ochenta constituyó la Unidad de Oncología Médica en el Hospital Universitario y en 1997 obtuvo la Cátedra de Oncología Médica de la Universidad de Salamanca.



con lo que se curaron menos un 40% de los tumores. Por otro lado, son más frecuentes en los hombres que en las mujeres y además ellas tienen tumores con mejor pronóstico. El número de fallecidos aumenta pero también lo hace su incidencia. Ello quiere decir que se están curando más tumores.” En los países desarrollados la incidencia es mayor porque en las zonas en vías de desarrollo la población no llega a la edad adecuada para desarrollar cáncer o porque hay determinados factores exógenos que aumentan el riesgo. “En hombres destaca el cáncer de pulmón, colorrectal y estómago. El de cuello de útero es muy importante en las mujeres en los países en desarrollo. Hay diferente mortalidad dependiendo del tipo de tumor: la del cáncer de pulmón es enorme, mientras que en el cáncer de colon se cura la mitad y el de mama más de esa mitad. Muchas veces los distintos tumores tienen diferentes diagnóstico no por la localización del tumor sino por diferencias geográficas”.

En España la incidencia anual del cáncer se aproxima más o menos a los 160.000 casos, de los que mueren unos 90.000 y se estima que la tasa está alrededor de 400 cada 100.000 habitantes y año. La supervivencia a los cinco años es del 50%. “Pero este es otro de los grandes mitos. Sobrepasar esta cifra no significa que se esté curado. En ciertos cánceres sí significa eso mientras que en otros no y también depende del tipo de tumor”, apostilló el doctor Cruz. Un ejemplo expuesto fue el del cáncer de próstata ya que lo normal es que más del 70 % superen los cinco años pese

“A veces cada tipo de cáncer tiene distinto pronóstico, por el diferente nivel de asistencia sanitaria en cada una de las zonas geográficas”



a no estar curados y cuando se detectan por PSA, como sucedió hace unos años en EEUU, se llega casi al 100% de los afectados. “Con los nuevos métodos de diagnóstico aumentan los casos que antes pasaban desapercibidos y ahora se diagnostican y a veces el paciente fallece por otros motivos. No se cambia la supervivencia real sino el tiempo en el que se conoce que se tiene cáncer”, explicó. Si se compara a España con el resto de la UE, “el país tiene una incidencia alta de tumores en los varones y baja en mujeres. El de pulmón es el más frecuente en hombres, algo por encima de la media, pero en mujeres tiene una bajísima incidencia. “Seguramente habrá una explosión en los próximos años. La supervivencia sólo es del 13% a los cinco años en este tipo de cáncer. En el caso del cáncer de colon y recto está alrededor del 60% y hay una incidencia baja tanto en mujeres como en hombres. En el de mama estamos por encima de una supervivencia del 80% a los cinco años. Pero esto es otra falacia, ya que es difícil que de un cáncer de mama metastásico se muera antes de los tres años, con lo que una paciente con cáncer de mama que se ha reproducido a los tres o cuatro años, normalmente vive a esos cinco años vista pero tampoco quiere decir que esté curada”, manifestó. Y citó otros ejemplos para demostrar que los datos de la incidencia del cáncer son a veces relativos: “En España hay menor incidencia de cáncer de próstata porque no se había generalizado las técnicas de detección precoz. La supervivencia a los cinco años es del 65 o 70% cuando se detecta por clínica. Si se hace un diagnóstico precoz los cinco años de supervivencia suben mucho pero simplemente porque se detecta antes”, remarcó. En el caso del cáncer de vejiga hay una alta incidencia en hombres y baja en el caso de las mujeres. La supervivencia es del 76% a los cinco años. “Respecto al cáncer de estómago, éste ha bajado de forma muy importante su incidencia. Era la primera causa de muerte por cáncer en los cincuenta. Es frecuente en España, Italia y Portugal, posiblemente porque la infección con *Helicobacter pylori* aquí sea relativamente frecuente o porque las cepas sean más carcinógenas”, apuntó Cruz. Tiene una alta incidencia en hombres y mujeres y una curación del 29% a los cinco años.

Todos los tipos de cánceres son diferentes pero tienen en común que ciertas alteraciones moleculares llevan a la proliferación clonal y a la difusión celular descontrolada.

El ponente subrayó que “lo que no está claro es la causa, ya que hay tumores de los que las desconocemos, como por ejemplo el cáncer de mama, que tiene causas multifactoriales. No obstante hay tumores de los que podemos hacer una prevención primaria real (si no fumamos por ejemplo) y otros de los que no sabemos qué prevención emplear”. En determinados casos, algunos tipos de neoplasia tienen una prevención secundaria real (*screening* en cáncer de mama, cérvix y colorrectal) pero hay otros para los que no existen técnicas de diagnóstico precoz. Desde un punto de vista epidemiológico, la mayoría vienen de factores exógenos pero condicionados por factores endógenos. “El tabaco es el responsable del 30% de las muertes por cáncer. Si dejáramos de fumar, dentro de 30 años se moriría el 30% menos de personas por tumores. El alcohol supone el 3% y una dieta inadecuada el 35%. Las infecciones son otro factor, que está disminuyendo como causa global de muerte pero hoy provocan tumores prevalentes, así el *Helicobacter Pylori* puede producir cáncer gástrico y el *Papiloma Virus* cáncer de cérvix”.

“Hemos logrado que se cure más del 10% de los tumores con metástasis y que la supervivencia a los cinco años aumente hasta el 45%”

Cruz también habló del cáncer hereditario que supone alrededor del 5% del total de los casos. “Pero hay otros condicionantes hereditarios posiblemente con más incidencia como son los polimorfismos que explican por qué una persona que fuma mucho no tenga nunca cáncer y otra que fuma poco lo desarrolle, pues tienen distinta capacidad genética para metabolizar los carcinógenos del tabaco”.

Respecto a los tratamientos mencionó que “hay un 50% de fracasos y en curaciones reales estamos un poco por encima de ese 50%”. Se curan mejor los tumores localizados, pero existen armas para atacar a los extendidos: la quimioterapia que tiene mala fama porque tiene efectos secundarios importantes ya que su diana es el ADN en general de células benignas y malignas, la hormonoterapia, que funciona en cánceres hormonosensibles (mama y próstata sobre todo), la inmunoterapia y las terapias biológicas, de la que surge una nueva esperanza; las nuevas moléculas, los fármacos que actúan de forma específica contra células tumorales. Los tratamientos médicos del cáncer han conseguido curaciones en más del 10% de los pacientes con tumores con metástasis y un aumento de la supervivencia en el 45% de ellos. Pero los avances han sido y seguirán siendo paso a paso. No esperemos tratamientos milagrosos en los próximos años”.



Alberto Orfao

Diagnóstico de enfermedad mínima residual

La enfermedad mínima residual se define como la persistencia de un pequeño número de células malignas indetectables por las técnicas de imagen y citomorfológicas convencionales y es la causa de la recaída de muchos pacientes a los que se le ha diagnosticado un cáncer. Durante su charla, Alberto Orfao explicó en qué consiste este término y qué técnicas de detección se emplean en la actualidad para detectar esos niveles de enfermedad mínima “en pacientes aparentemente curados”.

“En los tumores sólidos estamos acostumbrados a evaluar la respuesta al tratamiento generalmente mediante técnicas de imagen. En el caso de las hemopatías malignas (fundamentalmente leucemias) esas técnicas de imagen eran poco agradecidas a la hora de evaluar si un tratamiento había sido eficaz o no”, explicó el doctor Orfao. De este modo, “enfermedad mínima residual es todo lo que esté por debajo del nivel de detección de estas técnicas de imagen convencionales comentadas. Individuos aparentemente curados pueden seguir teniendo pequeñas cantidades de células tumorales, que antes no éramos capaces de detectar”, señaló. Aunque estas técnicas se han desarrollado inicialmente en el campo de las hemopatías malignas, más recientemente se han intentado aplicar también en tumores sólidos. Pero su utilidad va más allá ya que “se pueden extender no sólo a evaluar el efecto del tratamiento sino que con ellas se puede observar, por ejemplo, si una enfermedad afecta a un tejido concreto o no e incluso emplearlas para el diagnóstico precoz de estas enfermedades”, explicó Orfao.

“Esta práctica ha supuesto que, en materias como la oncohematología, ya no se plantee sólo el diagnóstico o la identificación de marcadores pronósticos. Se esboza un área nueva: la monitorización de la eficacia del tratamiento para cada enfermo”. Esto significa el desarrollo de un espacio muy importante atendiendo a la incidencia de estos tipos de enfermedades, lo que supone, desde el punto de vista

Alberto Orfao es licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca (1984) y por la Universidad Nova de Lisboa (1985), y obtuvo el título de doctor en 1987 por la Universidad de Salamanca. En la actualidad es profesor titular del Departamento de Medicina, director del Servicio General de Citometría de dicha Universidad y director del Banco Nacional de ADN. Sus actividades se centran en la investigación dentro del área clínica y sobre todo en el campo del sistema inmune y el cáncer.



analítico, una nueva área con una carga de diagnóstico significativa. Hoy día, los oncólogos conocen que la respuesta de un tumor a un tratamiento depende de muchos factores, algunos de ellos realmente inesperados. Alberto Orfao citó un estudio realmente llamativo: “Una investigación en un hospital en Brasil de referencia en el tratamiento de leucemias en niños demostró que el principal factor de respuesta al tratamiento era el nivel cultural de la familia. El motivo es que cuando el niño estaba aparentemente bien, sencillamente se olvidaban de darle el fármaco”. Es decir, como se explicó en la conferencia, hay tantos factores que influyen en que haya mejor o peor respuesta al tratamiento, que la forma más propicia de evaluarlo es observar su eficacia mediante la monitorización del número de células malignas que quedan después de una etapa concreta de aplicación de ese tratamiento determinado.

El investigador explicó cómo se diagnostica, desde un punto de vista metodológico, la enfermedad mínima residual: “Consiste en la distinción de manera constante entre tres posibilidades: que una muestra sea normal, que sea tumoral o sea reactiva; bien por el tratamiento que estamos suministrando, bien por otras causas (por ejemplo, con una infección en paralelo). Lógicamente, estos compartimentos no son estancos, hay un continuo entre unos y otros. La transición entre estos compartimentos puede tardar días pero el retorno a la situación normal puede durar semanas o meses”. Los métodos

“Individuos aparentemente curados pueden tener pequeñas cantidades de células tumorales que antes no podíamos detectar”



que han demostrado ser especialmente útiles para la localización de estas células, según explicó Orfao, son de dos clases: los inmunofenotípicos (expresión de proteínas en células) detectados por citometría de flujo y los métodos moleculares (fundamentalmente, técnicas de reacción en cadena de la polimerasa o técnicas de PCR). Estos métodos son capaces de detectar células tumorales con una sensibilidad de una de éstas entre cien mil y un millón de células normales. Pero como apuntó el ponente, “la sensibilidad no es total, no es para definir que un enfermo no tiene ni una célula tumoral.”

Las técnicas de PCR se basan en la identificación de translocaciones cromosómicas (alteraciones genéticas que crean genes nuevos de fusión) o en la reorganización de genes característicos de los linfocitos B y T. “Para que estas células nos defiendan de cualquier agente extraño, lo que han hecho a lo largo de la evolución ha sido desarrollar un sistema que permite combinar varias versiones de varios grupos de genes”. En la práctica eso significa que casi todos los linfocitos que hay son diferentes, al poseer una marca genética única que permite detectar esas células cuando se expanden en lesiones malignas. “Pero un inconveniente de esta técnica es que es algo lenta y laboriosa”, puntualizó. El segundo gran grupo de técnicas utilizadas son las inmuno-fenotípicas por citometría de flujo. Entre sus principales ventajas destaca el hecho de que “trabajan sobre células enteras y no sobre ADN aislado y, además, el resultado del análisis se obtiene prácticamente en una hora”. La sensibilidad es elevada y habitualmente se pueden analizar simultáneamente varios parámetros. “Los inconvenientes más importantes son que, salvo excepciones, en la actualidad no disponemos de herramientas para identificar aquellas proteínas específicas del tumor que no están en las células normales. Igualmente, desde el momento del diagnóstico, al momento de enfermedad mínima, hay cambios en la expresión de proteínas. Incluso dentro del mismo enfermo no todas las células tumorales son iguales, lo que dificulta su localización”, afirmó.

“La ventaja es que esto no sólo lo reproducimos en el laboratorio diluyendo células tumorales en muestras

normales sino que además, también somos capaces de distinguir entre una célula sana y otra maligna en enfermos. Por tanto, son técnicas altamente sensibles *ex vivo* (en muestras obtenidas directamente del paciente) y muy útiles en la clínica”, apostilló. En la práctica, cuando combinamos o comparamos los dos métodos (el molecular y el fenotípico) encontramos un alto grado de concordancia entre ambos aunque existen algunas diferencias. “La técnica de PCR es más sensible pero la aplicabilidad es bastante superior con las técnicas inmunofenotípicas. Así que hay que definir cuando es clínicamente importante monitorizar la respuesta al tratamiento y cual es el nivel mínimo de enfermedad que clínicamente resulta útil para predecir, por ejemplo, una recaída”.

El ponente remarcó que estos métodos tienen una alta aplicabilidad clínica ya que son muy útiles para predecir la probabilidad de recaída o curación. “Y esto sirve para individualizar tratamientos, redefinir los criterios de respuesta y para comparar dos tratamientos: el nuevo y el estándar. “No obstante, hay que tener en cuenta que este nivel de predicción es posible si la información es temprana. De hecho, hoy sabemos que el tiempo es uno de los parámetros más importantes para predecir la supervivencia libre de la enfermedad”, explicó el doctor. Para finalizar, Alberto Orfao expuso cómo estas técnicas se pueden utilizar para

“ Casi todos los linfocitos que hay son diferentes, por lo que poseen una marca genética única que nos permite detectar esos restos de células malignas”

el diagnóstico precoz: “Esta línea de trabajo es pionera y se está trabajando en un estudio piloto muy reciente en Salamanca a través del cual se pretenden detectar pequeñas poblaciones de células iguales a las del tumor en una muestra de sangre en individuos aparentemente sanos”. Lo que se ha encontrado es algo “muy interesante para manejar el control de esta enfermedad en un futuro”. Como adelantó Orfao, hasta el momento, en alrededor del 10% de las muestras analizadas se han detectado clones que fenotípicamente y genéticamente son muy parecidos o idénticos a la célula tumoral maligna. Se demuestra, de esta manera, que la prevalencia de esos clones es muy alta en población aparentemente sana. “Mediante estudios pioneros como éste se pretende acercarnos a la enfermedad y prevenir y conocer el desarrollo de la transformación maligna”, concluyó.



María Luisa Cuadrado

Estrategia Regional contra el Cáncer

Una vez transferidas las competencias en materia sanitaria a las comunidades autónomas, son muchas las que han desarrollado sus propios planes de lucha contra el cáncer de forma previa o en coordinación con la Estrategia de Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Este es el caso de la Comunidad de Castilla León que, en el marco de desarrollo del II Plan de Salud, estableció en el año 2002 una serie de líneas de actuación frente a la enfermedad que se plasmaron en un documento llamado Estrategia Regional contra el Cáncer.

María Luisa Cuadrado presentó en su ponencia un breve resumen de la Estrategia Regional contra el Cáncer de Castilla y León, que “tiene el objetivo general de mejorar la prevención, la atención y la calidad de vida de los pacientes y se orienta a promover una atención basada en la excelencia clínica al alcance de todos los pacientes”.

Son muchas las actuaciones puestas en marcha a lo largo de estos años en la comunidad autónoma de Castilla y León y todas ellas relacionadas con un abordaje integral del cáncer. La Estrategia Regional contra el Cáncer contempla actuaciones en todos los niveles de prevención de la enfermedad: desde los determinantes de la salud, a la rehabilitación y reinserción de los enfermos, sin olvidar otras áreas de apoyo como la investigación, la formación de los profesionales o las alianzas con otras organizaciones sociales.

“En la actualidad, las políticas de salud pública, de calidad y autosuficiencia, los cuidados en la etapa final de la vida, el apoyo a la familia, la satisfacción y la opinión del ciudadano, el autocuidado, la formación de los profesionales y el apoyo a la investigación y a los sistemas de información son las grandes líneas de trabajo de la comunidad en materia de cáncer y las que determinan las posibilidades de mejora e inversión en ese campo”, apuntó María Luisa

María Luisa Cuadrado es miembro del Comité Institucional de Comunidades Autónomas para la elaboración de la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud y en la actualidad forma parte del Comité de Evaluación y Seguimiento de la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud en representación de la comunidad de Castilla y León. Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valladolid en 1989, ha sido representante de Castilla y León en numerosos grupos de trabajo ante el Ministerio de Sanidad y Consumo.



Cuadrado al iniciar la charla. Por otro lado, María Luisa Cuadrado añadió que las políticas de salud pública en materia de promoción de hábitos de vida saludables y prevención del cáncer son ya una línea muy consolidada de actuación de la Consejería de Sanidad. “Son ejemplos claros de ello el apoyo a la lucha antitabáquica en diferentes ámbitos, la elevada cobertura del programa de detección precoz del cáncer de mama (en el que se ha ampliado la población diana a mujeres de entre 45 y 69 años), el desarrollo del programa de consejo genético en cáncer de mama y ovario y, recientemente, el de colon; con dos unidades de referencia en Burgos y Salamanca, así como el programa de detección precoz de cáncer de cuello uterino”, afirmó la ponente.

En cuanto al área de diagnóstico y tratamiento del cáncer “se ha considerado una verdadera prioridad para la comunidad lograr una mejora sustancial en la accesibilidad y autosuficiencia en la asistencia a los

pacientes con cáncer, para lo que se ha completado la dotación en oncología médica en todas las áreas de salud, potenciando además, algunos servicios ya existentes”. Se han hecho durante los últimos años grandes inversiones en alta tecnología, destacando, sobre todo, la puesta en marcha del Servicio de Oncología Radioterápica del Complejo Asistencial de Zamora con un acelerador lineal, otro en Burgos y un plan de renovación de equipos. Además Cuadrado comentó

“La estrategia contra el cáncer de Castilla y León contempla actuaciones en todos los niveles desde los que se puede combatir la enfermedad”



que se han introducido nuevas prestaciones como la Radioterapia de Intensidad Modulada para el cáncer de próstata y se han puesto en marcha servicios de hospital de día oncohematológico en Burgos y otro más en proyecto para el Bierzo (León). “Mediante este esfuerzo se pretende disminuir al máximo tanto la demora, en cuanto al diagnóstico y tratamiento, como las derivaciones de pacientes a centros de fuera de la comunidad autónoma”, explicó.

A su vez, la comunidad de Castilla y León trabaja y “hace grandes esfuerzos” con el claro objetivo de mejorar la calidad en el diagnóstico y el tratamiento al enfermo de cáncer, para lo cual se ha implicado a fondo en el desarrollo del proyecto *Oncoguías*. Este plan nace con el claro objetivo de implantar la metodología de trabajo de la gestión por procesos en el abordaje de determinados tipos de tumores, “para llegar a conseguir que se lleven a cabo los estándares de calidad y de mejora continua en la asistencia, integrando las distintas líneas de actuación relacionadas con un mismo proceso; desde los programas de detección precoz, hasta cualquier otro relacionado con el diagnóstico y el tratamiento. Ya contamos con cinco oncoguías relativas al cáncer de mama, colorrectal, próstata, melanoma y cuidados paliativos, que se están implantando en varios centros de la comunidad y se han iniciado los trabajos para la definición de otras siete sobre el cáncer de pulmón, vejiga, ovario, cuello uterino, estómago, linfomas y mielomas”.

