Setzè Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana
Llibre de Ponències (2000), p. 431-441

REFLEXIONS SOBRE L'EVOLUCIÓ DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DEL CÀNCER

JORDI SANS-SABRAFEN
Hospital del Mar. Barcelona

ANTECEDENTS

El fet d'haver gaudit del privilegi de viure dia a dia, en primera línia assistencial, l'espectacular progrés conceptual i tecnològic que s'ha esdevingut durant la segona meitat del segle que estem acabant, i la circumstància d'haver desenvolupat, en el nostre àmbit, un determinat paper, tot i que ben modest, d'actor o de protagonista professional en el tema concret del tractament químic de les malalties neoplàstiques, tal vegada em valida per exposar la meva particular visió sobre l'estat actual i sobre les perspectives futures d'aquest tractament.

La història del tractament químic de les malalties neoplàstiques comença fa poc més de 50 anys, concretament el 1946, data en la qual, en expressió del meu mestre Jean Bernard, les mostasses nitrogenades passaven des dels camps de batalla de la Segona Guerra Mundial a les venes dels pacients neoplàstics, inaugurant així la quimioteràpia citostàtica en la història de la medicina. Des d'aleshores i durant força anys es van introduint molts diferents fàrmacs que es donen aïlladament i després en combinació, inicialment per al tractament de les malalties de la sang i des de finals dels anys 60 per al tractament també d'altres malalties canceroses.

PERÍODE DE PROGRÉS

Dintre d'aquest llarg període d'innovacions, la millor època s'inicia l'any 1960 i durarà poc més de quinze anys, concretament fins a l'any 1977 amb les publicacions d'Eihorn, les quals anuncien el guariment del voltant del 70% de càncers disseminats de testicle. És quan es desenvolupa l'experiència clínica bàsica que donarà consistència a l'actual quimioteràpia antineoplàstica. En poc temps s'acumula així una gran quantitat de nova informació sobre estratègia oncològica i sobre la indicació i l'ús dels ja nombrosos agents anticancerosos, cosa que obliga que tots els oncòlegs mèdics anem aprenent sobre la marxa a través d'un notable esforç. Al final de la dècada dels seixanta, les aplicacions dels quimioteràpics abasta també, com a fita conceptualment molt important, el tractament de certs tumors sòlids. El progrés és estrictament empíric i tant els limfomes hodgkinians i no hodgkinians com les leucèmies agudes continuen essent autèntiques malalties pilot per a la valoració clínica dels diferents

citostàtics i presten així una inestimable contribució al progrés general de la quimioteràpia citostàtica.

En aquesta època, que va des del 1960 al 1977, s'aconsegueixen combinacions amb potencialitat curativa per a les leucèmies agudes, per a la malaltia de Hodgkin, per als limfomes no hodgkinians, per als tumors de cèl·lules germinals, per al coriocarcinoma, i per a certs tumors infantils com el tumor de Wilms i el rabdomiosarcoma embrionari. S'aconsegueix controlar, durant llargs períodes, la leucèmia limfàtica crònica, la leucèmia mieloide crònica, el mieloma i altres hemopaties, i s'aconsegueixen també llargues remissions en pacients amb metàstasis de carcinoma de mama, d'ovari i de carcinoma pulmonar de cèl·lules petites, fins i tot amb discrets percentatges de possible guariment aparent. La introducció, l'any 1969, de la poliquimioteràpia quíntuple de Cooper per al tractament del càncer de mama metastàtic, resulta particularment impactant i expressiva d'altres noves possibilitats. També apareixen els conceptes de quimioteràpia adjuvant de la cirurgia en el tractament del mateix càncer de mama i es suggereix la seva possible aplicació a certs sarcomes i altres carcinomes. S'acredita el concepte d'estratègia oncològica, entesa com a programació en cada malaltia i en cada malalt d'una metòdica diagnòstica i terapèutica que permeti establir les respectives prioritats de la cirurgia, de la radioteràpia i de la nova quimioteràpia, així com també la possibilitat de l'aplicació combinada de totes elles en determinats processos. Va així assolint progressiu protagonisme la nova especialitat anomenada Oncologia Mèdica i es constitueixen les primeres societats de quimioterapeutes i d'oncòlegs mèdics. Per primera vegada, s'admet oficialment que l'aplicació documentada dels tres procediments (cirurgia, radioteràpia i quimioteràpia) pot aconseguir el guariment d'aproximadament la meitat de tots els pacients neoplàstics. Estem, doncs, davant d'una nova etapa de la lluita terapèutica contra les malalties neoplàstiques i és per tant lògic que tot es desenvolupi en un clima d'un cert optimisme, tot i que els fàrmacs que s'utilitzen no són idonis. No representen, en efecte, un tractament etiològic, com és el cas dels antibiòtics respecte a les malalties infeccioses i actuen sobre fases avançades del procés de multiplicació cel·lular i no sobre les primeres etapes genètiques de la malaltia cancerosa. Són poc selectius, ja que interfereixen també la multiplicació de les cèl·lules normals. Donen lloc a importants efectes secundaris immediats i tardans entre els quals es compten, per exemple, l'esterilitat i el desenvolupament de segones neoplàsies. De totes maneres, el progrés aconseguit era, sens dubte, molt important.

