



FIRMA
INVITADA
**JOSÉ ÁNGEL
MARTÍNEZ-
CLIMENT**

La nueva era de la terapia molecular

E

L AVANCE EN el conocimiento de las bases moleculares y celulares del cáncer nos permite entender mejor cómo, cuándo y por qué se desarrollan los diversos tipos de neoplasias. Así, el estudio histopatológico, inmunofenotípico y genético de los tumores es hoy fundamental para su correcto diagnóstico y clasificación. Además, el estudio

molecular estratifica a los pacientes en grupos con pronóstico favorable o desfavorable y permite dosificar la intensidad de la quimio y/o radioterapia. Sin embargo, estos tratamientos convencionales tienen un limitado potencial curativo, además de una importante toxicidad a corto y largo plazo. En los últimos años se ha desarrollado una forma alternativa de combatir el cáncer, la denominada terapia molecular dirigida, basada en fármacos que están selectivamente dirigidos a bloquear determinadas dianas moleculares activadas en las células tumorales, pero no en las sanas. Estos fármacos, que algunos han llamado *magic bullets*, son efectivos únicamente en los tumores que presentan la correspondiente diana molecular. La identificación de estas dianas moleculares en los tumores permite seleccionar la terapia más adecuada, al predecir una buena respuesta a un fármaco determinado. Por ello se les denominan biomarcadores predictivos de respuesta terapéutica.

NO ESTAMOS HABLANDO del futuro. Desde hace casi diez años disponemos de un excelente biomarcador predictivo de respuesta, la proteína quimérica BCR-ABL, que se detecta en prácticamente todos los casos de leucemia mieloide crónica. Los pacientes con este tipo de leucemia responden selectivamente al tratamiento con imatinib, un fármaco que inhibe la actividad de BCR-ABL y consigue una rápida remisión completa de la enfermedad, prolongando significativamente la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. De forma similar, un 25% de pacientes con cáncer de mama presentan sobre-expresión de la oncoproteína HER2. Estas pacientes responden al tratamiento con trastuzumab,

un anticuerpo monoclonal selectivamente dirigido contra HER2 que induce la muerte de la célula tumoral. Herceptin combinado con quimioterapia reduce a la mitad el riesgo de recaída de estas pacientes, por lo que el análisis del marcador predictivo HER2 en las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama permite decidir si debe administrarse este tipo de tratamiento u otro más conveniente. Muy recientemente, varios fármacos similares han empezado a usarse en la clínica. La mutación activadora del receptor EGFR (del inglés, epidermal growth factor receptor) se asocia con la progresión y metastatización de varios tipos de tumores epiteliales. El bloqueo farmacológico de este receptor ha demostrado un beneficio en varios ensayos clínicos. Así, los pacientes con carcinoma de pulmón responden al tratamiento con gefitinib, una pequeña molécula bloqueadora de EGFR que sólo es efectiva en los casos con mutación de EGFR. Sin embargo, los pacientes con carcinoma colorrectal responden al bloqueo farmacológico de EGFR con el anticuerpo monoclonal Cetuximab en caso de no presentar mutaciones del oncogen KRAS. Como en la leucemia o el cáncer de mama, el estudio de estas mutaciones es hoy en día necesario para poder ofrecer a cada paciente la opción terapéutica correcta.

HAY DOS CONSIDERACIONES que deben hacerse en este momento. Primero, aunque no disponemos de una terapia molecular para cada tumor, decenas de nuevos fármacos o están siendo evaluados en ensayos clínicos en la actualidad, y se espera que varios de ellos alcancen la clínica en breve. Segundo, el uso generalizado de la terapia dirigida se traducirá en un mayor número de curaciones con una menor incidencia de efectos secundarios. Pero debemos saber que estos nuevos fármacos tienen un precio muchísimo más elevado que el de los tratamientos convencionales, por lo que su empleo rutinario anticipa un importante incremento en el gasto sanitario. Si bien debemos potenciar al máximo el uso de estas terapias, es necesario limitar su administración solo a los pacientes que potencialmente van a responder a cada fármaco, de forma individualizada y en base al estudio de los biomarcadores predictivos de respuesta. Este objetivo, que debe ser prioritario para cualquier centro sanitario, trata de conjugar el beneficio clínico de la terapia molecular con su selección racional y responsable, algo que todavía se hace más evidente en tiempos de crisis económica. En cualquier caso, estamos ya inmersos en la nueva era de la terapia molecular, basada en una medicina personalizada e individualizada que está al alcance de cada día más pacientes con cáncer.

José Ángel Martínez-Climent es médico especialista en Oncología Pediátrica, Investigador en el Laboratorio de Oncología Molecular del Área de Oncología del CIMA, y Profesor Asociado de Medicina en la Universidad de Navarra.