Por otra parte, el desarrollo en el campo de los cuidados paliativos en pacientes oncológicos se ha constituido en un prioridad en Castilla y León, de la misma forma que está ocurriendo en el resto del territorio nacional y en general en todas las sociedades desarrolladas, bajo la premisa de que es la propia sociedad la responsable de la calidad de vida de todos sus ciudadanos. “Son muchos los dispositivos asistenciales relacionados con la atención a esta etapa final de la vida y se están reforzando de forma continua hasta que se ha llegado a dar una cobertura completa a la comunidad, bien con medios propios o mediante convenios y tanto en el nivel de la

atención especializada como en primaria”. Además, existen otras líneas de trabajo que permiten y apoyan el desarrollo de todas las demás. Una de las más importantes es el apoyo decidido a la investigación: una quinta parte de las ayudas concedidas para el desarrollo de proyectos de investigación en el campo de la biomedicina están directamente relacionadas con el cáncer, destacó María Luisa Cuadrado.

“Igualmente, existe otra línea de trabajo, que supone un importante impulso de la coordinación del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca así como del Sistema Sanitario, especialmente en las áreas de diagnóstico genético y estudio del cáncer familiar, banco de tumores y programas de genómica y proteómica. En este campo destaca la implantación de la Red Regional de Bancos de Tumores”, apostilló la conferenciante.

“En Castilla y León una quinta parte de las ayudas para el desarrollo de proyectos de biomedicina tienen que ver con el cáncer”

María Luisa Cuadrado destacó que, como áreas transversales de mejora en el abordaje del cáncer, se ha priorizado, por una parte, la formación de los profesionales del campo de la salud pública, atención primaria y especializada a través de los planes anuales de formación en los diferentes niveles de atención y por otra se ha potenciado el desarrollo de los diferentes sistemas de información relacionados con la enfermedad neoplásica, de entre los que destacó,

sobre todo, la puesta en marcha de un Registro Poblacional de Cáncer en la región que ya ha iniciado su rodaje en las áreas de Salud de León, Valladolid Oeste, Soria y Salamanca.

Para terminar, María Luisa Cuadrado mencionó el proyecto del III Plan de Salud, en el que se incluye tres tipos de cáncer entre los problemas sanitarios priorizados en la región de Castilla y León y que se abordarán en el mismo: pulmón, mama y cáncer colorrectal. “Para fijar objetivos y líneas de actuación que incidan en la mejora de la atención integral a estos problemas de salud se han puesto en marcha tres grupos de trabajo multidisciplinares, que son los encargados de desarrollar las líneas prioritarias de reorientación de los servicios o definición de nuevas necesidades para los próximos años”.

Alberto Gómez Alonso

Tratamiento quirúrgico del cáncer

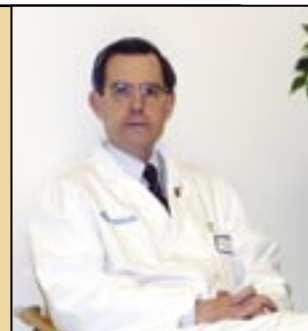
La cirugía es la forma más antigua de tratamiento del cáncer. Un gran porcentaje de los pacientes se someterán a ella, ya sea sola o en combinación con otras como la radioterapia y/o quimioterapia. Ello depende del tipo, el lugar, y el tamaño del tumor. En su conferencia Gómez Alonso habló sobre qué es la cirugía, qué función tiene dentro del tratamiento del cáncer, sus limitaciones y el papel que juegan los cirujanos dentro de una visión multifactorial en el enfoque del cáncer.

“Cirugía viene del griego *keirós* (mano) y de *ergon* (obra). Eso quiere decir que es un arte, una técnica, un oficio, una vocación y una manera de ejercer la medicina. Es una especialidad diferente, una grandeza que da enormes satisfacciones, y desde luego es imposible ejercerla sin una base vocacional”, manifestó Gómez Alonso al comienzo de su alocución.

Está claro que en los últimos años la cirugía es menos agresiva, “en mi época de estudiante se decía que a tumor pequeño-cirugía grande”, expresó gráficamente, “y eso era un error porque no iba acompañado de mejores resultados”, añadió. Pero si hay algo que dejó claro en la ponencia es que la cirugía actual es menos invasiva e igual o más eficaz ya que el cirujano utiliza multitud de técnicas y últimamente se ayuda de la telepresencia y se apoya en la genética.

Pero no sólo ha habido cambios en la tecnología, también los ha habido en la organización. Como dijo Gómez Alonso, “sería impensable que un cirujano en este momento tuviera la posibilidad de operar con la misma eficacia un cáncer de estómago, otro de páncreas, un tumor cerebral o hacer la extirpación de un sarcoma”. Por ello en los últimos años se han desarrollado las llamadas áreas de desarrollo preferencial, áreas especiales o subespecialidades de carácter multidisciplinar que se dedican a una patología determinada. Como consecuencia de ello, los enfermos están menos tiempo

Alberto Gómez Alonso es jefe del Servicio de Cirugía del Hospital Universitario de Salamanca, catedrático de dicha universidad e investigador del Centro de Investigación del Cáncer. Obtuvo su licenciatura en Medicina por la Universidad de Valladolid (1964) y su doctorado en la misma



Universidad en 1967. Desde 1974 ostenta la Cátedra de Cirugía en la Universidad de Salamanca y es Doctor Honoris Causa por la Universidad de Coimbra. Ha sido presidente del *International College of Surgeons* y de la Asociación Española de Cirujanos.

en el hospital y hay una considerable reducción de la mortalidad. Pero también se habló de los riesgos de la cirugía: “Siempre nos planteamos qué riesgos vamos a tener y qué beneficios obtendremos, ya que es posible que otros métodos de tratamiento (radioterapia o quimioterapia, por ejemplo) pueden dar mejores resultados sin la agresividad ni la morbimortalidad que lleva implícita la intervención”. La cirugía oncológica necesita tener conocimientos básicos de los tumores, dominar perfectamente los principios técnicos ajustados al paciente y al tumor ya que “no es lo mismo tratar a un paciente de cáncer de tiroides de 14 años, que a uno de 70 con la misma enfermedad”. Es importante conocer el nombre del tumor pero a veces lo es más conocer sus *apellidos* para tratarlo de la forma ajustada al paciente y al tumor dentro de una concepción multidisciplinar”, apuntó Gómez Alonso. En oncología no hay un solo tipo de cirugía: “Hace unos años el paradigma de la cirugía era, una vez detectado el tumor, hacer una cirugía terapéutica. Hoy día nos encontramos también

con la cirugía profiláctica, mediante la cual se pueden tratar pacientes que están marcados genéticamente y en un futuro padecerán un tumor. Esta cirugía ya se está realizando, no sólo con tumores incipientes, pequeños o displasias sospechosas sino en células normales pero marcadas genéticamente, para que en el futuro no desarrollen un cáncer”.

Como manifestó el conferenciante, “los fines de la cirugía oncológica

“La cirugía actual es menos invasiva e igual o más eficaz, ya que el cirujano se ayuda de la telepresencia y se apoya en la genética”



moderna son: en primer lugar no perjudicar, preservar la función, paliar si no se puede curar, mantener la estética y, naturalmente, rehabilitar”. Y puso como claro ejemplo de ello el actual tratamiento quirúrgico que se hace del cáncer de mama, “donde antiguamente simplemente se amputaba, hoy se hacen reconstrucciones de cirugía plástica”. Un ejemplo de cómo ha evolucionado la cirugía lo encontramos en los ganglios linfáticos, que antes los cirujanos extirpábamos casi por sistema. Hemos entendido que cumplen una función muy importante y ya no se eliminan siempre sino selectivamente”.

No obstante, también reconoció desventajas: “Hay un determinado porcentaje de mortalidad de la que el paciente debe ser consciente antes de la operación, por lo que debe ser informado”. Además se debe explicar que la intervención no garantiza la curación y que a veces se pretende curar al paciente y sencillamente no se consigue. “Cada vez menos, pero a veces la cirugía es mutilante, con amputaciones extraordinariamente traumáticas para el paciente”. Sin embargo, las ventajas de la cirugía también son claras: por el momento cura más cánceres que otras terapias, es capaz de hacer una mejor valoración de la extensión locoregional del tumor, no es carcinógena, es menos inmunosupresora, no es citotóxica y a veces es el único método para controlar masas tumorales muy voluminosas.

Gómez Alonso recalcó que es básico que el cirujano oncológico valore el lugar que debe ocupar la cirugía, sus posibilidades, sus limitaciones, sus posibles complicaciones y siempre actuar conforme a la bioética. “El enfermo debe decidir con toda la información oportuna. Tiene derecho a saber”, afirmó.

La clínica de los tumores a veces es larga. De hecho, se calcula entre cinco y ocho años el periodo *silente* de un tumor. “Ahí es donde sería deseable diagnosticar el cáncer. Los síntomas de comienzo son importantes y hay multitud de ellos que permiten diagnosticar precozmente un tumor”. Gómez Alonso habló de determinados métodos como endoscopias, punciones o exploraciones para poder establecer el estadio, el tipo de tumor o cómo está desarrollado y señaló que es “igualmente fundamental la vigilancia post tratamien-

to”. Valoró como un gran avance para la oncología a la cirugía profiláctica ya que “hay determinados estados preneoplásicos que, por inestabilidad cromosómica, o lesiones premalignas se pueden transformar en malignas y que pueden ser atacados con cirugía”. Respecto a la cirugía terapéutica, comentó que “pretendemos que siempre sea curativa pero a veces las células malignas pueden estar alojadas en otros órganos”. En ocasiones, los cirujanos pretenden simplemente conseguir una paliación en la enfermedad, con la finalidad de lograr una mejora de la calidad de vida y dejar restos del tumor a otras terapias que podría ser más adecuadas en determinados casos: es lo que se llama una citorreducción. La cirugía paliativa, “debe eliminar los síntomas graves, prolongar la vida manteniendo la dignidad personal y debe prevenir complicaciones”. Gómez Alonso habló de una serie de reglas de oro de la cirugía oncológica: “asegurarse de que no hay metástasis, dejar un buen margen de seguridad alrededor del tumor o considerar la multicentricidad de algunos de ellos”. Por otro lado valoró como una cuestión básica, la comunicación médico-paciente ya que “es importante hablar claro aunque para la gente el cáncer sigue siendo una enfermedad misteriosa e incurable que tiene un final doloroso”. Durante su larga experiencia en la clínica afirmó haberse encontrado con la llamada *conspiración del silencio* alrededor de los pacientes. “Pero el paciente tiene derecho a la verdad y a la

vida por igual. La información debe ser honesta, veraz, dosificada, progresiva, flexible y sobre todo adaptada al paciente y si no quiere informarse, tiene que firmar el consentimiento informado”.

Para concluir, Gómez Alonso resumió su charla diciendo que el cirujano no debe ser simplemente el brazo ejecutor de lo que le digan otros profesionales y debe estar integrado dentro del equipo multidisciplinar, donde el paciente y el tumor forman un todo inseparable. “Hay que hacer una cirugía adecuada a la biología del tumor y al estadio. Hay también una nueva ética de nuestro planteamiento; la competencia profesional implica mucho más que ser una buena persona. Esta profesión da enormes satisfacciones, implica un valor permanente pero hay que tener la capacidad de sobreponerse también a situaciones decepcionantes”.

“Hay que saber que la cirugía no garantiza la curación. A veces, se pretende curar al paciente y, sencillamente, no se consigue”



Atanasio Pandiella

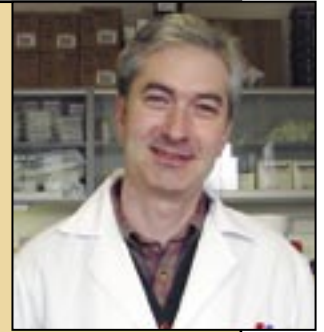
Nuevos tratamientos dirigidos

A pesar de que muchas de las patologías cancerosas han mejorado su tratamiento en los últimos años, los investigadores siguen comprometidos con el desarrollo de terapias más eficaces. Atanasio Pandiella se centró en las nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del cáncer. El investigador expuso cómo son estas terapias basadas en nuevas tecnologías como la genómica y proteómica y cómo se buscan y estudian en los laboratorios de investigación nuevas dianas con potencial terapéutico, a partir de las alteraciones moleculares.

Atanasio Pandiella expuso que el futuro inmediato de la mejora de los tratamientos contra el cáncer se logrará por una vía que ya está muy avanzada: el desarrollo de nuevas moléculas derivadas del conocimiento actual de lo que ocurre en la célula tumoral desde el punto de vista de la biología molecular. Se trata de los fármacos dirigidos específicamente a estas nuevas dianas (oncogenes, genes supresores, angiogénesis, apoptosis...). No obstante, constituyen todavía “la primera generación y aún no son demasiados”.

Pero su importancia irá aumentando y se irán haciendo más potentes en el futuro, según manifestó Pandiella. Además, estas nuevas moléculas no vienen a sustituir a las ya existentes sino a complementar y a integrarse. De hecho, esas nuevas dianas terapéuticas son sinérgicas con los tratamientos disponibles. El ponente habló en su conferencia acerca de estos fármacos de nueva generación, algunos de los cuales “ya están en las clínicas y otros solamente están de camino”. Para concretar, puso el ejemplo de ciertos inhibidores de receptores de tirosina-kinasa, unos fármacos que están dirigidos principalmente contra dianas moleculares. El investigador puso especial énfasis en ciertos inhibidores que impiden la angiogénesis (la formación de vasos sanguíneos que alimentan el tumor) y habló de algunas terapias dirigidas y de las moléculas sobre las que actuar, que

Atanasio Pandiella es doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela. Su formación científica en el extranjero incluye cuatro años (1985-1989) como estudiante pre y postdoctoral en el Ospedale San Raffaele de Milán y tres años en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (1989-1992 New York, EE.UU.). Posteriormente y durante un año trabajó en el departamento de Fisiología de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. En 1994 ingresó en el CSIC y en la actualidad es subdirector del CIC.



no son otras que aquellas que están alteradas en los distintos tipos de cánceres.

“Las técnicas genómicas y proteómicas de última generación nos están facilitando el poder conocer mejor cuales son las alteraciones moleculares que tiene cada cáncer para tratarlo de una manera más eficiente”. El doctor Pandiella insistió en la importancia de individualizar los tratamientos anticancerosos, e identificar en cada paciente las alteraciones moleculares, utilizando los fármacos dirigidos “para intentar ser lo más efectivos y lo menos tóxicos a la hora de utilizar estos nuevos medicamentos”. El objetivo es fabricar una especie de *traje a la medida* de cada paciente, aunque todavía hoy “ese objetivo está lejano”. En el futuro, la oncofarmacogenómica permitirá diseñar la mejor combinación del tratamiento para cada paciente, con mayor efectividad y menos efectos secundarios. “Pero para ello es esencial tratar de conocer los genes que están alterados en cada enfermo”.

“El principal objetivo es fabricar una especie de traje a la medida de cada paciente, aunque hoy ese objetivo está aún bastante lejano”

Pero en la conferencia también se trataron otros aspectos que según Pandiella se han dejado “bastante de lado” pero que “están adquiriendo cierta importancia como por ejemplo aquellas células que sin ser tumorales, sí que están muy cerca de ellas y que se llaman las células de estroma”. Estas células pueden participar en el crecimiento o en la diseminación metastásica de las células tumo-

rales. No obstante Pandiella se centró en la célula tumoral, que “es la que hay que erradicar”.

El investigador expuso un estudio realizado en el año 2007 en el que se analizaron once pacientes afectados de cáncer de mama y otros once por cáncer de colon. Se identificaron una media de ochenta proteínas que están mutadas por cada paciente. De entre esas ochenta, los científicos trataron de averiguar cuales son las proteínas más importantes para que el tumor crezca y metastatice. “Lo lógico sería pensar que todas son importantes. Pero la respuesta es que probablemente no todas lo son”, enunció. Mediante estudios bioinformáticos se ha observado que, aproximadamente, quince de esas proteínas (no las mismas en todos los pacientes) son verdaderamente importantes para sostener el crecimiento tumoral. La siguiente pregunta que se hicieron los investigadores fue cuales de esos genes había que atacar para controlar el tumor.

“La idea de diferentes trabajos realizados, durante 2006 y 2007, es que si se atacan entre tres y cuatro genes importantes para que las células tumorales se mantengan es posible tratar de una manera muy eficaz la enfermedad neoplásica. El objetivo no es otro que el de conocer cuántos genes están alterados, cuántos son importantes y cuantos deben ser atacados”. Pandiella citó estudios de grupos de investigadores como el de Joan Massagué o el del investigador brasileño Ronald DePinho. “Ellos han sido capaces de identificar algunos genes y proteínas, utilizando las nuevas tecnologías genómicas y proteómicas y han establecido ciertos tratamientos con algunos fármacos de los que ya disponemos. Otros tratamientos aún están en fase de estudio y todavía no se aplican realmente en la clínica”. Estos grupos de investigadores han descubierto que es realmente eficaz “hacer un seguimiento de esas tres o cuatro moléculas que son realmente importantes”.

Un matiz que destacó el científico es que estos diferentes grupos han llegado a esa conclusión atacando proteínas diferentes en cada caso. “Esto tiene varias conclusiones y la primera y más evidente es que

cada paciente es diferente. Esto supone un verdadero reto hacia el futuro: identificar en cada paciente las alteraciones que son verdaderamente importantes”. Por otro lado, el hecho de que diferentes investigadores hayan tenido buenos resultados acometiendo objetivos diferentes “quiere decir que hay muchos grupos de genes y proteínas importantes que se pueden atacar. Realmente la gran dificultad está en encontrarlos”, manifestó Pandiella.

De momento, empiezan a aparecer nuevas moléculas, diferentes a los fármacos quimioterapéuticos tradicionales, que son citotóxicos, es decir, que destruyen la célula tumoral y también la normal. Estos fármacos se descubrieron de forma empírica, probando sustancias del mundo vegetal o marino para comprobar si tenían eficacia y luego se definían químicamente. Un aspecto negativo de este tipo de

medicamentos es que generan resistencia, favoreciendo que se produzca un fenotipo cada vez más agresivo, por lo que dejan de ser activos al cabo de un tiempo en el organismo del paciente.

Por tanto, en el futuro se tenderá a utilizar estas nuevas técnicas genómicas y proteómicas para conocer mejor las alteraciones de cada paciente. “Está claro que tendremos que trabajar de la mano con las industrias farmacéuticas ya que aunque la inves-

tigación básica se hace en las instituciones académicas y gubernamentales, lógicamente los fármacos los desarrollan las compañías farmacéuticas. Tenemos que trabajar con ellas en el desarrollo de tratamientos dirigidos contra las alteraciones moleculares”.

Previsiblemente, con los datos disponibles en estos momentos, se cree que en unos años se podrá llegar a esta fase de tratamiento individualizado y de predominio de fármacos específicos contra las nuevas dianas terapéuticas, pero el grado de incertidumbre es aun muy alto, ya que quizás se retrase hasta varios decenios; aun cuando se llegue a determinar cuál es la diana más adecuada para un tumor concreto, se tardará al menos otra decena de años en desarrollar el fármaco adecuado. Pero quizá lo más interesante es que el camino a realizar está ya diseñado.