PERÍODE D'ESTANCAMENT

Des de l'any 1977 i durant aquests últims més de vint anys, els avenços han estat molt més lents. Ja l'any 1991, en el número corresponent al 13 d'abril de *The Lancet*, Albert S. Braverman, de la Divisió d'Hematologia i Oncologia de la Universitat de Nova York, subratllava que cap de les neoplàsies disseminades inguaribles el 1975 no es pot guarir al començament dels 90. Fa una forta crítica de la perseverança en la utilització de la quimioteràpia convencional i opina que, per la seva base científica limitada i la seva evident toxicitat, la comunitat mèdica l'ha de contemplar amb serioses reserves. Emfasitza sobre el gran coratge i l'energia dels qui perseveren en nous assajos, i arriba a parlar textualment del "temperament sanguini" i del "zel missioner" de molts dels oncòlegs actuals, les decisions dels quals no són sovint compartides per altres col·legues que en mantenen dubtes. Creu que quasi cap dels assajos terapèutics que s'efectuen en fase II no és prometedor i que la falta de benefici que després en resulta podria haver estat prevista abans de començar. Insisteix a dir que el

principi segons el qual cada pacient cancerós hauria d'entrar, a ser possible, en un protocol terapèutic és *obsolet* i que els oncòlegs han d'aprendre a acceptar el limitat paper dels tractament citotòxics convencionals. Continua dient, també traduït textualment: "Als nostres oncòlegs en formació se'ls hauria d'ensenyar que la quimioteràpia no forma part del tractament de cada pacient cancerós; per a molts pacients, per a la majoria, l'actuació mèdica s'hauria de limitar al tractament simptomàtic" (BRAVERMAN, 1991).

