

Tumores sólidos: terapias dirigidas e inmunoterapia, puntas de lanza de la investigación

Más de 40 profesionales de la Clínica y el CIMA trabajan de forma conjunta y multidisciplinar en la búsqueda de nuevos tratamientos

CUN ■ Los tumores sólidos representan más del 90% de las enfermedades oncológicas. Por esta razón, el CIMA y la Clínica dedican uno de sus grupos colaborativos de investigación a estudiar esta serie de patologías. Pese a que este equipo investigador aborda diferentes tipos de neoplasias, el cáncer de pulmón y los tumores cerebrales concentran la mayoría de líneas de investigación. Identificar marcadores moleculares que faciliten una detección precoz y buscar terapias más eficaces son los principales retos de este programa. “Cuanto antes detectes la presencia o el desarrollo de un cáncer, más eficaz vas a ser luego en el tratamiento de ese

tumor”, explica el Dr. Rubén Pío, director del programa e investigador del CIMA.

Con alrededor de 40 profesionales, el programa trabaja de forma conjunta entre investigadores, oncólogos, patólogos, pediatras, cirujanos o neumólogos, entre otros. Un trabajo multidisciplinar que, en la búsqueda de nuevos tratamientos, pretende encontrar terapias personalizadas. “Procedimientos que vayan lo más directamente posible al tumor concreto de ese paciente, a las alteraciones que ese tumor tiene”.

INMUNOTERAPIA. El cáncer es tratado de forma convencional con quimioterapia, radioterapia y/o cirugía, sin embargo,

hoy en día las terapias dirigidas y la inmunoterapia están siendo las principales puntas de lanza de la investigación actual. Unos procedimientos que han comenzado a funcionar pero que todavía cuentan con margen de mejora.

“Lo que hacemos es trabajar mucho con modelos preclínicos de cáncer tratando de identificar alteraciones, de validar si son oncogénicas o no, y si se pueden inhibir. Y a partir de ahí desarrollar terapias”, reconoce el Dr. Pío. Este tipo de terapias dirigidas facilita un trabajo más preciso sobre el tumor, una mayor eficacia y una reducción de la toxicidad.

Esa personalización ha ido de la mano de la inmunote-

rapia, “el gran avance de esta década”. Pese a que todavía no es eficaz en todos los tipos tumorales, las estrategias para incrementar la eficacia antitumoral del propio sistema inmune del paciente están mostrando resultados positivos, especialmente en cáncer de pulmón. “Hay diferentes estrategias, pero las que mejor están funcionando en pulmón son las que levantan o eliminan el freno que la célula tumoral ejerce sobre el sistema inmune”, indica.

“En ocasiones, el sistema inmune puede reconocer la célula tumoral como algo extraño pero se ve incapaz de actuar frente al tumor porque este desarrolla estrategias de



Imagen radiológica de un tumor en el pulmón de un paciente.

bloqueo. Conociendo esto, se han desarrollado fármacos que eliminan ese bloqueo, permitiendo, tanto un mejor reconocimiento del tumor, como una mayor potencia en la activación antitumoral del sistema inmune, logrando en suma que el propio sistema inmune elimine el tumor”, aclara.

INVESTIGACIÓN. Sin embargo, la inmunoterapia todavía presenta retos de cara al futuro. En esta línea, se está investigando cómo mejorar la identificación de los pacientes que van a obtener resultados favorables, mediante nuevos biomarcadores predictivos de respuesta, y, al mismo tiempo, cómo revertir la resistencia innata que algunos tumores presentan frente a los fármacos de inmunoterapia. En concreto, en la actualidad, una de las estrategias que se está investi-

gando en modelos preclínicos es la combinación de fármacos de inmunoterapia que retiran el freno del sistema inmune frente al tumor. Se hace mediante la inhibición genética o farmacológica de factores que impiden el reconocimiento antitumoral del sistema inmune.

Por ejemplo, el grupo del Dr. Ignacio Gil Bazo, co-director del Departamento de Oncología de la Clínica e investigador del CIMA, está investigando los efectos combinados de inhibir una proteína supresora del sistema inmune y los de bloquear los frenos naturales de la respuesta inmunitaria. El Departamento de Oncología de la Clínica es pionero en estos tratamientos gracias a la importante oferta de ensayos clínicos que emplean este tipo de terapias frente a los tumores. Para ello, la Clínica cuenta con la Unidad Central de Ensa-

yos Clínicos (UCEC). “La posibilidad única de disponer del CIMA en conexión directa con la Unidad de Ensayos, que es un referente en inmunoterapia, facilita la traslación directa de los últimos avances del laboratorio a los enfermos”, apunta el Dr. Gil Bazo.