“Tenemos que trabajar con las industrias farmacéuticas en el desarrollo de tratamientos dirigidos contra alteraciones moleculares”

Enrique de Álava

Diagnóstico del cáncer y patología molecular

El desarrollo de la biología molecular tiene en la ampliación del conocimiento de las enfermedades genéticas humanas una de sus aplicaciones más útiles. Para seguir con el progreso de esa vía de conocimiento es necesario contar con los instrumentos necesarios. Uno de los más importantes son las colecciones de tejidos tumorales tipificados para su uso en investigación: los llamados bancos de tumores. Enrique de Álava explicó cómo estos avances permiten trasladar la información generada por las ciencias básicas moleculares a la medicina asistencial.

Numerosas instituciones de investigación se han hecho cargo de la obtención, conservación, clasificación, almacenamiento y distribución de muestras de tejidos e información clínica asociada, que permiten el estudio molecular del proceso cancerígeno. Este mayor compromiso por parte de muchos organismos para la implantación de bancos de tumores se ve acrecentado por las nuevas perspectivas creadas ante el conocimiento completo del genoma humano y la posibilidad de utilizar muestras humanas normales y patológicas en la investigación biomédica, con el objetivo de mejorar los procedimientos de diagnóstico de los pacientes con cáncer.

Según de Álava, para el paciente es básico un buen diagnóstico y para ello es importante el papel de la patología molecular “aunque son una herramienta más y no van a sustituir a las clásicas sino que las van a complementar”, comentó. A la hora de hacer el diagnóstico hay que hacerse dos preguntas básicas: si el tumor es benigno o maligno y cómo nombrarlo (qué línea de diferenciación tiene). Para ello hay rasgos que ayudan a descifrar esta cuestión: “Los tumores malignos dan metástasis y podemos detectar todas las fases del proceso metastásico ya sea por metodología morfológica o con metodología molecular”. Otro elemento importante para nombrar los tumores es la localización en la que están. La mayor parte de tumores sólidos son carcinomas (tumores que derivan del epitelio) pero

Enrique de Álava es director de Patología Molecular y del Banco de Tumores del Centro de Investigación del Cáncer (USAL-CSIC). Es licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra en 1988 y doctor en Medicina y Cirugía por la misma Universidad. Pertenece al equipo de coordinación nacional del programa de Bancos de Tumores de la Red de Cáncer del Instituto de Salud Carlos III - (RTICC). Además, es subdirector científico del Banco Nacional de ADN, en cuya organización coordina el nodo de enfermedades oncológicas.



existen los sarcomas (tumores que derivan del tejido de sostén del cuerpo), los linfomas (tumores que tienen que ver con células que forman la respuesta inmune) y las leucemias (tumores líquidos de la propia sangre). La diferenciación da lugar a distintos nombres de cáncer: si forma glándulas se añade el prefijo *adeno*, *hepato* si es de hígado o *lipo* si es de grasa o *mielo* con médula ósea.

“En principio hay que tener claro que el cáncer puede no dar síntomas en etapas tempranas y se puede tardar en diagnosticar. Tiene que haber muchas alteraciones moleculares para que el tumor surja y sea visible clínicamente”, explicó. Además para ello debe estar en un lugar muy visible o llamar la atención de alguna manera. Pero la detección del cáncer es en muchos casos poblacional: son los programas de detección del cáncer, por ejemplo de cuello de útero mediante citología o las detecciones que se hacen mediante cribado del cáncer de mama.

“Es importante un buen diagnóstico, y es básico el papel de la patología molecular, aunque no sustituyen a las técnicas clásicas, las complementan”

Normalmente, la detección clásica consiste en tomar una muestra del tejido tumoral o de la sangre y hacer un análisis al microscopio con técnicas de anatomía patológica. La mayoría de las técnicas clásicas son baratas y “se pueden emplear con mucho fruto y con poco gasto en el Sistema Público de Salud. Las nuevas son bastante caras pero poco a poco se van desarrollando aplicaciones a precios asequibles y son mucho más



rápidas. La tendencia es a integrar las dos formas de diagnóstico”. Pero en el momento de ver una muestra o hacer un diagnóstico también se puede establecer un pronóstico, dependiendo por ejemplo de lo parecido que sea un tumor al tejido normal del que deriva (grado) el tamaño o de lo extendido que esté (estadio). “Mezclando datos anatomopatológicos y radiológicos llegamos a dar una buena información sobre el pronóstico que se verá complementada con la nueva tecnología molecular”, añadió. A este diagnóstico hay que añadirle la nueva información molecular que disponemos y pasarla a la rutina clínica del diagnóstico y el pronóstico; es lo que se define como la patología molecular, que es un puente con dos orillas: la de la aplicación clínica y la del diagnóstico y la investigación. La parte de la clínica implica el uso de datos genéticos integrados en parámetros anatomopatológicos para mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el tipo de tratamiento de manera rutinaria. “De este modo podemos ver patología al microscopio donde se pueden comprobar la expresión de ciertas moléculas, que se definen por la presencia de ciertos marcadores. Esto cambia la manera de diagnosticar. El hecho de que reconozcamos estas mutaciones es importante para el diagnóstico pero también lo es para el tratamiento, ya que podemos localizar los puntos débiles de los oncogenes a través de las terapias moleculares dirigidas”, expuso.

En investigación lo que se busca son nuevos marcadores diagnósticos y terapéuticos que puedan llegar a ser rutinarios. Y para ello son muy importantes las cesiones voluntarias por parte del paciente de muestras a los biobancos. De este modo, se pueden hacer análisis de biología molecular en un laboratorio del que se obtienen resultados experimentales: por ejemplo un perfil molecular, que posteriormente puede dar nuevos marcadores diagnósticos que serán validados en un paciente o serie de pacientes. El conferenciante puso como ejemplo de ello un caso real: cómo se puede ampliar el grupo de pacientes de cáncer de mama a los que se le suministra un determinado fármaco: la herceptina. “Recurrimos a la red de bancos de tumores de Castilla y León, donde no sólo había tumores de carcinoma de mama, sino que también nos aporta-

ba información clínica, ya que necesitábamos saber si habían sido tratadas previamente con herceptina”. La investigación ha encontrado una herramienta muy útil en los biobancos. En el caso de la investigación oncológica se denominan bancos de tumores que son, en palabras de Enrique de Álava “unidades de trabajo dentro de un hospital en la que hay muestras tumorales y sanas con información asociada y que debe estar organizada como una unidad técnica con criterios de calidad y orden”. En una unidad de este tipo se encuentran diversos tipos de muestras, con diferentes formatos de conservación y lugares de almacenamiento. Las muestra son tumores sólidos, líquidos (sangre, citologías) con muchos tipos de forma de conservación: a temperatura ambiente, formando bloques, o tubos a diferentes temperaturas, lo que requiere instalaciones y protocolos de trabajo diversos.

“Un estudio determinó que lo que los bancos nacionales tenían eran tejidos cancerosos, pero nos faltaba tener ADN, ARN, plasma y suero”

“En un estudio del Instituto de Salud Carlos III, se determinó que lo que fundamentalmente se tenía en los bancos españoles eran tejidos de pacientes con cáncer pero nos faltaba tener ADN, ARN, plasma y suero de pacientes o de sujetos de riesgo de tener enfermedad, ya que en los bancos de tumores no sólo hay tejidos tumorales sino también encontramos aquellos tejidos que por ejemplo, tengan predisposición”. Por esa razón no sólo congelamos tumores sino que tenemos suspen-

siones celulares de los tumores. Mediante un proyecto del Banco Nacional de ADN, específico de enfermedades oncológicas, se está recogiendo muestras de sangre, ya que tienen componentes básicos muy útiles: por ejemplo las células de sangre periférica, (que es una fuente de ADN) y plasma, un líquido con gran cantidad de proteínas y que también es una buena fuente de información sobre el cáncer y cómo se disemina por el cuerpo.

De Álava acabó la conferencia manifestando que en la investigación oncológica hay dos metas cercanas: los nuevos métodos de detección y diagnóstico y los fármacos dirigidos como dianas específicas. “Quizá a medio plazo la patología molecular pueda ayudar al desarrollo de vacunas para curar el cáncer o el desarrollo de terapias génicas”.



Manuel de las Heras

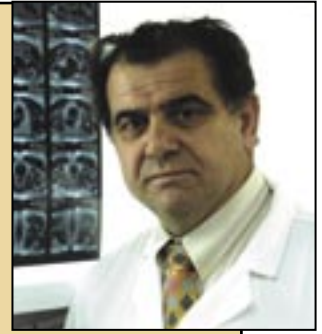
Radioterapia

La finalidad de la oncología radioterápica es el empleo de las radiaciones ionizantes en el tratamiento de los enfermos con cáncer. Manuel de las Heras habló de la necesidad del conocimiento de la física de las radiaciones, de la radiobiología, y de la biología molecular para conocer los efectos biológicos que causan las radiaciones al interactuar con los tejidos normales y tumorales y, de esta manera, tener una buena formación clínica para evaluar su uso terapéutico.

Manuel de las Heras puso de manifiesto el gran salto tecnológico que ha sufrido la especialidad en los últimos años ya que “es básica la integración de las nuevas tecnologías en la radioterapia debido a que esta especialidad descansa en la imagen y la informática”. Un ejemplo de ello son los nuevos aceleradores, los sistemas robotizados, la tomoterapia o el uso de protones. “Hoy día podemos cubrir cada tumor por irregular que sea y ajustarnos lo máximo que podamos y así evitar irradiar tejidos sanos”. De esta manera, como se explicó en las jornadas, se ha pasado de la terapia mediante radiografías ortogonales que después se trataban con cobalto, a la actual en 3D. “Actualmente se realiza un TAC al paciente y una vez que tenemos las imágenes la pasamos al planificador y *pintamos* los volúmenes e incorporamos los haces con los físicos para darle la máxima dosis al tumor y la mínima a los tejidos sanos”.

La tecnología 3D permite aplicar un tratamiento individualizado”. Un paso más allá va la llamada Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT por sus siglas en inglés) que es una modalidad avanzada y de alta precisión que utiliza aceleradores de rayos X controlados por ordenador para administrar dosis de radiación precisas a un tumor maligno o áreas específicas dentro del tumor. “De este modo, dentro de la zona a tratar podemos modificar con gran precisión la dosis para dar más radiación a las zonas más complicadas. Eso hace que podamos alcanzar mayores dosis en las zonas que quere-

Manuel de las Heras es jefe del Servicio de Radioterapia del Hospital San Carlos de Madrid. Este licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid fue presidente de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (AERO / SEOR) entre 2003-2005, vicepresidente entre 2001-2003 y presidente asesor entre 2005-2007. También ha sido jefe de la Sección de Oncología Radioterápica del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia hasta finales de 2005 y ha coordinado diversos documentos sobre la especialidad.



mos tratar y minimizar las que no nos interesa radiar”, subrayó de las Heras.

Actualmente, para dar radioterapia de una máxima precisión hay que seguir una metodología, que va desde adquirir la imagen en el TAC, a reconstruirla, registrarla, alinear al paciente, dar el tratamiento, modificarlo o compararlo. “Todavía hoy los pacientes dicen que cuando se dan radioterapia tienen miedo a *quemarse*, pero eso era la radioterapia que se daba a sus padres con las unidades de cobalto”. En nuestros días, con la tecnología de IMRT se esculpe la dosis alrededor del tumor sin apenas tratar el tejido sano de alrededor y, de esta manera, hay un mayor control tumoral y menos efectos secundarios. Pero un problema al que hizo referencia de las Heras es que muchos de los órganos donde están los tumores se mueven. “Hay movimiento antes y después del tratamiento pero incluso también durante el mismo y esto hay que tenerlo en cuenta”, expresó. Este problema se corrige mediante la adquisición de imágenes y con la previsión del movimiento que tiene cada órgano, que ya se conoce con antelación. Por ejemplo, para evitar los errores en el tratamiento que podría suponer la respiración se usa una técnica conocida como *gating respiratorio* mediante la cual se evita gran parte de los artefactos producidos por el tórax debido al movimiento de los pulmones. Otra técnica comentada fue la tomoterapia, una forma de tratamiento “eficaz porque combina un TAC, de donde adquiere las imágenes y un acelerador. En la práctica fusiona lo

“En la actualidad podemos cubrir cada tumor por irregular que sea y ajustarnos lo máximo que podamos y evitar irradiar tejidos sanos”



planificado con lo que obtiene en la realidad, lo corrige y suministra el tratamiento. Es eficiente y seguro, pero no es una máquina para el trabajo diario porque no se pueden tratar más allá de 25 o 30 pacientes al día”, explicó. Esta tecnología no está todavía muy extendida en España ya que la única unidad está en Madrid en una clínica privada y hay otra unidad planificada para la clínica Puerta de Hierro, también en Madrid. Pero de las Heras explicó otras técnicas como “tratamientos con aparatos robóticos que constan de un microacelerador que sigue al paciente, con lo que no necesita inmovilización porque cualquier movimiento del paciente es seguido por el sistema. Tiene todos los grados de libertad en el espacio pero su utilidad se circunscribe sobre todo a tumores pequeños”, expuso.

Y por otro lado se habló de la tecnología de protones: “En radioterapia normalmente se han empleado fotones de alta energía (comúnmente llamados rayos X) pero los protones liberan toda su energía en un espacio de tiempo muy concreto, es lo que llamamos el *pico de Bragg*. Genera una energía muy fácil de colimar, efectiva, bien conformada y adaptada a cada volumen del tumor. La terapia de protones es adecuada para tumores cercanos a órganos de riesgo que no pueden ser irradiados pero por el contrario es una tecnología cara. En España la primera unidad de este tipo estará disponible en Valencia”. Como subrayó, la vanguardia de esta tecnología está en los centros privados, “que siempre intentan ofrecer algo más, pero si le razones a la Sanidad Pública que un paciente necesita un tratamiento que ellos no tienen, lo derivan a la sanidad privada”. En este sentido, el conferenciante expuso que la innovación tecnológica es fundamental porque contribuye directamente a un mayor control local del tumor, al aumento de supervivencia, a conservar órganos, a una mejor calidad de vida y a paliar síntomas cuando el paciente no es curable.

Manuel de las Heras habló de la radioterapia como un ejemplo de eficiencia en la gestión de los recursos sanitarios ya que “tiene un coste que supone entre el 6% y el 8% de todos los gastos que genera la enfermedad del cáncer para la sanidad pero cura, como tratamiento único, entre un 12 y un 14% de todos los tumores”. La Estrategia Nacional contra el Cáncer establece que hay una falta de recursos y una desigualdad territorial que impide la equidad a la hora de efectuar tratamientos y en este sentido reco-

mienda que el tratamiento radioterápico “debe organizarse y aplicarse en un plazo máximo de tres semanas”. Para el ponente todo esto quiere decir que en España se necesitan más inversiones en este campo. Además, todos los planes autonómicos apuntan lo mismo: hay que administrar la radioterapia antes de los 21 días, teniendo en cuenta todos los procesos “y esto sólo se consigue con inversiones”. En este sentido, las recomendaciones europeas y nacionales son claras: seis aceleradores por millón de habitantes y tecnología de última generación.

Se calcula que la incidencia global del cáncer es de 4.000 casos por millón y que el 60% de estos casos necesita radioterapia. Esto supone 2.400 casos por millón con necesidad de radioterapia. “Para la población española se estima que se necesitan unos 100.000 tratamientos con radioterapia al año”. Un estudio de la situación española del año 1999 pintaba un programa poco alentador: había un déficit de especialistas y el número de unidades de megavoltaje era de sólo de 157, “cuando lo ideal para la población española en ese momento era de 400”. Además, quedaban muchas unidades de cobalto y una gran lista de espera, la tecnología era escasa y había altas deficiencias en casi todas las comunidades autónomas. En 2005 se realizó el mismo estudio para observar la evolución de la especialidad en estos años. La situación había mejorado, había muchas más unidades que cubrían mejor las necesidades y el

“La radioterapia supone entre el 6 y el 8% de todos los gastos que genera la enfermedad del cáncer, pero cura entre un 12 y un 14% de los tumores”

uso del cobalto había disminuido de forma importante “pero debería desaparecer ya que su uso hoy raramente está justificado”. De las Heras comentó que la mayoría de centros son públicos “aunque cada vez hay más centros privados y privados concertados”. Realmente la radioterapia guiada por imagen todavía en 2005 era escasa aunque aumentaba y lo sigue haciendo. Además, numerosos centros aplicaban la tecnología de IMRT. En el lado negativo de la balanza; la lista de espera había mejorado poco. Por último el ponente comentó que la EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) estableció a través de un estudio que “aumentando el presupuesto un 10% en investigación en radioterapia se aumentaría entre un 2% y un 4% el número de curaciones en cáncer. En España necesitamos acercarnos a esa media europea recomendada”, apuntó de las Heras para terminar.



Pedro A. Lazo-Zbikowski

Vacunas antitumorales

Uno de los grandes pilares en la lucha contra el cáncer es la prevención. Las vacunas representan uno de los retos de la investigación. El método seguido en los laboratorios que persiguen diseñar vacunas consiste en la obtención de mecanismos de activación del sistema inmune para que el cuerpo reconozca las células tumorales y las elimine. Pedro A. Lazo-Zbikowski presentó la situación actual de la investigación sobre vacunas antitumorales e hizo especial hincapié en las campañas de vacunación del cáncer de cuello de cérvix.

Un tercio de los casos de cáncer en el mundo son debidos al tabaco o a enfermedades infecciosas. Globalmente, el cáncer asociado a enfermedades infecciosas representa la cuarta parte de todos los casos de cáncer en países en vías de desarrollo, y menos de la décima parte en países desarrollados. Pedro Lazo-Zbikowski explicó que todos ellos son debidos a tres agentes infecciosos y que cada uno causa medio millón de casos nuevos anuales. En el caso del cáncer de estómago, la enfermedad es provocada por una determinada bacteria: *Helicobacter pylori*, y puede ser prevenido por tratamientos con antibióticos. “Los otros dos tumores representan un diez por ciento (un millón de casos) y son atribuidos por partes iguales a dos tipos de virus, el virus de la hepatitis B y el virus de papiloma humano (VPH)”.

En ambos tipos de tumores la mayoría de las neoplasias ocurren en países en vías de desarrollo y “llama la atención que el carcinoma hepático causado por el virus de la hepatitis B tiene una vacuna excelente desde hace más de veinte años, pero aún así hay medio millón de casos nuevos anuales”, enunció. Recientemente se han comercializado dos vacunas para tratar de prevenir el carcinoma de cuello uterino, asociado al virus de papiloma, que están recibiendo una gran atención mediática y política.

El investigador explicó que el virus de papiloma constituye una familia

Pedro Lazo-Zbikowski es licenciado en Medicina por la Universidad de Sevilla y obtuvo el doctorado en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Comenzó su trayectoria postdoctoral en la Universidad de Cambridge (Inglaterra). Durante cinco años fue profesor asistente de Oncología Médica en el Fox Chase Cancer Center de Filadelfia, EE.UU. Ha desarrollado su labor como investigador en el Instituto de Salud Carlos III. Actualmente es profesor de investigación del CSIC en el IBMCC y titular de una Cátedra UNESCO de Medicina Molecular.



con más de cien tipos de virus distintos y todos ellos causan alteraciones en el epitelio o las mucosas, que en la mayoría de los casos son benignas. “Unos cinco tipos, que tienen una incidencia baja comparado con los múltiples tipos benignos, que están realmente implicados en cáncer”. La lesión más frecuente asociada a estos tipos es una enfermedad de transmisión sexual de tipo benigno que regresa espontáneamente en más del 95 por ciento de los casos. Los tipos de VPH-6 y VPH-11 están asociados a esta patología benigna. Hay otros tipos, fundamentalmente el VPH 16 y VPH 18 que están asociados a cáncer de cuello uterino. La exposición a estos dos tipos representa un factor de riesgo muy alto, superior a cien, de desarrollar cáncer, “lo cual es llamativo teniendo en cuenta que el tabaco solo representa un riesgo de diez. Esto hace que estos tipos de virus, a pesar de su baja incidencia relativa, representen un importante problema de salud, dado el alto riesgo que conllevan”.