Aquestes afirmacions de Braverman susciten la resposta de diversos oncòlegs en forma de Cartes al director, publicades també a la revista *The Lancet* el 18 de maig i el 31 d'agost de 1991(CHABNER & ROTHENBERG; TOBIAS *et al.*, 1991). Són respostes que, essencialment, no esgrimeixen cap argument consistent que qüestioni seriosament les crítiques de Braverman, tot i que recorden, amb raó, que no es pot negar que durant la dècada precedent s'han afegit alguns progressos significatius com, per exemple, el del tractament adjuvant del càncer colorectal. Tot i així, i per damunt d'aquesta crua realitat que confessa Braverman, és evident que continua present, per a molts, el convenciment que, com a norma i malgrat aquestes limitacions, cal lliutar, en la majoria de pacients, fins al final, amb un zel certament admirable pel que té de tenacitat i de voluntat de vèncer. És un convenciment regularment sincer, però que, a vegades, pot anar impregnat d'una mentalitat excessivament freda i tècnica i fins i tot, aleshores, d'un cert sentit de superioritat que arriba a ignorar i a desqualificar opinions crítiques autoritzades, les quals són jutjades com a retrògrades, no actualitzades, despreses del tren indeturable de la tecnologia i desproveïdes de la competitivitat i de l'ambició necessàries perquè progressin els coneixements. Es tracta d'un convenciment i d'una perseverança que aprofita fins al màxim totes les possibilitats d'aquests mateixos fàrmacs i els principis que els fonamenten. I aquesta fe és la que, a començament dels anys 80, seguint el model que ha aconseguit resultats positius en el tractament dels limfomes, condueix diversos grups a decidir aplicar-los a més altes dosis en el tractament del càncer de mama, donada la possibilitat de poder dur a terme un autotrasplantament de cèl·lules progenitores de medul·la òssia i fins i tot de la sang recollida prèviament a l'aplicació d'aquestes altes dosis de quimioteràpia. A través d'aquesta nova estratègia es pot donar la dosi màxima suportable per l'home dels fàrmacs actius, que no afecti irreversiblement les vísceres com fetge, ronyó, cor, tot i que deixi la medul·la òssia amb una accentuada disminució de les seves reserves cel·lulars. Amb l'autotrasplantament de les cèl·lules progenitores aïllades a la sang, prèviament recollides i emmagatzemades, es poden restablir els dipòsits exhaurits per aquest tractament intensiu. Els diversos fàrmacs s'utilitzen a tan altes dosis perquè les dosis habituals no són suficients per guarir la malaltia. En realitat la necessitat d'administrar quimioteràpia intensiva amb autotrasplantament és l'expressió del fracàs d'aquestes dosis habituals. Amb aquesta escalada de dosis es pretén guarir, doncs, repetim, una malaltia que no es pot guarir amb les dosis prèviament establertes i acreditades. Hom considera que el patiment del pacient que rep aquestes elevades dosis, resulta compensat per les seves possibilitats teòriques de guariment o d'allargar significativament la vida. Els investigadors pioners s'aferren als primers resultats positius i els pacients i les famílies s'hi aferren encara més amb el convenciment que la tècnica actual, la medicina moderna ho ha de poder tot. És un corrent d'opinió que arrossega tothom i que per la seva força, abasta sovint, també, els metges més crítics i escèptics. Sembla que ja ningú no es pot morir de càncer sense haver rebut quimioteràpia o si cal, fins i tot, un autotrasplantament en el cas concret de determinades indicacions del càncer de mama. Al cap i a la fi, no hi ha dubte que en determinades malalties de la sang, l'autotrasplantament és i pot ser eficaç fins al punt de guarir alguns pacients. Es tracta, doncs, d'una intenció ben lloable.

Fins que arribem a la primavera de l'any 1999, quan l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), abans ja de l'inici del seu congrés anual que aquest any se celebra a Atlanta, es veu obligada a advertir al món científic que la informació de la qual disposa, a través de diversos estudis randomitzats, en relació amb el tractament del càncer de mama amb quimioteràpia a altes dosis seguida d'autotrasplantament, no permet recomanar-la com a tractament estàndard, ja que no s'ha pogut demostrar que allargui la supervivència de les malaltes. Així es titula un editorial de *The Lancet* del 15 de maig de 1999: *Chaos surrounds high-dose chemotherapy for breast cancer* (Editorial, 1999a). El director del National Cancer Institute dels Estats Units, també ratifica que la quimioteràpia a altes dosis del càncer de mama no mostra, de moment, superioritat respecte als altres mètodes de tractament. *The Lancet* subratlla aquest cas clamorós com a un clar exemple de com la investigació no s'ha de fer coincidir amb la pràctica clínica assistencial. Observa que a Europa hi ha una actitud potser més prudent que als Estats Units on, refereix textualment, operen *lobbys* agressius que insten a incorporar a la pràctica clínica qualsevol nou tractament que ofereixi la més mínima esperança i així, continua dient, no ha de sorprendre que els pacients atemorits decideixin participar-hi. *The Lancet* acaba fent una crida a restaurar la dignitat científica i la confiança pública, tot i que reserva a l'American Society of Clinical Oncology la definitiva discussió científica. Però, és clar, també diu que el possible mal ja està fet. En una recent i documentada revisió de Mac Neil i Eisenhauer als *Annals of Oncology* de l'octubre de 1999 es recorda que el 40% de tots els autotrasplantaments, efectuats l'any 1995 als Estats Units, a l'Amèrica Central i a l'Amèrica del Sud, recollits en l'*Autologous Blood and Transplant Registry*, s'havien realitzat en pacients afectades per càncer de mama. S'efectua un estudi exhaustiu de tota la informació existent que també abasta la relativa al càncer d'ovari i al de pulmó de cèl·lules petites i es conclou que no hi ha evidència per oferir-la si no és dintre de programes en curs d'investigació (Mac Neil & Eisenhauer, 1999).