VIRUS ONCOLÍTICOS. No solo la investigación en cáncer de pulmón va mostrando resultados favorables. El tratamiento de tumores cerebrales presenta también una de las líneas avanzadas basadas en inmunoterapia. El grupo, encabeza-

Emplear este tipo de terapias dirigidas facilita un trabajo más preciso sobre el tumor, una mayor eficacia y una reducción de la toxicidad.

do por las Dras. Marta Alonso y Ana Patiño, ha desarrollado unos virus oncolíticos capaces de actuar directamente sobre las células tumorales.

“Estos virus tienen como diana la célula tumoral. Se integran en ella, la destruyen y, además, generan una respuesta inmunológica en torno al tumor”, detalla el Dr. Pío. Por el momento, el laboratorio ha conseguido aplicar estos virus tanto en modelos preclínicos como en ensayos clínicos y, pese a que se emplean en tumores cerebrales, “es una tecnología que se podría extender a otros tipos tumorales”.

“En la Clínica se están haciendo ensayos con estos virus en pacientes con glioblastomas y también se ha puesto en marcha un ensayo en niños con un tumor cerebral raro”, explica y añade que “la Clínica es pionera en este tipo de ensayos”.



Los Dres. Rubén Pío, director del programa de tumores sólidos, y Cristina Sanz, en su laboratorio del CIMA.



Los doctores e investigadores, tanto de la Clínica como del CIMA, que forman parte de los diferentes subgrupos de este programa de investigación.

Programa de detección precoz del cáncer de pulmón

El 85% de los casos se detectan en estadios avanzados cuando el tumor ya solo es tratable pero no curable

■ El cáncer de pulmón es el tumor más frecuente en el mundo y, en 2017, fue el tercero más repetido en España. Este tipo de cáncer ocupa los primeros puestos en las listas de incidencia, prevalencia y mortalidad en nuestro país. Uno de los principales dilemas que afectan al cáncer de pulmón y que explica estas cifras es su difícil diagnóstico.

“El verdadero problema que tiene el cáncer de pulmón es que el 85% de los casos se detectan en estadios avanzados, estadios III y IV, cuando es tratable pero no curable. La razón es que este cáncer no produce síntomas hasta que está en esos estadios. En estadio I o II

puede ir creciendo en el pulmón todo lo que quiera sin que se note, ya que el pulmón no tiene terminaciones nerviosas sensitivas”, reconoce el Dr. Javier Zulueta, director del Departamento de Neumología de la Clínica y codirector del Área de Cáncer de Pulmón.

La dificultad de un diagnóstico precoz ha llevado al grupo de tumores sólidos, en colaboración con el Departamento de Neumología, a desarrollar un Programa de Detección Precoz del Cáncer de Pulmón. Un proyecto integrado desde el año 2000 en un programa internacional llamado I-ELCAP (International Early Lung Cancer Action Program) en colaboración con diferentes centros de todo el mundo. Aunque de forma global se han llevado a cabo más de 50.000 cribados de cáncer de pulmón, la Clínica ha contado con más de 3.600 pacientes, en los que se

ha detectado 84 cánceres de pulmón, más del 80% de ellos en el estadio más temprano posible. Unos pacientes con riesgo de desarrollar este tumor por edad (más de 40 años) y ser o haber sido fumadores (más de diez paquetes año). A todos ellos se les practica un TAC de tórax de baja dosis de radiación, de forma anual, en busca de nódulos pulmonares.

La complejidad de este protocolo reside en que hay más enfermedades que pueden surgir a raíz de un nódulo. “De hecho, la mayoría de nódulos pulmonares no son cánceres, el 90% o más no lo son”. Por ello, en caso de la existencia de un nódulo, y para evitar hacer una biopsia innecesaria, se le repite el TAC cada tres meses para estudiar si ha sufrido algún crecimiento. “Cuando un nódulo es de 15 milímetros el riesgo de cáncer es muy alto”, explica el Dr. Zulueta.

Una detección precoz es clave para el tratamiento de este tumor. El cáncer de pulmón solo es curable mediante cirugía, que solo puede hacerse si se encuentra en estadios tempranos. “Una vez que el tumor ha superado el estadio II, es decir, que se ha extendido o invadido más allá de donde nació el tumor, ya no se puede hacer cirugía. Ya que quitando el tumor no eliminas el cáncer”, detalla.

La cirugía es capaz de reseca el tumor y extraerlo, curando así el cáncer, en sus fases iniciales pese a que ese paciente siga estando en riesgo ante una posible recaída. Un procedimiento quirúrgico que, de momento, queda descartado para muchos pacientes. Precisamente, esta detección tardía provoca que las cifras de supervivencia en cáncer de pulmón a cinco años sean de un 15%.