“La lesión mas frecuente asociada a estos virus es una enfermedad de transmisión sexual de tipo benigno, que regresa en más del 95% de los casos”

Los tipos malignos afectan fundamentalmente al epitelio de la zona de transición entre la vagina y el cérvix, localización donde se desarrollan los cánceres. Los tumores benignos tienen una localización más amplia en el aparato genital. “Todos los tipos de virus afectan por igual a hombres y mujeres, pero el cáncer se desarrolla principalmente en mujeres, y muy raramente en hombres. Esto indica que aunque la infección ocurre



en ambos, hay factores que permiten una evolución diferente según el sexo”, indicó el científico.

España es un país de baja incidencia de cáncer de cérvix, según la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), con una incidencia de 350.000 casos nuevos de lesiones benignas o de bajo grado, que prácticamente regresan todos, y solo 2.000 casos nuevos anuales de cáncer de cérvix (el 0,5% del total), aunque la mortalidad es inferior debido al diagnóstico precoz. “En los países desarrollados la proporción es ligeramente más alta, pero en cualquier caso, desde un punto de vista económico interesa eliminar las lesiones benignas, mientras que desde un punto de vista de salud pública lo verdaderamente relevante son los casos de cáncer”.

La infección por VPH ocurre al iniciarse la actividad sexual, y las lesiones benignas se concentran en personas entre 15 y 35 años, mientras que las malignas en general inciden en personas de más edad y se acumulan en el tiempo. “Esto sugiere que el comportamiento de los tipos virales y la respuesta del organismo son diferentes dependiendo de si son benignos o malignos”, apuntó.

Lazo-Zbikowski explicó como se han desarrollado hasta el momento dos vacunas anti-VPH. Ambas están dirigidas a las proteínas de la envuelta del virus (proteína L1) y por tanto lo que tratan es de prevenir la infección. Pero si ésta ocurre y prosigue al paso siguiente, la vacuna será ineficaz, pues los antígenos virales expresados en cáncer (proteínas E6 y E7) no están incluidos en las vacunas actuales. Una vacuna es tetravalente (tipos 6, 11, 16 y 18) es decir, también previene las lesiones benignas mayoritarias, “que es donde está el mercado, y aunque incluye los dos tipos malignos principales en países desarrollados, no se sabe que pasará a largo plazo que es cuando se manifestaría el cáncer.

Esta vacuna sí reduce las lesiones benignas, pero hasta dentro de veinte años no sabremos si reduce el cáncer. La otra vacuna solo incluye los tipos malignos (16 y 18). Ambas vacunas se toleran muy bien

y no han dado problemas de reacciones adversas, por lo que vacunarse no daña. Algo distinto sería si se consigue el efecto deseado”. Para que la vacunación sea realmente efectiva hay que aplicarla antes del inicio de las relaciones sexuales, por eso está indicada para niñas antes de la pubertad y se espera observar el efecto al menos en enfermedades de transmisión sexual benignas en un periodo corto, de entre cinco y diez años. Sin embargo si se han tenido relaciones sexuales, por razones no bien conocidas, estas vacunas no confieren protección, “por eso no están indicadas para mujeres sexualmente activas según la *American Cancer Society*”.

El profesor Lazo-Zbikowski avisó acerca de un posible peligro: que la vacuna tetravalente cree un nicho ecológico que quede libre “por eliminación de los tipos virales benignos (6 y 11) y podría ocurrir que, a

medio o largo plazo, éste sea ocupado por otros tipos de virus de papiloma, que son malignos y que actualmente son muy minoritarios. Los virus de papiloma son muy estables genéticamente, y es más probable un cambio en tipos dominantes, aunque tampoco se descarta totalmente que pudieran ocurrir variantes genéticas en el futuro”.

En esta situación, dos de las revistas médicas más importantes, y precisamente procedentes de Estados Unidos

e Inglaterra (los dos países originarios de las vacunas) *The New England Journal of Medicine* y *The Lancet*, han recomendado “que se vacune a las niñas, pero que se siga haciendo la citología en mujeres y que no se caiga en una falsa sensación de seguridad”. Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud recomienda taxativamente que estas vacunas se apliquen preferentemente en los países en vías de desarrollo, donde ocurren más del noventa por ciento de los casos nuevos de cáncer de cérvix y en los cuales “es bastante difícil implantar un programa de prevención tan exitoso como ha demostrado ser la citología”, expresó. Para ello estas revistas sugieren que parte del coste de la vacuna que se administra en países desarrollados, fundamentalmente para prevenir lesiones benignas, se utilice también para financiar su aplicación allí donde realmente es necesario.

“El proceder de los tipos virales y la respuesta del organismo son diferentes dependiendo de su benignidad o malignidad”





Qué es el cáncer

Quizás sea una de los términos clínicos más usados y uno de los que más asusta. Nadie quiere pronunciar la palabra cáncer cuando se trata de salud. Pero los números son concluyentes: se trata de la segunda causa de muerte en el mundo desarrollado. Sólo en la Unión Europea se diagnostican cada año unos dos millones de nuevos casos (de ellos 160.000 en España). Esta palabra se emplea para denominar a más de dos centenares de enfermedades que, desde un punto de vista molecular, tienen una base común: la mutación de una célula normal en otra que se comporta de forma muy peligrosa para el organismo. Esa célula rebelde tiende a reproducirse y a proliferar por el cuerpo de manera descontrolada.

El cáncer es una enfermedad genética, consecuencia de las alteraciones que presentan las células cancerosas en genes relacionados con el control del ciclo celular. A pesar de ese denominador común, cada una de estas enfermedades englobadas bajo el paraguas de la palabra cáncer tienen características muy diferentes en cuanto a la prevención, el origen, el desarrollo, su diagnóstico, el tratamiento y las posibilidades de curación. En la aparición del proceso canceroso influyen, de una manera definitiva, determinados factores; una predisposición genética a padecer algún tipo de cáncer (cáncer hereditario) la exposición a algún elemento ambiental capaz de producir una mu-

tación genética y determinadas infecciones. Pero el origen de estas mutaciones es, la mayor parte de las veces, consecuencia de la exposición a algún factor externo al propio organismo (físicos, químicos, dieta, consumo de tabaco y alcohol, contaminantes ambientales). En la identificación y control de estos factores ambientales reside la esperanza de la prevención de la mayoría de los tipos de cánceres. La concienciación de la población, la prevención primaria y la detección precoz de lesiones precursoras son armas disponibles para contener el aumento de la incidencia de los tumores malignos.

La tasa de curación está ya por encima del 50 por ciento, y al ritmo que avanza las investigaciones es posible que en unos años el cáncer pase a convertirse, de una enfermedad mortal, a una enfermedad curable (en el caso de que se detecte precozmente) o crónica. A pesar de ello, casi 100.000 personas mueren al año de cáncer en España, lo que supone una de cada cuatro defunciones.

No obstante, gracias a la incorporación de la población a las campañas de detección precoz, la mejora de las técnicas quirúrgicas o el hecho de que los tratamientos oncológicos sean cada vez más selectivos, menos tóxicos y más eficaces hay, según los investigadores, múltiples razones para el optimismo.



Una visión molecular

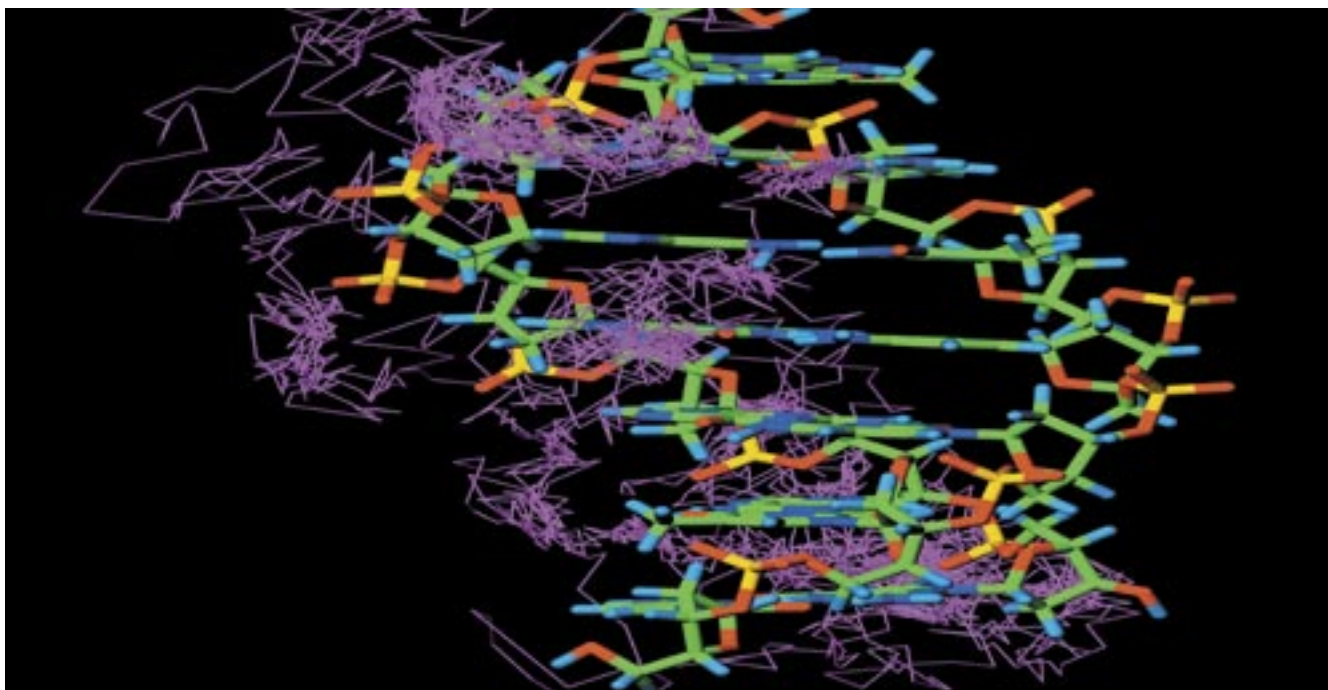
El surgimiento de la enfermedad es un proceso dilatado, que generalmente comienza con mutaciones genéticas en las células y continúa con el desarrollo de estas células con el transcurrir del tiempo. En teoría, el cuerpo produce células potencialmente cancerosas todo el tiempo, pero el sistema inmune las reconoce como células extrañas y las destruye.

El proceso cancerígeno es un fenómeno complejo que ha sido explicado de diferentes formas a lo largo de la evolución del conocimiento científico. Aspectos epidemiológicos, bioquímicos, genéticos y moleculares se combinan para dar respuesta a un problema que los investigadores ven como un proceso de “pasos múltiples”, donde las alteraciones de índole molecular, y en especial, las relacionadas con el ciclo celular, son esenciales para su comprensión. Todo este proceso lleva muchos años, de manera que, desde que se genera esa primera célula rebelde hasta que el cáncer se desarrolla lo bastante como para ser detectable o producir los primeros síntomas pueden pasar entre 10 y 20 años. Además, para que la evolución siga adelante, esa primera célula rebelde y sus primeros descendientes tienen que superar numerosas barreras que tratan de impedir su acción.

El origen de todo es una mutación genética en esa célula, pero este fenómeno se produce de manera continua en el organismo sin que se produzcan tumores. Para que exista riesgo, la mutación debe producirse en alguno

de los aproximadamente 500 genes implicados en los procesos tumorales. Dado que tenemos unos 30.000 genes y que sólo ocupan el 1 por 100 del total de bases que forman el ADN de la célula, cabe concluir que la mayor parte de las mutaciones, 4.999 de cada 5.000, no pueden iniciar el proceso cancerígeno. Además, la célula dispone de mecanismos de corrección que revierten la mutación, y si este sistema falla existe otro de autodiagnóstico que comprueba la disfunción y desencadena un proceso de suicidio celular denominado apoptosis. El 99,999 por 100 de las células afectadas por una mutación corrigen el error o se autodestruyen. Del restante 0,001 por 100, la mutación provoca que la célula empiece a producir alguna proteína anormal, que es detectada por el sistema inmune como tal, desencadenándose el proceso de destrucción de la célula. Si este mecanismo también falla se produce una hiperplasia, un crecimiento anormal de un foco celular, pero aún, normalmente, de carácter benigno. Pero para que este germen tumoral salga adelante es necesario que se produzca una vascularización de la zona, ya que necesita suficiente alimento para seguir creciendo. Si no lo consigue, el foco no crece y tiende a desaparecer espontáneamente.

Pero en algunas ocasiones, se superan estos obstáculos y las células rebeldes empiezan a crecer de forma mucho más rápida. No obstante, este tumor original no suele ser de difícil tratamiento y, si se detecta a tiempo, basta una cirugía precisa para extirparlo. El problema princi-





pal proviene de que el tumor va soltando, hoy se cree que desde su origen, células que se diseminan por el organismo. Ese es el origen de las metástasis, reproducciones del tumor original en otras partes del cuerpo, que suelen ser las que provocan más fallecimientos. Pero hacen falta también muchos pasos, mutaciones o fallos para que la metástasis se produzca. Primero, las células que se desprenden del foco original deben adquirir la capacidad para romper la membrana basal y poder pasar a los vasos sanguíneos y linfáticos. Allí encuentran unas condiciones de presión, rozamiento e impacto que suelen acabar con la mayor parte de ellas. Además, están más expuestas aún al sistema inmune, que las ataca en cuanto las reconoce como anormales.

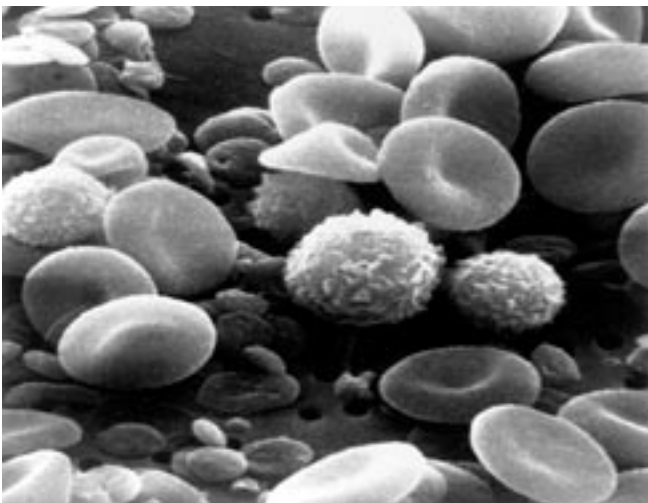
Tan solo 1 de cada 10.000 es capaz de sobrevivir al proceso, y aún debe adquirir más cualidades para cumplir su letal misión, como alcanzar capacidad para asentarse en otro tejido y desarrollarse a su costa, provocando la vascularización del tumor y retrayendo recursos del hospedante. Toda esta cadena de dificultades se sortea con suficiente frecuencia como para que cada año se produzcan unos 160.000 nuevos casos de cáncer en España. Las células tumorales acaban ganando la batalla por cantidad más que por calidad. Y es que a pesar del escaso porcentaje de supervivencia en cada uno de los pasos, la capacidad de proliferación salva este obstáculo a la larga.

El número de genes implicados en el proceso se estima que debe ser de unos 500, de los cuales actualmente se conocen entre 300 y 400, y pueden dividirse en dos grupos: uno está formado por los llamados oncogenes, de los que se conocen entre 200 y 250, que actúan mediante regulación positiva, es decir, que estimulan la proliferación celular. El otro grupo es el de los genes

supresores de tumores, y tienen un papel de regulación negativa, de control de la reproducción celular. Los primeros actúan como el acelerador y los segundos como el freno, y en el balance entre ambos se produce una proliferación celular normal. Si mutan los primeros es como si el acelerador se rompiera y no hubiera forma de pararlo. Si lo hacen los segundos es como quedarse sin frenos. El resultado puede parecer el mismo, pero en realidad esto da lugar a algunas diferencias.

Hay que tener en cuenta los conceptos de gen dominante y gen recesivo. El primero es aquél en el que basta que mute una sola de las dos copias de cada gen que poseemos para que se active. El recesivo es aquel que sólo se manifiesta si las dos copias tienen la mutación. Los oncogenes (los de aceleración) son dominantes, porque la mutación produce una ganancia de función, mientras que los supresores (los de freno) son recesivos, porque lo que hacen es perder una función, dejar de suprimir, pero el gen restante puede asumirla sin problema. Tal como descubrió Alfred Knudson en 1971, muchos tumores infantiles, especialmente el retinoblastoma que él estudió, se deben a mutaciones de genes supresores en los que una de las copias se hereda ya mutada de un progenitor, y la segunda muta durante el desarrollo embrionario. La enorme proliferación celular que se produce en esta etapa y la presencia del gen mutado heredado, influyen para que se produzca el cambio en la otra copia, por la inmadurez del organismo y la escasa implantación del mecanismo de corrección de errores. Ello explica que no cumplan con el periodo de desarrollo silente señalado (entre 10 y 20 años) a partir de la mutación en la célula tumoral inicial. Los tumores infantiles son también un ejemplo de transmisión hereditaria del cáncer, que es algo excepcional. El cáncer es una enfermedad genética pero salvo un 4 o 5 por 100 de los casos (incluidos los infantiles) no hereditaria, ya que no se debe a un defecto genético original sino adquirido. No obstante, existen genes heredados que muestran predisposición al desarrollo de algún tipo determinado de tumor, pero esa predisposición debe verse confirmada por la exposición a circunstancias o sustancias ambientales que lo desencadenen. Suelen ser genes que tienen que ver con los mecanismos de corrección de errores, ya que si funcionan mal se priva al organismo de la primera y más importante barrera para la proliferación de células tumorales.

(Elaborado con información y bajo supervisión de Eugenio Santos, director del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca, centro mixto CSIC-Universidad de Salamanca).





De la supervivencia a la curación

A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer, normalmente no se habla de su curación sino de supervivencia, un eufemismo destinado a no levantar falsas expectativas. La idea esencial es que la diseminación de células tumorales hace siempre posible su reaparición aunque el foco inicial haya sido extirpado. Así, la medida típica del grado de superación de la enfermedad ha sido la supervivencia a 5 y 10 años.

En realidad, en la mayor parte de los casos, estas tasas de supervivencia se aproximan a las de no reaparición del problema, por lo que podríamos hablar perfectamente de curación. De hecho, al contrario que en otras enfermedades crónicas, que mantienen síntomas visibles de forma regular o precisan de un tratamiento continuado, el cáncer, una vez superado y alcanzada determinada supervivencia no presenta sintomatología alguna ni precisa nuevas medidas terapéuticas, tan solo controles periódicos preventivos. En la actualidad se considera que están libres de la enfermedad, por haber superado los 5 años de supervivencia, el 55 por cien de las mujeres y el 45 por cien de los varones que la han padecido. Pero el valor indicativo de estas cifras depende del tipo de tumor. En la mayor parte de los casos, si se alcanza la supervivencia en buen estado a los 5 años es muy difícil que se produzca una recaída, mientras que hay otros, como el de mama, que es uno de los más frecuentes, en los que sigue habiendo un cierto riesgo de metástasis más allá de esos 5 años, e incluso se conocen

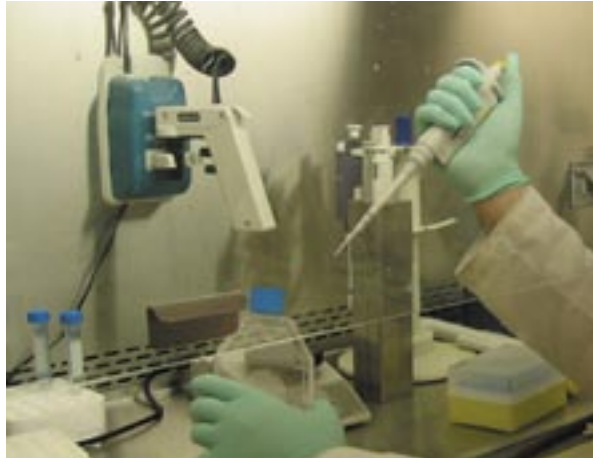
casos en los que se produjo más de 20 años después de la extirpación del tumor original. No obstante, la supervivencia a los 10 años equivale prácticamente (y salvo esos casos aislados concretos) a la curación efectiva.

La situación española está en línea con la de los países europeos más avanzados. Esto se deduce al menos de los resultados del estudio Eurocare (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients), realizado con 1.800.000 adultos y 25.000 niños enfermos de cáncer, de 22 países europeos. Hasta la fecha se han realizado tres fases, Eurocare-1, en 1995, Eurocare-2, en 1999, y Eurocare-3, en 2003 (accesible en www.eurocare.it). España ocupa, en este último informe, el cuarto lugar continental, tras Suecia, Austria y Francia. En este estudio se reflejan muy bien las diferencias existentes entre los diversos tipos de tumor. Así, en próstata la supervivencia a los 5 años es del 56 por 100 y en testículo del 93 por 100, cifras que contrastan con las del de pulmón, que es de apenas el 12 por 100. Sin embargo, ese porcentaje es prácticamente igual al de curación, ya que es muy difícil que reaparezca pasados esos 5 años.

Dadas las diferencias existentes según el tipo de tumor, resulta necesario referirse a los más frecuentes, que son, en menores de 65 años, los de mama en mujeres, pulmón en varones y colon y recto en ambos grupos, que suponen en torno al 75-80 por 100 del total. De acuerdo



con las estadísticas disponibles, la supervivencia a los 5 años del de mama es del 73 por 100, aunque probablemente se ha superado ya esa cifra y se esté próximo al 85 por 100. En pulmón, como se indicaba más arriba, está en el 12 por 100 y de ahí parece difícil pasar, mientras que en colon y recto supera el 80 por 100. En el caso del cáncer de mama, la consecución de estas cifras se ha debido tanto a la mejora de los mecanismos de detección precoz como a la mayor utilización de tratamientos quimioterapéuticos combinados.



De acuerdo con el concepto de cáncer sistémico (es decir, que desde el primer momento suelta células malignas al resto del organismo) que Fischer atribuyó al de mama a principios de los años 60, se empezaron a aplicar tratamientos tras la extirpación y así se logró reducir las micrometástasis en los ganglios. Se inició con ello un proceso que ha permitido pasar de una supervivencia a los 5 años del 25 por 100 a la cifra actual, de en torno al 80 por 100. Se ha dado un salto cualitativo, pero no ha sido por la aparición de una panacea sino que se ha producido pasito a pasito: los primeros fármacos bajaron un 25 por 100 el número de recaídas, los taxanos otro tanto del resto, la hormonoterapia un 40 o 50 por 100 de los que quedaban, y ahora se anuncia un nuevo fármaco que reducirá en un 50 por 100 los casos de pacientes con el gen R2 positivo. Pequeños pasos que han contribuido con porcentajes bajos pero que van a permitir curar la enfermedad en más del 90 por 100 de los casos. El enfoque de estos tratamientos ha sido luchar contra las células circulantes, que son las que provocan la metástasis.

Ya Hipócrates decía que el cáncer era una enfermedad sistémica y un papiro egipcio dice que cuando el cirujano ve que el tumor llega a la axila no debe extirparlo porque no hay curación. Ya sabían pues que el cáncer de mama se iba a la axila y que entonces no tenía remedio. Los tumores pues, tienen una proliferación clonal de las células y se producen en ellas una serie de mutaciones genéticas. Cuando el tumor tiene un milímetro cúbico, tiene un millón de células y cuando mide un centímetro cúbico tiene 1.000 millones de células. Normalmente,

algunas de ellas adquieren capacidad para desprenderse del tejido y romper la membrana basal para pasar a los vasos linfáticos y sanguíneos y llegar a cualquier parte del organismo. Muchas de ellas morirán porque serán atacadas por el sistema inmune o, sobre todo, porque no soportarán las condiciones del entorno, la presión, el roce, etc. Se calcula que sólo 1 de cada 10.000 logra sobrevivir, pero algunas lo consiguen, pero aún les queda conseguir algunas mutaciones más para poder adquirir capacidad para invadir otro territorio y anclarse en algún punto. Pese a todas las dificultades, basta una sola célula para que se produzca la metástasis. El tiempo en el que se puede producir es variable. Y en el caso del de mama, las recaídas conocen tres picos, uno en torno a los 3-4 años desde la aparición o diagnóstico del tumor original, otro hacia los 5 y un tercero hacia los 6-7 años.

Otra característica de las metástasis es que cada tipo de tumor tiene preferencia o tropismo por ir a un territorio determinado, los que le resultan más sencillos de conseguir el anclaje necesario. Por ejemplo, el de ovario solo invade la cavidad peritoneal, pero el de mama, en cambio, tiene apetencia por todo, ya que utiliza tanto la vía sanguínea como la linfática, y un tumor de un centímetro cúbico suelta células por millones. Aunque no podamos verlo, su capacidad para producir metástasis está ya en marcha. Y es lo que se denomina micrometástasis, porque no se ven pero se sabe que están ahí. Y por eso, el iniciar el tratamiento quimioterapéutico nada más extirpar el tumor ha conseguido ese cambio tan espectacular en la disminución de las metástasis de cáncer de mama. A veces, los tratamientos permiten prolongar la vida durante periodos tan extensos que se podría pensar que la supervivencia implica la curación, pero en realidad no se ha conseguido sino ralentizar el proceso. Los especialistas saben distinguir bien estos casos, y aunque el diagnóstico sea fatal, al menos se consigue alargar la existencia y hacerlo con una aceptable calidad de vida.

(Elaborado con información de Juan Jesús Cruz, investigador del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca).



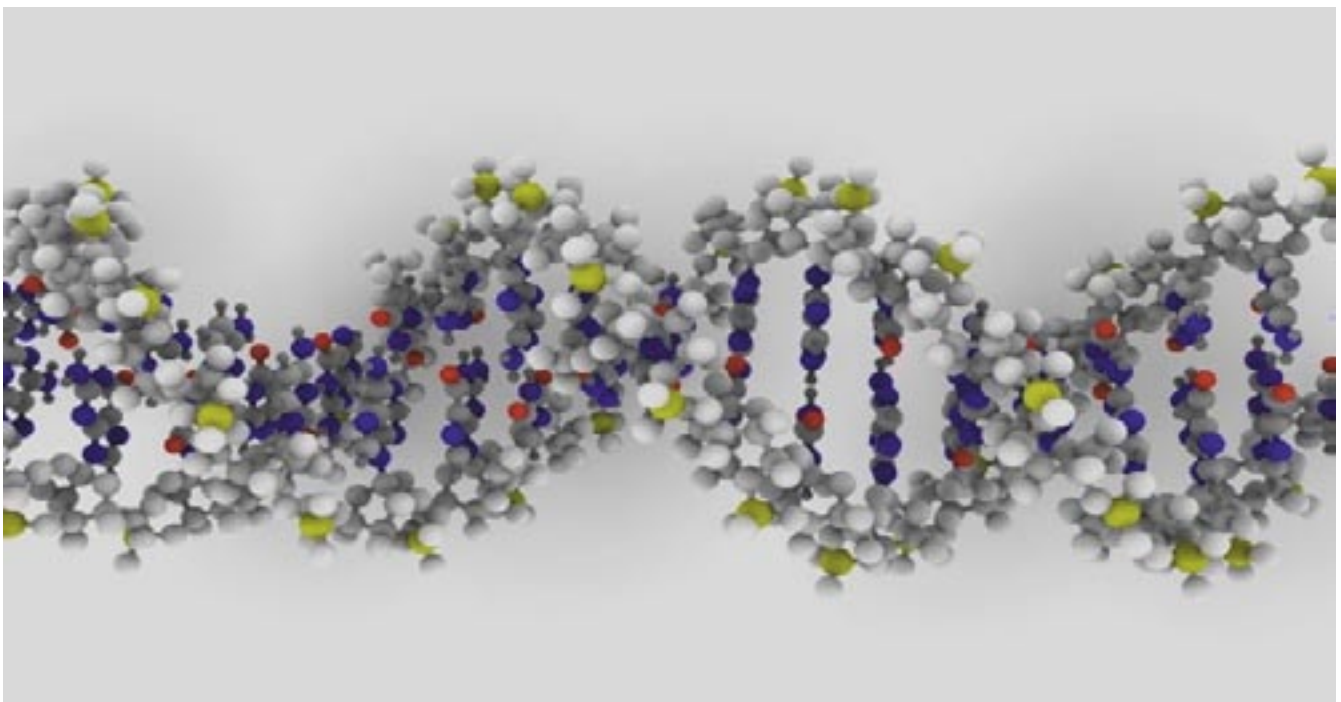
Genética y ambiente

El cáncer es una moneda con dos caras: la genética y el ambiente, ambas necesarias para su desarrollo. En su origen se encuentra siempre una mutación de determinados genes, pero en este proceso también se precisa casi siempre una circunstancia ambiental. Puede decirse que en la mayoría de los cánceres hay una causa genética y en el 100 por 100 también una causa ambiental. El ambiente influye en el ADN induciendo cambios en su secuencia química; es decir, determinados agentes ambientales modifican la estructura química del ADN. Cuando esos cambios en el ADN tienen lugar en secuencias donde hay genes, el ambiente está produciendo mutaciones en los genes. Entre estos agentes ambientales, capaces de modificar la estructura química del ADN, se encuentran diferentes tipos de radiación ionizante, como por ejemplo los rayos ultravioleta, y sustancias químicas, como muchas de las que contiene el tabaco.

Las mutaciones no tienen transición, se producen de golpe, son un proceso químico claro. Los cánceres están originados por la confluencia de ambos factores, y los distintos tipos de cáncer dependen de la ubicación y función de las células afectadas por la mutación. Por ello, el estudio del cáncer requiere un esfuerzo multidisciplinar, dada la complejidad de este conjunto de enfermedades. Una de estas disciplinas es la genética, cuyo objeto es el estudio de los genes desde diferentes perspectivas, que van desde los modelos más elementales a los más complejos. Los estudios genéticos están favoreciendo nuevos

mecanismos de diagnóstico y tratamiento de todos los tipos de cáncer. Los genes son secuencias de ADN, ácido desoxirribonucleico, que contienen información para producir proteínas mediante el proceso denominado traducción. Pero los genes no son sinónimo de ADN, ya que éste está formado por 3.000 millones de pares de bases o nucleótidos, de los cuales solo un 10 por 100 contiene información de genes. Utilizando la metáfora de un traductor literario de inglés a español, si tuviera que traducir un libro con pasajes en japonés, se saltaría éstos párrafos. En genética, el equivalente a los textos en inglés, traducibles, se denominan exones, y las partes en japonés, intrones.

Cuando hablamos de genes hablamos por tanto de intrones, exones y unas pequeñas secuencias que inician y cierran cada gen. El resto del ADN, ese mayoritario 90 por 100, ha sido denominado durante mucho tiempo ADN-basura, pero en la actualidad este término ha entrado en desuso, porque hoy se sabe que estas regiones que no tienen genes tienen dos funciones con gran trascendencia para el organismo. Por una parte interviene en la configuración tridimensional del ADN, de manera que permite o dificulta el acceso a la información contenida en los genes. Para comprender esta función supongamos nuevamente que tenemos una estantería y que, por aprovechar bien el espacio, hemos colocado los libros dentro de cada balda en dos filas. Los libros colocados en la fila exterior estarán más a mano que los situados en la fila posterior, y son los primeros que se leen. Esta parte





del ADN es la encargada de colocar los libros en una fila u otra, es decir, regula la accesibilidad. Por otra, parece tener un papel esencial en evitar ciertas enfermedades, como el cáncer. Desde que nacemos hasta que morimos nuestro ADN sufre mutaciones, cambios. Sólo cuando las mutaciones se producen en determinados genes se desarrolla el cáncer. Que el 90 por 100 de nuestro ADN no tenga información, sirve para que la mayor parte de las mutaciones no tengan repercusiones, son como blancos ficticios para las mutaciones. Por tanto, esta porción de ADN nos protege de las enfermedades con origen genético. Además, representa una ventaja evolutiva, ya que cuando las mutaciones no se acumulan en zonas codificantes, la evolución va más lenta. Es de suponer, que las especies más evolucionadas son aquellas que acumulan un porcentaje mayor de este tipo de ADN. Algunos genes tienen funciones específicas y otros comparten funciones. Casi todas las vías funcionales de un organismo suelen ser redundantes, porque hay más de una proteína implicada en la misma función. Habitualmente, excepto algunos genes que son específicos, la mayor parte de ellos tienen otros genes que producen otras proteínas que protegen la estabilidad de la vía en la que actúan. Gracias a estos sistemas redundantes, podemos alterar unos sistemas sin tener ninguna enfermedad.

A pesar de esta protección, a veces las alteraciones sí acaban produciendo enfermedades como el cáncer. Un protooncogén es un gen normal que cuando se altera (muta) da lugar a un oncogén. Los oncogenes se caracterizan porque cuando mutan cambian su función, este trastorno altera la proliferación y diferenciación de las células y así el cáncer inicia su proceso. No existen los oncogenes sin los protooncogenes, excepto el que se produce como efecto de las traslocaciones cromosómicas. Con las traslocaciones se produce un intercambio de material entre los genes y se crea un gen nuevo. Este gen nuevo no existe en la naturaleza, sino únicamente en la célula tumoral en que se ha producido la translocación. En este caso estaríamos ante un oncogén que no tendría protooncogén. Además de los oncogenes hay genes supresores de tumores. A diferencia de los oncogenes (que experimentan un aumento de función), los genes supresores de tumores tienen que dejar

de funcionar (pérdida de función) para que produzcan cáncer. Así, como cada gen tiene dos copias, una heredada de nuestro padre y otra heredada de nuestra madre, basta que se altere una de las dos copias de un oncogén para que se produzca un tumor (por lo que se denominan genes dominantes), mientras que se tienen que alterar las dos copias de los genes supresores de tumores para que se pueda generar un tumor (son genes recesivos).

Cuando una célula sufre este tipo de daños la mejor alternativa actual es proceder a su eliminación. Para determinar qué agentes son cancerígenos se realizan estudios epidemiológicos entre la población general que demuestren que los candidatos mantienen cierta relación estadísticamente significativa, con la aparición de mutaciones capaces de producir cáncer. Además, es preciso determinar cómo se produce ese efecto. Para ello, mediante los estudios de laboratorio, *in vitro*, se demuestra que si se pone el ADN en presencia de ese determinado agente ambiental, éste provoca una reacción química que produce cambios en el ADN. Con este método la sospecha que asocia un agente ambiental con el desarrollo del cáncer se transforma en certeza. De esta forma, se ha podido demostrar que, por ejemplo, ciertas sustancias químicas (como las del tabaco), las radiaciones (como los rayos ultravioleta y los rayos X), determinadas bacterias (como la *Helicobacter pylori*) y virus (como el del Papiloma) producen cáncer.

Hasta el momento, el abordaje del cáncer ha sido diagnóstico y terapéutico. Hoy en día, hay que empezar a hacer abordajes preventivos. Por consiguiente, se deben evitar los factores ambientales cancerígenos. En definitiva, será esencial educar a la población para que no fume y tenga una dieta equilibrada, evitar que las empresas emitan sustancias contaminantes y potenciar el desarrollo de mecanismos de prevención de riesgos laborales para

evitar el contacto con carcinógenos. Si modificamos el medio ambiente, evitaremos el desarrollo del cáncer.

(Elaborado con información y bajo supervisión de Rogelio González Sarmiento, investigador del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca).





Factores de riesgo y prevención primaria

Aun reconociendo el papel que desempeña la predisposición genética, nadie duda de la relevancia de los factores de riesgo en la aparición del cáncer. Conocer estos factores y establecer mecanismos para evitarlos, limitar la exposición o reducir su incidencia, es un elemento clave de prevención primaria de la enfermedad. El Código Europeo Contra el Cáncer (CECC) recoge la evidencia sobre los factores de riesgo más prevalentes o de mayor interés para la prevención de tumores malignos. Aprobado en 1988, el CECC fue revisado en 1994 y en junio de 2003 se realizó la tercera versión, vigente en la actualidad. En él se contemplan las principales medidas de prevención primaria, que se sintetizan en el mensaje siguiente: muchos aspectos de la salud pueden ser mejorados y muchas muertes provocadas por el cáncer prevenidas si se adoptan estilos de vida saludables. Las recomendaciones más importantes de dicho código se refieren a los siguientes aspectos:

Tabaco

Factor causal de mayor trascendencia operativa en la epidemiología y potencial prevención del cáncer. Entre las cerca de 5.000 sustancias aisladas en los productos del tabaco, figuran alrededor de 40 agentes carcinógenos (como benzopirenos, monóxido de carbono, amoníaco y formaldehídos). Alrededor del 30 por 100 de todos los casos de cáncer que se diagnostican en los países desarrollados están rela-

cionados con la exposición al tabaco. En España, al menos 20.000 muertes anuales por cáncer ocurridas se atribuyen a este factor. Además, el tabaco provoca también otras enfermedades de gran trascendencia, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el infarto de miocardio. De los numerosos estudios llevados a cabo, se sabe que entre el 87 y el 91 por 100 de los cánceres de pulmón en los hombres y entre el 57 y el 86 por 100 en las mujeres, son atribuibles al tabaquismo. Otras neoplasias malignas como las de esófago, laringe, cavidad oral, riñón, vejiga, estómago y cuello uterino, también están relacionadas con este hábito. Pero el humo del tabaco no perjudica sólo a los fumadores. La revisión sistemática realizada por los expertos de la OMS concluyó que los fumadores pasivos presentan un 30 por 100 de incremento de riesgo de cáncer de pulmón respecto a los no expuestos al humo del tabaco. El tabaco es un factor sensible a la intervención preventiva con los instrumentos y actividades conocidas. Es decir, el abandono de este hábito reduce rápidamente el riesgo de contraer cáncer, por lo que merece la pena promover la idea del beneficio para la salud de dejar de fumar. Pese a la paulatina reducción de la prevalencia de tabaquismo en nuestro entorno, en España aún fuma el 35 por 100 de las personas mayores de 16 años, siendo, junto a Grecia, uno de los países de la Unión Europea con mayor consumo, y éste aumenta aún entre las mujeres.



Dieta

Uno de los más importantes factores relacionados con la aparición del cáncer es la dieta. La modificación de ciertos hábitos dietéticos podría llegar a disminuir en alrededor de un 35 por 100 en la aparición de neoplasias malignas. Así, la ingesta elevada de grasas puede conducir a un aumento del riesgo de cáncer colorrectal y de próstata. Más controvertida es la relación con el cáncer de mama. De forma paralela se ha sugerido un efecto diferente de los subtipos de ingesta lipídica; así la grasa saturada (generalmente de origen animal) está involucrada en las hipótesis de mayor riesgo y existen estudios que orientan hacia un efecto más beneficioso de las grasas monoinsaturadas (aceite de oliva). Existen otros factores dietéticos conocidos por su efecto protector, como son el consumo de alimentos ricos en fibra y agentes antioxidantes (vitaminas y oligoelementos), contenidos fundamentalmente en las frutas y verduras. El CECC sugiere: «Coma una variedad de verduras y frutas todos los días: se recomienda comer al menos cinco porciones diariamente. Limite la ingesta de comidas que contienen grasas de origen animal».

Alcohol

Se ha podido corroborar en distintos estudios que el consumo excesivo de alcohol incrementa la incidencia de neoplasias en la cavidad oral, faringe, hígado, colon y mama. La prevención del consumo excesivo de alcohol puede contribuir a reducir la mortalidad por cáncer aproximadamente entre un 3 y 4 por 100. El CECC dice: «Si usted bebe alcohol, ya sea cerveza, vino o bebidas espirituosas, modere su consumo: máximo de dos bebidas o copas por día si usted es varón o una bebida por día si es mujer».

Obesidad y actividad física

La obesidad, definida por el Índice de Masa Corporal (peso dividido entre altura en metros al cuadrado) como igual o superior a 30, es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad prevenible. Es un factor de riesgo de gran trascendencia para numerosas enfermedades crónicas, entre ellas el cáncer, además de aumentar el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares. En los países de Europa Occidental, el sobrepeso y la obesidad explican aproximadamente el 11 por 100 del total de casos de cáncer de colon, el 9 por 100 de los de mama, el 39 por 100 de los de endometrio uterino, el 37 por 100 de los de esófago, el 25 por 100 de los de riñón y el 24 por 100 de los de vesícula biliar. Por otra parte,

hay evidencias que indican que el ejercicio físico llevado a cabo de forma regular contribuye a reducir el riesgo de cáncer de colon, mama, endometrio y próstata.

Exposición ocupacional y ambiental

Algunos agentes y circunstancias carcinógenas están presentes en el medio laboral y son responsables de una proporción significativa de incidencia de algunos tipos de cáncer en ambientes profesionales concretos. Estos casos podrían evitarse incorporando al desarrollo normativo todos los conocimientos que se van produciendo en este campo (la Agencia Internacional contra el Cáncer, IARC, actualiza periódicamente su listado de sustancias potencialmente carcinogénicas), y cumpliendo a rajatabla las normas de prevención de riesgos laborales por parte de empresarios, trabajadores y servicios de prevención. Desde el punto de vista ambiental, también deben considerarse prioritarias las medidas legislativas de control de emisión de gases, residuos industriales, niveles de contaminación atmosférica, radón, dioxinas, radiaciones ionizantes, etc. Hay que destacar los avances prácticos logrados en los últimos años por la transposición de las directivas de ámbito europeo.

Radiación solar

La exposición excesiva a las radiaciones ultravioleta ha sido establecida como un factor de riesgo del cáncer de piel, tanto melanoma como otros tumores cutáneos. El CECC sugiere evitar la exposición excesiva al sol, especialmente por parte de niños y adolescentes. Para individuos que tienen una tendencia a la quemaduras solares, deben tomarse adecuadas medidas de protección a lo largo de toda la vida.

Infecciones

Se calcula que el 18 por 100 (10 por 100 en la UE) de los cánceres están relacionados con infecciones previas, entre ellos el sarcoma de Kaposi, algunas leucemias, los linfomas de Hodgking y de Burkitt, los cánceres de cuello de útero, de nasofaringe, algunos de vejiga y el de hígado. Respecto a éste, existe una vacuna de eficacia demostrada frente a uno de sus principales agentes causales, el Virus de la Hepatitis B, por lo que el CECC recomienda de forma explícita vacunarse contra él. Recientemente se ha desarrollado otra frente al virus del papiloma humano (cáncer de cuello de útero), y se sigue investigando en el desarrollo de otras nuevas.

(Elaborado con información de José María Martín Moreno, catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Valencia).

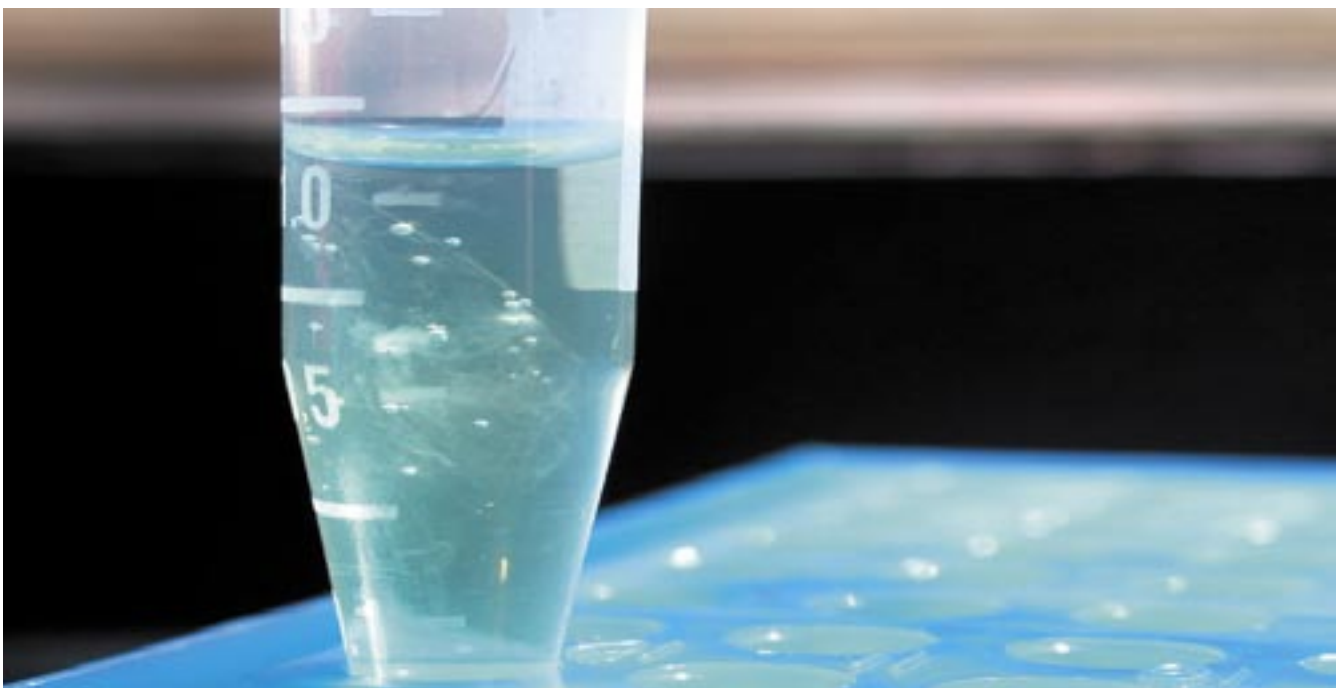


La detección precoz y su diagnóstico

Nadie cuestiona hoy en día que la clave para la curación en la amplia mayoría de los cánceres asienta en la detección precoz de la enfermedad. Por ello, la pregunta lógica que se plantea la población es: ¿por qué no se realizan pruebas periódicas a todas las personas sanas para poder detectar a tiempo esta enfermedad? Para contestarla intentaremos explicar algunos conceptos básicos sobre la detección precoz del cáncer.

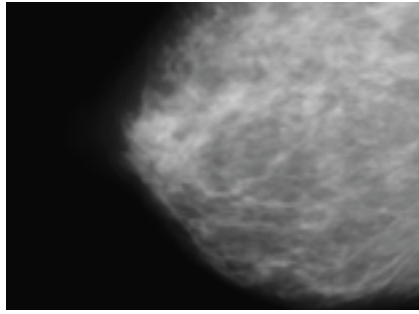
Dentro del campo de la prevención existen tres tipos diferentes: Prevención primaria (actuación que hacemos para evitar que aparezca un cáncer; por ejemplo, si quitamos una lesión benigna que sabemos que de no extirparlo iba a producir un tumor). Prevención secundaria (diagnóstico precoz del cáncer; cuando se detecta un cáncer de mama en una mamografía de screening). Prevención terciaria (actuación sobre pacientes oncológicos para evitar que tengan segundos tumores o evitar las secuelas, a medio y largo plazo, secundarias a los tratamientos recibidos). Hay que ser conscientes de que realizar revisiones periódicas no asegura que se detecten las enfermedades en estadios curables. Para saber qué pruebas debemos realizar, con qué frecuencia y a qué población, debemos conocer el desarrollo de la enfermedad desde que es una célula normal que empieza a cambiar hasta que se convierte en un tumor maligno. Por otro lado, debemos contemplar la eficiencia que las pruebas diagnósticas tienen a la hora de detectar lesiones

lo más precoces posibles; es decir, ¿con qué antelación me puede decir una prueba médica que existe una lesión orgánica que puede convertirse en un cáncer si no actuamos sobre ella? Estos dos aspectos son fundamentales para entender que actualmente no se pueden realizar estudios globales a la población que nos permitan detectar a tiempo esta enfermedad y actuar sobre ella. Por un lado no conocemos la biología molecular del cáncer lo suficientemente bien como para saber qué pasos va dando esa célula normal hasta convertirse en una célula cancerosa. Por otro, las pruebas diagnósticas no están exentas de falsos positivos y negativos y en algunos tumores no es posible detectar lesiones premalignas antes de que den síntomas. Sin embargo, los avances que se están produciendo en los últimos tiempos en el campo de la biología molecular y el diagnóstico precoz nos permitirán, en no mucho tiempo, poder detectar lesiones incipientes antes de que den problemas realmente graves. Estos problemas puramente científicos no son el único muro contra el que chocan la prevención y el diagnóstico precoz del cáncer. Si se quiere instaurar una determinada prueba de detección precoz o un determinado elemento preventivo en la población, debemos haber demostrado que: esa maniobra es reproducible, que impacta positivamente en la supervivencia, que no confiere trastornos mayores que el desarrollo de la propia enfermedad y que es sostenible por parte de la sociedad. Los tumores en los que, en la actualidad, está





aceptada la realización de pruebas de diagnóstico precoz en población asintomática son cáncer de mama y cáncer de cérvix (cuello uterino); en el resto de los tumores no está clara cual es la indicación de su realización en la población en general.



están permitiendo detectar lesiones incipientes antes de que den problemas serios. Sin embargo, aún habrá que esperar algún tiempo hasta que podamos incorporarlos a la lista de tumores en los que disponemos de pruebas eficientes para el diagnóstico precoz. De cara al futuro, existen varias líneas de trabajo complementarias que se están desarrollando de manera paralela:

Cáncer de mama: independiente-mente de las controversias suscitadas en los últimos años sobre si la mamografía periódica en mujeres sanas impacta en la supervivencia de aquellas a las que se les diagnostica un cáncer de mama o una lesión premaligna, está aceptado por la comunidad científica que la realización de esta prueba de manera periódica (anual) a partir de los 45- 50 años aumenta el número de casos diagnosticados en estadios precoces y disminuye la mortalidad. Existen dudas sobre si debemos iniciar las campañas a edades más precoces o si debemos aumentarlas por encima de los 70 años.

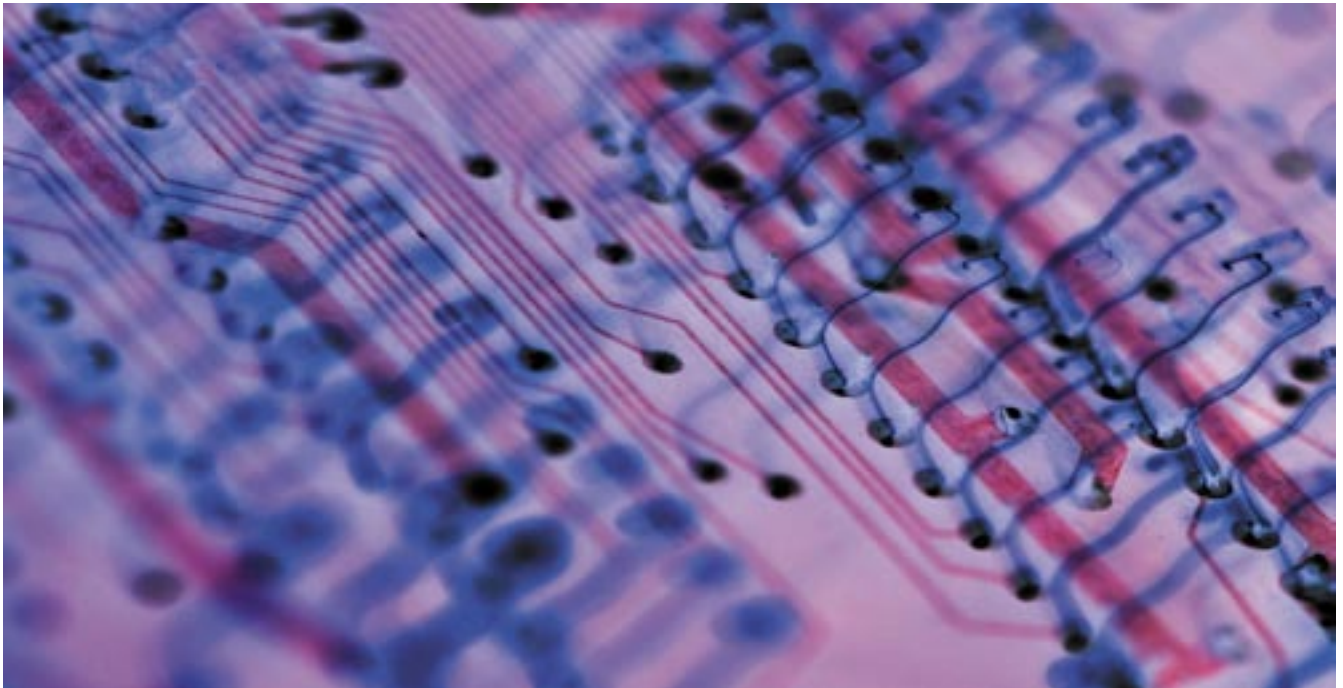
Cáncer de cérvix: este tipo de tumor, cuya etiopatogenia y evolución se conoce bien, es un ejemplo claro de éxito de una maniobra rápida, barata y reproducible, el test de Papanicolaou. Se trata de obtener unas cuantas células mediante un pequeño cepillo del cuello del útero (citología vaginal), teñirlas con un colorante y visualizarlas en el microscopio. Requiere poco tiempo y permite detectar lesiones incipientes en el cuello del útero que, manejadas correctamente, evitarán en un altísimo porcentaje, que esa mujer padezca un cáncer de cérvix. Esta prueba se realiza cada 1-3 años en mujeres jóvenes (se suele iniciar cuando la mujer empieza a mantener relaciones sexuales) y hasta pasada la menopausia. En otros cánceres (próstata, colon) existen técnicas que permiten detectar, de manera precoz, la aparición de lesiones que pueden acabar produciendo cáncer. Sin embargo, aún es muy controvertida la extensión de este tipo de pruebas en la población en general asintomática, dado que no sabemos si nuestra intervención va a cambiar la historia de la enfermedad (tacto rectal y PSA en la detección del cáncer de próstata) o si la rentabilidad para el paciente, al que detectamos la lesión, supera las molestias a la población sometida a la prueba (colonoscopia para detección precoz de pólipos o cáncer colorrectal). En otros casos, como el cáncer de pulmón o el de vejiga, en los que hasta ahora no existían mecanismos de detección precoz, se están desarrollando ya, gracias a la mejora en los conocimientos sobre biología tumoral, que

1. Detección de poblaciones de riesgo: es fundamental conocer por qué determinadas personas tienen mayor riesgo de padecer cáncer que otras y establecer así medidas más precoces y eficaces en ellas. Es el caso del cáncer hereditario y el consejo genético, que permite conocer qué personas y con qué porcentaje de riesgo van a desarrollar un cáncer por ser portadores de mutaciones germinales en genes de susceptibilidad al cáncer.

2. Mejora en el conocimiento de la biología molecular del cáncer: cuando sepamos cuáles son los pasos por los que deambula una célula normal hasta convertirse en un cáncer y cuál es el gatillo que se dispara para dar la orden de que se inicie ese proceso podremos plantear diagnósticos moleculares antes de que se desarrolle el cáncer o en estadios muy precoces.

3. Mejora de las técnicas diagnósticas: para detectar un tumor no podemos esperar a que mida 1 cm. Y si esas técnicas son caras, costosas en tiempo de realización y molestas para los pacientes, no se conseguirá que la gente se someta a ellas masivamente. Lo deseable serían técnicas de imagen que correlacionan lo anatómico con lo funcional (como la Tomografía por Emisión de Positrones o PET) asociadas a diagnósticos moleculares en fluidos de fácil obtención (sangre, orina, heces) que permitan visualizar cambios moleculares iniciales y detectar de manera más rápida y selectiva a las personas que están en alto riesgo. En conclusión, los avances que se están obteniendo en el conocimiento del cáncer y de las técnicas de diagnóstico están produciendo una auténtica revolución en el campo de la oncología de la cual esperamos recoger pronto los frutos y evitar que una parte de la población llegue a padecer esta enfermedad.

(Elaborado por Pedro Pérez Segura, oncólogo médico del Hospital Clínico San Carlos de Madrid).



Tratamientos: nuevas claves de la biología molecular

Gracias a las mejoras terapéuticas, en los últimos 15 o 20 años ha cambiado la historia natural del cáncer, en la mayoría de los tumores, aunque existen grandes diferencias entre los más de 250 tipos y se hace difícil hacer generalizaciones. En una amplia mayoría de los casos ha habido avances muy notables, en otros se han producido avances discretos y hay también algunos donde la situación continúa estancada. En torno al 50 por 100 de los pacientes con cáncer pueden hoy ser curados, entendiendo la curación como supervivencia por encima de los 5 o 10 años y libre de enfermedad, sin recaída. Esto se consigue con distintos abordajes terapéuticos, ya sean en solitario o mediante una integración de varios de ellos.

Tradicionalmente se considera que la cirugía debe ser la primera opción en la mayoría de los tumores (sobre todo sólidos, localizados y abordables con la tecnología apropiada), y luego la radioterapia. Cuando esos tumores no pueden ser abordados desde el punto de vista quirúrgico, porque han producido ya metástasis y hay células a distancia, la capacidad de la cirugía y la radioterapia es solo paliativa, ya que no consigue destruir las células tumorales diseminadas. Así que la llegada de lo que se conoce como tratamiento médico, o quimioterapia, ha abierto la posibilidad de añadir una nueva vía terapéutica para los pacientes que tienen metástasis o se espera que vayan a desarrollarla, ya que puede destruir o educar a las células aunque estén dispersas. Y con ello ha nacido un nuevo actor en el tratamiento del cáncer, que

es el oncólogo médico, que actúa utilizando quimioterapia, hormonoterapia, inmunoterapia o los mecanismos desarrollados para atacar las llamadas nuevas dianas terapéuticas, basadas en los conocimientos aportados por la biología molecular. Lo más importante de todo ello es la integración de tratamientos, ya que se está avanzando notablemente en este campo, y la secuencia ya no tiene por qué ser la clásica: cirugía, radioterapia y, cuando las cosas van mal, quimioterapia.

En algunos tumores se pone ya delante la quimioterapia, porque si no, tras la actuación quirúrgica habría que esperar un mes o mes y medio para iniciarla, perdiéndose un tiempo importante desde el punto de vista biológico. Lo importante es que todo ello se haga de acuerdo con protocolos y guías terapéuticas en cuyo diseño intervengan expertos de todos los campos implicados, siendo imprescindible una buena comunicación entre ellos. Aunque hay excepciones, todo tumor maligno, por definición, tiende a desarrollar metástasis.

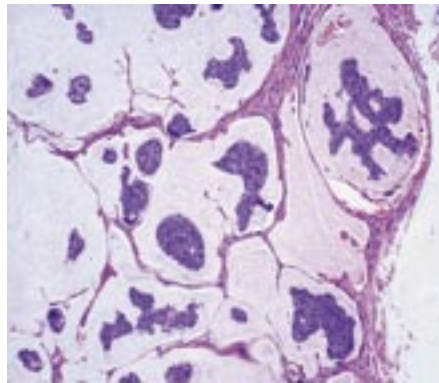
Hoy en día se consigue, con los tratamientos médicos disponibles, la curación de muchos de estos casos. Hay hasta 14 tumores diferentes en los que aunque haya metástasis en el hígado o en los pulmones, se puede conseguir la curación. Ejemplo de ello son tumores pediátricos, tumores germinales de la gente joven, tumores de la sangre, linfomas y leucemias, en donde un porcentaje elevado de pacientes se puede curar, dependiendo



del subtipo de enfermedad. Luego hay otro grupo de tumores, desgraciadamente los más frecuentes, en los que cuando la enfermedad está avanzada, las posibilidades de curación o supervivencia a largo plazo está más limitada y donde lo que se puede lograr es una mayor calidad de vida y un mayor plazo de supervivencia, pero no una curación. Luego hay un tercer grupo de pacientes, con tumores resistentes a todos los tratamientos existentes, donde lo que único que se puede conseguir es dar un buen tratamiento de soporte, pero nada más, ni siquiera el aumento de supervivencia.

Las posibilidades son bien distintas dependiendo del tipo de cáncer. El futuro inmediato de la mejora de los tratamientos se logrará por dos vías, que en muchos casos ya están bastante avanzadas: Por un lado, integrar todos los mecanismos disponibles: cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia..., estableciendo un plan terapéutico para cada paciente en el que intervengan los distintos especialistas y que no dependa por tanto de que quien lo vea primero sea un cirujano, un oncólogo médico o un radioterapeuta. Deben crearse, donde aún no los haya, «comités de tumores» para establecer un plan terapéutico global de la institución, con guías y protocolos. Y aplicar esas normas en un plan terapéutico personalizado para cada paciente. Esta simple medida debería dar en los próximos años los mejores resultados.

La segunda vía es el desarrollo de nuevas moléculas derivadas del conocimiento actual, de lo que ocurre en la célula tumoral, desde el punto de vista de la biología molecular. Se trata de fármacos dirigidos específicamente a estas nuevas dianas (oncogenes, genes supresores, angiogénesis, apoptosis...) pero constituyen todavía la primera generación y aún son pocos. Pero su importancia irá aumentando y se irán haciendo más potentes en el futuro. Además, estas nuevas moléculas no vienen a sustituir a las ya existentes sino a complementar y a integrarse, y de hecho esas nuevas dianas terapéuticas son sinérgicas con los tratamientos disponibles. El tratamiento del cáncer se va haciendo cada vez más complejo, lo que significa que los hospitales deberán tener dotaciones específicas de expertos en cada materia y personal muy cualificado para administrarlos.



Es muy diferente a lo que ocurrió con las enfermedades infecciosas, que empezaron a curarse inmediatamente cuando aparecieron los antibióticos. El abordaje del cáncer es muy complejo, y los tratamientos generan efectos secundarios importantes, porque no atacan sólo a la célula tumoral sino que arrasan con todo. La discriminación es por tanto uno de los retos del futuro. Y otro es llegar al tratamiento individualizado. Actualmente, a cada paciente se le hace un tratamiento específico, pero las herramientas disponibles son aún muy groseras. Se dispone de datos clínicos (síntomas y estado general), los que aportan el anatomopatólogo y el cirujano, y de vez en cuando, el de sobreexpresión de un oncogén determinado, pero no del perfil genético del paciente. Con eso se fabrica una especie de traje a la medida pero con muchas carencias. En el futuro, la oncofarmacoge-

nómica permitirá diseñar la mejor combinación del tratamiento para cada paciente, con mayor efectividad y menos efectos secundarios. De momento, empiezan a aparecer nuevas moléculas, diferentes a los quimioterapéuticos tradicionales, que son citotóxicos, es decir, que destruyen la célula tumoral y también la normal, y son fármacos que se descubrieron de forma empírica, probando sustancias del mundo

vegetal o marino para ver si tienen eficacia y que luego se definen químicamente.

Y que además generan resistencia, favoreciendo que se produzca un fenotipo cada vez más agresivo, por lo que dejan de ser activos al cabo de un tiempo en el paciente. Previsiblemente, con los datos disponibles ahora, se podrá llegar a esta fase, de tratamiento individualizado y de predominio de fármacos específicos contra las nuevas dianas terapéuticas, en unos 15 años, pero el grado de incertidumbre es todavía muy alto y quizás se retrase hasta varios decenios, porque aun cuando se llegue a determinar cuál es la diana más adecuada para un determinado tumor, se tardará al menos 10 años en desarrollar el fármaco adecuado, y cuando se consiga, quizás no permita hacer un tratamiento individualizado. Pero lo más interesante es que el camino a realizar está ya diseñado.

(Elaborado con información y bajo supervisión de Eduardo Díaz-Rubio García, jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico de Madrid).



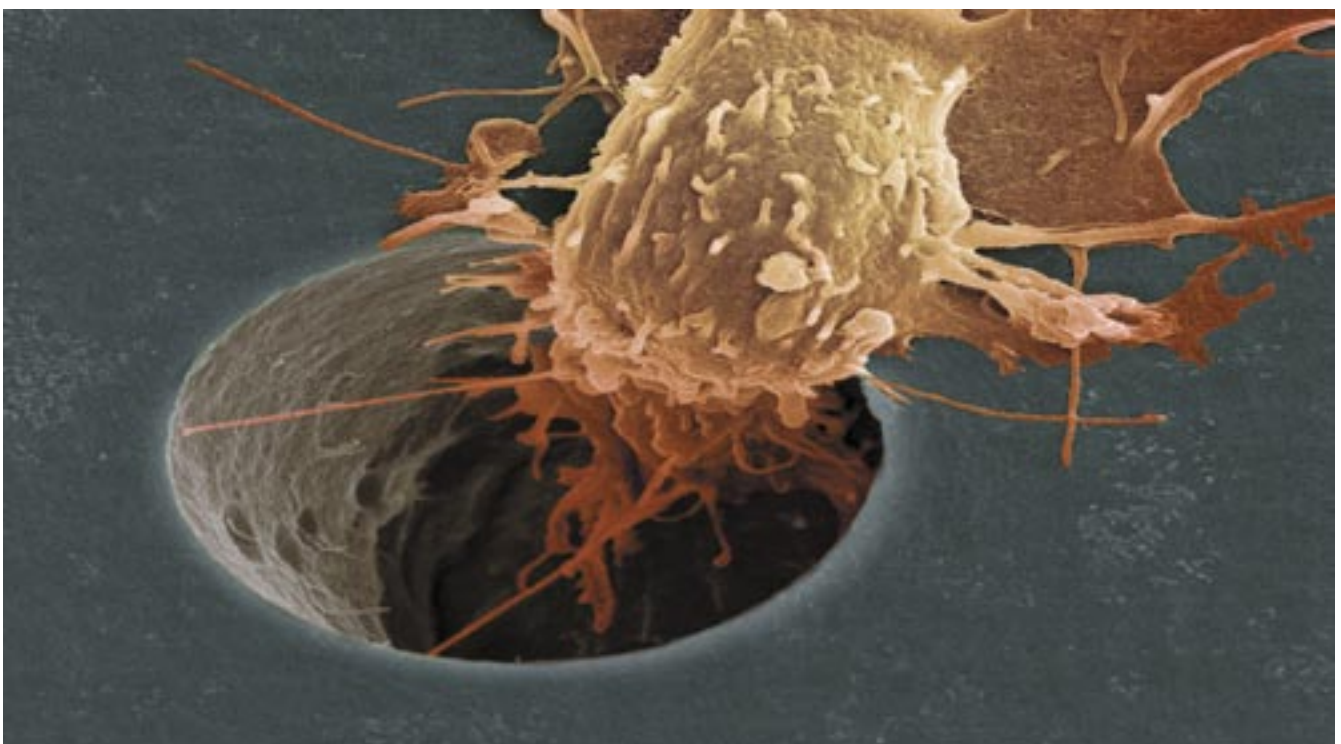
Las claves del ciclo celular

Nuestro organismo está formado por unos diez billones de células de más de 200 tipos diferentes. Todas ellas proceden del óvulo fecundado que inicia el camino de formación de un individuo, mediante el proceso de reproducción celular, por el que una célula se convierte en dos células idénticas a ella y entre sí. Este proceso es, obviamente, esencial para el desarrollo del organismo, pero también sigue siéndolo durante toda su existencia, ya que la mayor parte de las células siguen dividiéndose durante toda la vida (salvo excepciones, como las neuronas) con una velocidad que varía enormemente (desde unas horas hasta varios años) según el tipo de célula.

Pero no todas las células se dividen. El proceso de reproducción no se activa en determinadas células especializadas que deben realizar otros cometidos, según el tejido u órgano al que pertenezcan. Por eso, con frecuencia, tras la división celular, una de las células hija se vuelve a reproducir mientras que la otra sale del ciclo para trabajar. Se denomina ciclo celular al proceso de reproducción de las células, cuya implicación en el desarrollo del cáncer resulta evidente y esencial, ya que el conjunto de enfermedades englobadas bajo este nombre tienen en común que se producen por alteraciones de la división celular. Como proceso natural y necesario, la división celular se produce

habitualmente con extremada fidelidad, de manera que aunque en ocasiones se producen errores, lo habitual es que las células hija sean realmente idénticas a su progenitora. No obstante, como cada día se realizan millones de reproducciones celulares, aunque el porcentaje de errores sea pequeño puede llegar a ser significativo, produciéndose mutaciones que en ocasiones provocan la proliferación celular descontrolada que caracteriza al cáncer.

Estas mutaciones pueden ocurrir en cualquiera de las fases del ciclo celular, y en cada una de ellas existen mecanismos para que puedan ser detectadas automáticamente. Para ello, la célula dispone de mecanismos moleculares (denominados *checkpoint* por los especialistas), que realizan un control de calidad de los procesos del ciclo, superpuestos a los mecanismos propios de la división. Cuando este sistema de vigilancia detecta que ha habido un daño, que el DNA se ha roto, transmite una señal a través de una serie de proteínas, que bloquean la división celular e inician el proceso de reparación del ADN para impedir que ese daño se transfiera a la célula hija. Y si el daño es muy fuerte o no se puede corregir, se pone en marcha la segunda opción: disparar la señal para que la célula se autoelimine mediante el mecanismo denominado apoptosis. El ciclo consta esencialmente de varias fases. Todo empieza





con la célula en fase G-0, de reposo, en el que la célula respira y realiza otras funciones. Cuando estando en esta fase la célula recibe un estímulo, normalmente un factor de crecimiento que se adhiere al receptor adecuado de la membrana externa de la célula, inicia el ciclo reproductivo pasando a la fase G-1, de crecimiento y síntesis de ARN y de proteínas. Luego se inicia la primera fase crítica, denominada S, en la que se produce la duplicación del ADN. Después se entra en la fase G-2, en la que la célula sigue creciendo. Por último, se produce la mitosis, o separación del ADN en dos copias idénticas y acaba en la citocinesis que es propiamente la división celular en dos.

La duración de todo el proceso varía dependiendo del tipo de célula de que se trate. En general, es de unas 24 horas, pero la mayor parte de ese tiempo corresponde a las interfases (G1 y G2). De las fases esenciales, la S dura entre una y dos horas, y la mitosis en torno a 30 minutos. Durante el resto del tiempo la célula se dedica a crecer y a ir comprobando, mediante el sistema de sensores de errores descrito, que todo va bien. Durante la fase S cada cromosoma genera una copia idéntica de sí mismo. Los dos filamentos, el original y la copia (llamados cromátidas), aparecen unidos. La imagen que conocemos de los cromosomas, como estructuras muy apretadas con forma de X, apenas se produce, de forma natural, durante un corto momento al inicio de la mitosis. Esta imagen se suele obtener mediante el tratamiento de la célula con un agente inhibidor de la mitosis, como la colchicina, lo que hace que el ADN se empiece a condensar progresivamente, hasta llegar a una hipercondensación. Es entonces cuando los cromosomas adquieren la forma que habitualmente muestran en las imágenes microscópicas del cariotipo.

Esta condensación, a menor escala, es la que se produce durante la mitosis, permitiendo que los cromosomas reduzcan su tamaño y no se enreden unos con otros durante la división. En ese momento, cada cromátida se separa de su copia y se alejan hasta formar dos grupos de cromosomas diferenciados, dos juegos idénticos de información genética que equiparan a las dos células resultantes del proceso. La mitosis consta a su vez de seis pasos: la profase, la prometáfase, la metafase, la anafase, la telofase y la citocinesis. En la primera de estas etapas es cuando la cromatina empieza a condensarse y los cromosomas adquieren su forma estructurada, iniciándose además la formación

del huso mitótico que llevará a la separación de cada juego de cromosomas. La última, como su nombre indica, es cuando se produce la división definitiva de la célula. Luego, cada célula vuelve a la situación de G-0, pudiendo entrar nuevamente en el ciclo si algún factor externo la estimula a ello, o bien integrarse en el tejido para realizar la labor que su especialización determine (estimuladas habitualmente también por señales químicas de su entorno). Las claves que llevan a unas células a seguir dividiéndose o que no hagan son todavía poco conocidas. En principio, las muy especializadas no vuelven a dividirse, pero hay excepciones, como los fibroblastos o las del sistema inmune.

Es de suponer que en las células especializadas que salen del ciclo, la cromatina (el material del núcleo, formado por el ADN y las proteínas que lo rodean, que son las encargadas de activar o no los genes) sufre cambios que hacen que los genes implicados en la división no se vuelvan a expresar. Probablemente ello se produce tanto por señales internas de la propia célula como por señales externas.

En cualquier momento del ciclo celular se pueden producir mutaciones, y en cada caso el sistema de corrección se encargará de anularlas o de inducir la apoptosis. Sin embargo, la acumulación de mutaciones puede dar al traste con este mecanismo de seguridad y es entonces cuando se inicia el proceso de formación de un tumor. Uno de los genes (a través de su correspondiente proteína) más frecuentemente mutado en el desarrollo de tumores tiene que ver con este proceso. Se trata de p53 implicado en la detección de errores y el bloqueo del ciclo celular para proceder a la reparación y, en caso de que no se puedan corregir, inducir la apoptosis. Su papel es crucial, y una mutación en este gen lleva a que el sistema de seguridad no funcione: el sistema de corrección no se corrige a sí mismo.

Basta una célula que se salte el reglamento y consiga impedir que el sistema de control funcione correctamente para iniciar el proceso tumoral. La célula alterada no muere y repite una y otra vez el ciclo, dividiéndose sin cesar. Y todas las células descendientes de ella llevarán las mutaciones que han alterado el mecanismo de control.

(Elaborado con información y bajo supervisión de Sergio Moreno, investigador del Centro de Investigación del Cáncer de Salamanca).



Bancos de tumores

Un biobanco es un establecimiento que acoge una colección de muestras biológicas organizada como una unidad técnica, con criterios de calidad, orden y destinado a fines diagnósticos, terapéuticos o de investigación biomédica. Los biobancos no son un objetivo en sí mismos sino una herramienta para la investigación cooperativa. Su principal razón de ser es mejorar la comprensión de los mecanismos de origen de enfermedades así como ahondar en el conocimiento de la prevención, el diagnóstico, la predicción y el tratamiento de enfermedades específicas y disminuir el tiempo de diagnóstico. Otros objetivos importantes son el desarrollo de nuevos fármacos y aumentar la eficacia de su uso clínico.

Los bancos de tumores son un tipo específico de biobanco. Es un lugar donde se reciben, procesan y almacenan muestras biológicas de tumores sólidos y de neoplasias hematológicas, en momentos diferentes de la evolución de la enfermedad (diagnóstico, remisión y recidivas, tumor primitivo y/o metástasis) y en diversos formatos para su posterior utilización en investigación o en clínica. Contiene diversos tipos de muestra, con varios formatos de conservación y en diversos lugares de almacenamiento y son pieza clave para la investigación traslacional y el avance del conocimiento en oncología, debido a la demanda creciente de muestras tumorales tratadas de manera idónea para la realización de estudios moleculares. La necesidad de contar

con grandes colecciones de tejidos tumorales bien tipificados y congelados para su uso en investigación ha llevado a muchas instituciones a desarrollar la idea de los bancos de tumores que, sin ánimo de lucro pero con una evidente necesidad de financiación, se hacen cargo de la obtención, procesamiento, almacenamiento y distribución de muestras a grupos de investigación. Todo lo anterior implica contar con estrictos controles de calidad y seguimiento ético-legal que garanticen un buen servicio a la comunidad científica y el respeto a los derechos de los pacientes donantes. De gran importancia en el desarrollo de estos bancos es la buena coordinación entre los servicios quirúrgicos que extraen los tejidos y los departamentos de Anatomía Patológica encargados de su gestión. El interés por la creación de bancos de tumores se ha visto incrementado, fundamentalmente, por las expectativas creadas ante el conocimiento completo del genoma humano y la posibilidad de utilizar muestras humanas normales y patológicas en la investigación biomédica. En particular, está creciendo el interés por el estudio masivo de muestras humanas en la búsqueda de marcadores genéticos relacionados con el diagnóstico molecular, la determinación de polimorfismos relacionados con la susceptibilidad a enfermedades y respuestas a tratamientos.

Por otra parte, esta nueva perspectiva está promoviendo la incorporación de tecnología emergente en los bancos de tejidos, como la microdissección de



muestras por láser y la fabricación de matrices (microarrays) de tejidos.

Además del interés puramente investigador, las muestras almacenadas en los servicios de Anatomía Patológica están siendo revalorizadas, tras su uso en el diagnóstico inicial, como fuente de información clínica pronóstica (evolución) y predictiva (respuesta terapéutica). Esto implica que tanto los tejidos fijados e incluidos en parafina como, muy especialmente, los congelados pueden ser requeridos tras el paso de los años para realizar nuevos análisis de los casos clínicos, con una importante repercusión en los pacientes. Así, puede ser necesario acudir a muestras almacenadas para poder realizar nuevos y sofisticados análisis moleculares que modifiquen conductas terapéuticas o predigan determinados comportamientos de las neoplasias a la luz de nuevas técnicas de evaluación. Un ejemplo de lo anterior es el emergente uso de los microchips de ADN para detectar vías anormalmente activadas o reprimidas en los tumores y que sean susceptibles de actuar como dianas terapéuticas o marcadores diagnósticos.

Objetivos generales de un banco de tumores

Podemos resumir los objetivos generales de un banco de tejidos y tumores en 4 puntos:

1. Crear y mantener una colección completa de muestras de tejidos normales y patológicos, recogidas en condiciones óptimas, para ser utilizados en proyectos de investigación que incluyan su análisis morfológico, fenotípico y molecular.
 2. Servir de depósito de muestras congeladas para futuras técnicas de evaluación pronóstica o terapéutica que puedan modificar el manejo clínico de los pacientes.
 3. Garantizar la calidad del material almacenado mediante un análisis morfológico de todas las muestras incluidas en el banco, y asegurar su correlación anatomopatológica con el diagnóstico definitivo del tejido.
 4. Suministrar sin ánimo de lucro el anterior material a grupos de investigación de la propia institución o ajenos a ésta que cumplan los requisitos científicos y éticos exigibles para el uso de este tipo de muestras.
- Un quinto objetivo o servicio que puede aportar un BT, cuando la infraestructura y funcionamiento del servicio que lo alberga lo permitan, podría ser el dar soporte a la obtención de secciones histológicas, preparados y extracciones de ácidos nucleicos o proteínas para aquellos grupos de investigación que lo precisen en el desarrollo de sus propios proyectos.

Tipos de muestras del banco

Los tejidos almacenados en un BT pueden corresponder a muestras de tejidos normales, tumores benignos y malignos, y tejidos con una afección no tumoral, predominantemente inflamatoria e inmunológica, obtenidos a partir de intervenciones quirúrgicas, y en menor proporción autópsicas, que llegan de forma sistemática a los servicios de anatomía patológica de los hospitales. La actividad del banco puede, además, extenderse a la congelación de células normales y patológicas procedentes de sangre, médula ósea, disgregación tisular o derivación de líneas celulares. De igual manera, algunos BT almacenan muestras procedentes de animales de experimentación. Por último, y aunque no es un objetivo primordial, un BT puede servir también de reservorio de colecciones de ADN y ARN de tejidos tumorales y normales obtenidos de las muestras existentes; éstas son especialmente valiosas, dado el complejo procesamiento que han seguido y la necesaria coordinación con un laboratorio de biología molecular.

La obtención de las muestras a partir de especímenes quirúrgicos para ser depositadas en el banco debe seguir una priorización que cumpla los criterios establecidos por la Comisión de Tejidos y Comité Ético de cada hospital para la manipulación y selección de todas las muestras tisulares extirpadas a los pacientes. En general, los objetivos prioritarios en la obtención de una muestra quirúrgica deben ser:

1. Diagnóstico.
2. Pronóstico.
3. Investigación.

Por tanto, no debemos olvidar que, bajo ningún concepto, el estudio anatomopatológico de la muestra puede ponerse en riesgo para obtener tejido para la investigación. Respecto a la conservación de las muestras, la mayor parte se encuentra congelada, ya que la fijación química hace que se pierdan parte de las propiedades. En ocasiones especiales, la toma de muestras se realiza en el mismo quirófano donde se extrae el órgano, en un intento de minimizar la degradación por isquemia y autólisis, lo que es de especial relevancia para los estudios de ARN. Siempre que sea posible, es necesario no limitarse a tomar tejido tumoral o patológico, sino también su equivalente normal para poder realizar análisis comparativos.

(Elaborado con información de Pedro L. Fernández, Berta Ferrer y Elías Campo. Servicio de Anatomía Patológica. IDIBAPS. Hospital Clínic. Departamento de Biología Celular y Anatomía Patológica, Universidad de Barcelona).



Consejo genético y cáncer hereditario

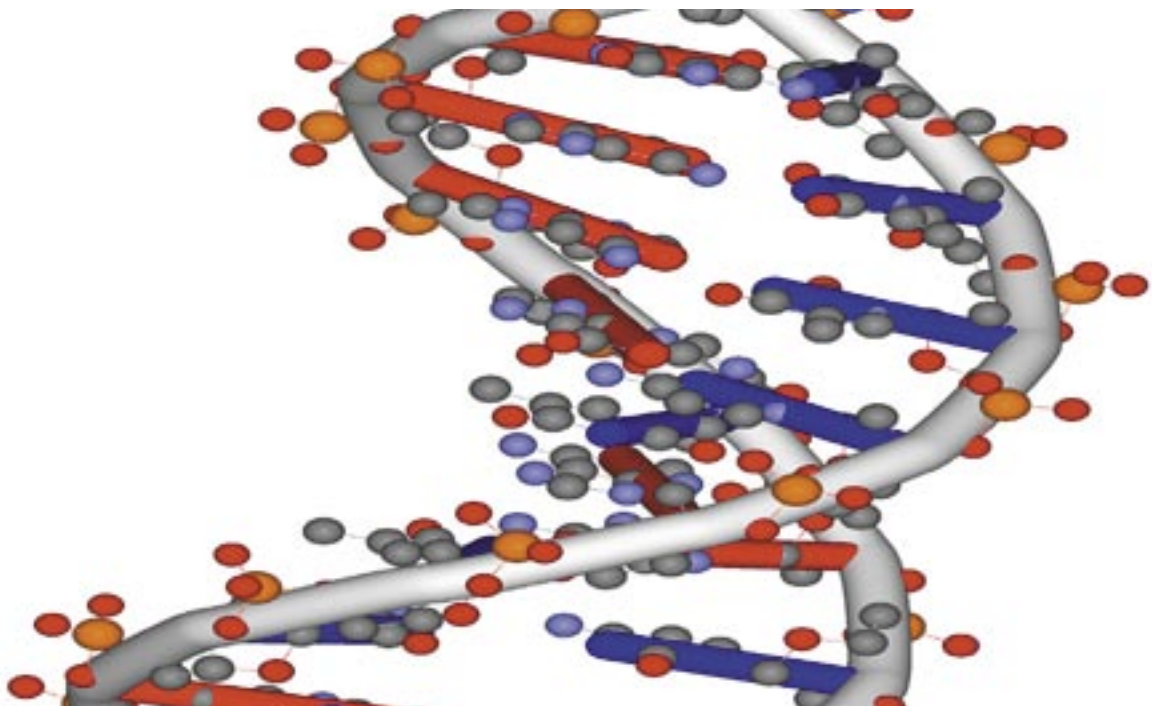
A finales del siglo XIX se empezó a sospechar que la herencia podía tener un papel importante en familias que concentraban gran cantidad de casos de cáncer a edades tempranas. Durante décadas, los familiares han expresado a los facultativos sus preocupaciones sobre el origen de los tumores en la familia, la probabilidad de padecerlos, y la posibilidad de detectarlos a tiempo o evitarlos. El descubrimiento de genes implicados en síndromes de cáncer hereditario, y el desarrollo de estrategias de cribado y prevención, han permitido a los clínicos ofrecer respuestas certeras a la creciente demanda de información sobre las neoplasias familiares. Cuando se sospecha un síndrome de cáncer hereditario, el consejo genético (CG) es la herramienta adecuada para el asesoramiento médico. El CG constituye el proceso mediante el cual se estudia la posibilidad de que una persona padezca cáncer así como de transmisión del riesgo a la descendencia, y la posibilidad de emprender medidas de diagnóstico precoz y profilaxis. Esta tarea implica una nueva orientación sanitaria del individuo que requiere, a menudo, de un apoyo psicológico para entender y soportar la información, las recomendaciones... y para ayudar en la toma de decisiones.

En las unidades de consejo genético se asiste a familias con alta carga tumoral en las que se adivina un patrón hereditario. En ellas se pretende identificar síndromes con genes de predisposición a cáncer hereditario

susceptibles de estudio, y aconsejar medidas eficaces de *screening* y prevención. Estos son objetivos deseables de las unidades de consejo genético para facilitar el manejo clínico de las familias. Éstas pueden enmarcarse dentro de clínicas de cáncer familiar, con participación especialista multidisciplinar. La misión de éstas últimas es velar por las recomendaciones, al asesoramiento en “otras” agregaciones familiares de neoplasias, a la participación en registros de cáncer, y a la promoción de estudios clínicos, genéticos y moleculares más amplios. Un paso adelante en la labor de las clínicas de cáncer familiar lo constituiría el desarrollo de programas de consejo genético en cáncer hereditario para población de alto riesgo. El impacto en salud de estos programas sería reducir la incidencia, morbilidad y mortalidad de cáncer, mediante la aplicación de medidas de prevención primaria y secundaria a sujetos seleccionados, con un balance coste-beneficio favorable. La traducción de los conocimientos en cáncer hereditario a la asistencia sanitaria constituye la base clínica del consejo genético.

El proceso de informar

El proceso consiste en identificar a las familias con síndromes de cáncer hereditario, estimar la probabilidad de mutación y el riesgo de cáncer, asesorar antes de las pruebas genéticas, obtener el consentimiento informado, realizar el test genético, discutir los resultados, cifrar el riesgo final y establecer las medidas





de seguimiento y prevención definitivas, constituyen las diferentes etapas del consejo genético en la práctica clínica. En este largo camino, hacer entender, integrar y asumir conceptos sobre cáncer hereditario a las familias es un oficio complicado. Mutaciones genéticas y riesgo de cáncer, probabilidad de transmisión hereditaria, medidas de profilaxis, screening... son términos y circunstancias hipotéticas difíciles de comprender para muchas personas. Sin embargo, éste es un requisito previo indispensable si queremos que un sujeto adopte decisiones en favor de su salud. Así, el consejo genético exige una dedicación intensa y prolongada en el tiempo, a menudo, perpetuada generacionalmente.

La información

En CG la simple transmisión de mensajes entre un comunicador y un receptor no es suficiente. Es necesario asegurarnos de que el familiar perciba correctamente la información, la procese y la encaje bien emocionalmente, para asumir un nuevo rol activo y positivo que le procure un prolongado estado de bienestar. La información, además, ha de ser veraz. Es decir, deben comunicarse objetivamente los beneficios y perjuicios de las diferentes etapas del proceso. Sólo se avanzará en cada una de ellas si las ventajas superan a los inconvenientes, y si el individuo y su familia son conscientes de esa ganancia clínica.

El objetivo

El mejor destino final en el recorrido del consejo genético es recomendar unas medidas de diagnóstico precoz y prevención eficaces a sujetos portadores de mutación patogénica, y descartar un mayor riesgo de cáncer en aquellos no portadores. Estas ventajas se extenderían a la descendencia futura. Mantener en el horizonte la perspectiva de un beneficio real en salud para toda la familia facilita la comprensión en cada paso del consejo genético. Por tanto, tiene su mayor sentido en los síndromes de cáncer hereditario en los que se puede ofrecer una prevención primaria y/o secundaria.

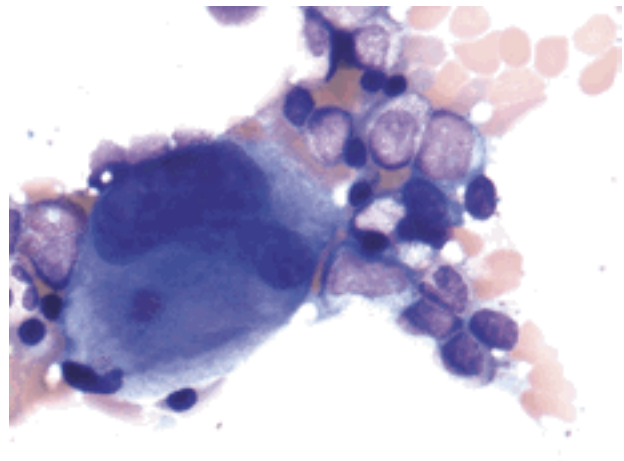
Identificación de familias con cáncer hereditario

La lista de síndromes de cáncer hereditario es larga. La mayoría de ellos sigue un modelo de herencia autonómico dominante con penetrancia variable. Por lo tanto, las familias afectadas suelen presentar unas características que facilitan su diagnóstico clínico:

múltiples casos de cáncer en la familia o en un individuo, aparición a edades jóvenes, bilateralidad o multiplicidad de los tumores, neoplasias en ciertas etnias o en un sexo determinado, estigmas físicos asociados... Para ello hay que estudiar la historia familiar. Detectar estos pedigrís es labor de todo facultativo que recoge una historia clínica. En la misma han de constar los antecedentes familiares con los siguientes requisitos: miembros de, al menos, tres generaciones; interrogatorio sobre todos los familiares; registro de los datos del tumor (edad de aparición, bilateralidad, histología, tratamiento...); confirmación de los casos de cáncer mediante documento médico oficial; etnia, raza y lugar de procedencia de la familia.

Un punto importante en el consejo genético es diferenciar entre cáncer hereditario y agregación familiar. En el primer caso estamos ante síndromes oncológicos donde se conoce perfectamente qué tumores se producen así como la alteración genética que los inicia y desarrolla; este sería el caso de las poliposis familiares, las neoplasias endocrinas múltiples o la enfermedad de Von Hippel-Lindau. En la agregación familiar nos enfrentamos a individuos que tienen un riesgo mayor que la población general de padecer un determinado tipo de cáncer; en muchos casos no conocemos la alteración que se relaciona con ellos, o incluso, puede no existir ninguna anomalía de este tipo como causa del tumor. En estas personas, en principio, su riesgo puede venir determinado por la presencia de alteraciones genéticas mínimas pero que afectan a gran parte de la población o bien por la presencia de un gen raro que afecte a unos pocos.

(Elaborado con información de Enrique Lastra, Beatriz Nieto, María García, Cristina Bayona, Eva Fonseca, Ana López, Blanca Hernando, Rosario Hernández, Carlos García-Girón. Unidad de Consejo Genético, Servicio de Oncología Médica. Hospital General Yagüe de Burgos).





Estrategia Nacional contra el Cáncer

La Estrategia en cáncer del Sistema Nacional de Salud (SNS) pretende disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer - potenciando la prevención y el diagnóstico precoz- y mejorar la atención a los enfermos oncológicos en España.

La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad establece que la coordinación general sanitaria incluirá la determinación de fines u objetivos mínimos comunes en materia de promoción, prevención, protección y asistencia sanitaria, así como el establecimiento con carácter general de criterios mínimos, básicos y comunes de evaluación de la eficacia y rendimiento de los programas, centros y servicios sanitarios. Esta ley prevé también que el Estado y las comunidades autónomas podrán establecer estrategias conjuntas en el seno del Consejo Interterritorial cuando impliquen a todas ellas.

La Estrategia en cáncer del SNS está orientada al paciente y a la persona sana, y se fundamenta en tres pilares básicos: estándares de servicios claros, prestación adecuada y monitorización de resultados, todo ello bajo los principios rectores de solidaridad, equidad y participación con el fin de reducir las desigualdades, promover la calidad de la atención y la información. Los grandes avances alcanzados en la comprensión y manejo del cáncer han permitido lograr una disminución del 0,7% anual en las tasas de mortalidad y que aproximadamente el 50% de los casos tengan una supervivencia superior a los

cinco años. Sin embargo, se ha de seguir progresando en la prevención y curación de todas las formas de cáncer. Por otra parte, en España existen importantes diferencias sociales y geográficas en aspectos como la incidencia, mortalidad, procedimientos y asistencia oncológica, siendo sólo siete las comunidades autónomas que han elaborado planes oncológicos o estrategias frente al cáncer.

Proceso de elaboración de la estrategia

En mayo de 2003, por Orden Ministerial, se establecieron los mecanismos para la elaboración del Plan Integral de Cáncer, asignando las responsabilidades, objetivos, áreas de intervención y la metodología de trabajo. Se nombró como responsable del mismo a Eduardo Díaz Rubio y se constituyó el Comité Técnico de Redacción. Se establecieron ocho grupos de trabajo liderados por profesionales y científicos de reconocido prestigio. Cada grupo de trabajo estableció, en sus respectivas áreas de intervención, los estándares mínimos exigibles, los objetivos a alcanzar, los puntos críticos que deben ser considerados y las acciones generales necesarias para garantizar el cumplimiento de los objetivos. Se señalaron, además, los indicadores que permitirán evaluar la efectividad del Plan y ejemplos de buenas prácticas que por su demostrada eficacia merecen ser consideradas como referencia.

Cabe destacar la participación en la elaboración del documento de una amplia representación de todos los



sectores implicados en la lucha contra el cáncer: profesionales sanitarios, científicos, gestores, políticos, responsables de instituciones o Administraciones públicas y especialmente, a las organizaciones que representan a los pacientes afectados por la enfermedad.

A lo largo del año 2003 se definió la versión preliminar del documento y se remitió para su revisión a los consultores externos, sociedades científicas y Administraciones sanitarias de las comunidades autónomas. Durante 2004-2005 se redefinió el documento existente para ajustarlo al concepto de "Estrategia", realizándose una síntesis de objetivos prioritarios y estableciendo los indicadores de los mismos. En el año 2006, la Estrategia fue aprobada en el Consejo Interterritorial celebrado el día 29 de marzo en Madrid.

Líneas estratégicas priorizadas (2006-2008). La priorización del conjunto de objetivos, estándares y actividades se realiza utilizando los siguientes criterios básicos:

- Que respondan a criterios de evidencia, impacto, oportunidad y factibilidad.
- Que sea posible su monitorización/evaluación mediante un sistema de información factible para el conjunto del SNS.
- Que ofreciendo estándares y ejemplos de buenas prácticas respeten el ámbito competencial de las instituciones.

La Estrategia en cáncer del SNS prioriza siete áreas y 20 objetivos:

Promoción y protección de la salud: centrados en actuar contra el tabaquismo y la obesidad. En la prevención del tabaquismo incluye aspectos como la generalización de los espacios sin humo en centros de trabajo y lugares públicos así como los programas de prevención del inicio del hábito entre los jóvenes y programas de ayuda para dejar de fumar. Para reducir la prevalencia de la obesidad se propone el incremento de programas de alimentación saludable y práctica de ejercicio físico.

Detección precoz: centrados en la extensión de los programas de cribado de cáncer de mama organizados a las mujeres entre 50 y 69 años; programas de seguimiento para las personas con alto riesgo de padecer cáncer de mama, colorrectal y cérvix, garantizándoles atención multidisciplinar y consejo genético; para el cáncer de cérvix se plantea como objetivo que el 80% de las mujeres entre 40 y 50 años se hayan realizado al menos una citología cervical cada cinco años.

Asistencia a adultos con cáncer: se recomienda que las pacientes con sospecha clínica fundada de padecer cáncer de mama no tengan que esperar más de 15 días para la realización de pruebas de confirmación, este plazo se hará extensivo a los cánceres de pulmón y colon en los próximos años; tratamiento basado en una actuación multidisciplinar integrada, con un profesional que actúe como referente para el paciente a lo largo del proceso de atención en el hospital; agilización de los tiempos desde la decisión terapéutica hasta el inicio efectivo del tratamiento (cirugía: 2 semanas, quimioterapia: 1 semana, radioterapia: 4 semanas); establecimiento de comités de tumores y de metodología de evaluación de resultados clínicos; derecho a una segunda opinión médica.

Asistencia a niños y adolescentes diagnosticados de cáncer: asegurar la asistencia a los niños y adolescentes con cáncer en unidades multidisciplinarias de Oncología y/o Hematooncología Pediátrica, con protocolos de diagnóstico y tratamiento consensuados por las sociedades científicas incluyendo atención psicosocial y educativa desde el momento del diagnóstico.

Cuidados Paliativos: coordinación entre los niveles asistenciales y equipos específicos; establecimiento de un Plan Interdisciplinar de cuidados paliativos que recoja las necesidades del paciente y su familia. La Estrategia recomienda además, que existan camas en hospitales generales y centros socio-sanitarios destinadas específicamente para cuidados paliativos, respetando la privacidad e intimidad de los enfermos y acompañantes.

Calidad de Vida: proporcionar asistencia psicológica al paciente y sus familiares.

Investigación: potenciación de una estructura estable de investigación en red; creación y consolidación de grupos de investigación en al menos todos los hospitales que ofrezcan atención integral al cáncer. La Estrategia define estándares mínimos y propone modelos de actuación básicos para la organización de servicios, especificando actuaciones de efectividad reconocida, herramientas de evaluación e indicadores de actividad. Se establece así el marco de referencia para que las comunidades autónomas organicen sus servicios, según el modelo que más se adapte a sus peculiaridades y necesidades.

(Información extraída del documento de la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo 2006).