Perquè cal dir a la gent, que no perquè un procediment sigui més nou ha de ser millor i que una cosa és un tractament en fase d'investigació, que sembla que pot ser valuós, i una altra és la seva acceptació com a estàndard en determinades indicacions. És sempre obligat fer un assenyat balanç entre el benefici potencial del tractament i les seves limitacions en relació amb la supervivència, amb l'interval lliure de malaltia i amb la toxicitat sobre la base de valorar estudis randomitzats de seriositat inqüestionable. Però, malgrat que la comunitat científica està d'acord a seguir aquesta línia d'exigència, el que sol malauradament imposar-se, moltes vegades, és sotmetre's a una terapèutica, més o menys prometedora, per la seva condició de recent. La lògica desesperació dels pacients i de llurs familiars no atén prou les raons que aconsellen més prudència. En tot aquest tarannà intervé també, de forma important, la irresponsabilitat de notícies, moltes vegades interessades, filtrades hàbilment a través de diverses publicacions.

La història de la quimioteràpia a altes dosis amb rescat hemopoètic en el càncer de mama ens ha d'alertar tots. Els interessos econòmics de la indústria farmacèutica, que procura introduir protocols que incloguin els seus nous fàrmacs, i la lògica resistència del pacient i dels familiars a deixar de lluitar, condicionen decisions que poden ser seriosament qüestionades. En aquest sentit, un altre exemple també al·ludit en el *The Lancet* del 25 de setembre de 1999 (Editorial, 1999b), esdevé també poderosament expressiu del tarannà actual d'aquest món quimioterapèutic. Resulta que, a instàncies d'un laboratori, s'engegà recentment l'assaig d'un nou fàrmac per al tractament adjuvant del càncer de còlon en un estudi randomitzat que comparava el seu efecte amb el règim estàndard prèviament acreditat de fluorouracil-àcid folínic. En l'estudi han intervingut, nogensmenys, que 530 institucions

amb tretze grups cooperatius, i s'ha portat a terme en vint-i-quatre països, i sobre un total de 2.800 pacients. Els seus resultats han estat comentats en l'*European Cancer Conference* celebrada a Viena aquest darrer setembre. A conseqüència d'haver-se registrat un nombre doble de morts i una major toxicitat amb el nou fàrmac assajat, el laboratori decidia, per damunt dels comitès científics i en l'espera de valorar definitivament l'eficàcia del citostàtic assajat, suspendre, de moment, l'estudi. En aquest cas s'evidencia la creixent influència de les companyies farmacèutiques sobre la comunitat científica, fins al punt d'obligar-la a prendre una decisió que hauria d'ésser estrictament privativa dels científics participants en l'estudi. Diu, traduït textualment, *The Lancet* que els pacients que han entrat en l'assaig "mereixen una millor decisió i, per què no dir-ho també, una major consistència científica en els plantejaments que conduïren a portar-lo a terme". És un fet, en efecte, la pressió creixent de les firmes farmacèutiques per introduir els seus nous productes a través de centres o de grups i en forma de diversos protocols consensuats, els quals són successivament adoptats per nous centres i grups com a tractaments de primera, de segona o de tercera línia. Aquests tractaments s'apliquen sobre la base de pretendre superar els resultats aconseguits prèviament i creen així posicionaments que s'identifiquen amb una imatge d'estar al dia i de disposició a seguir puntualment totes les línies de progrés terapèutic. Tot dintre de l'ampli marc d'una filosofia global de recerca clínica, la qual acredita, homologa, empara i facilita les decisions dels diferents equips.

En un article especial sobre els fàrmacs essencials per a la terapèutica cancerosa, publicat a instàncies de l'Organització Mundial de la Salut en els *Annals of Oncology* del mes d'abril del mateix any 1999 (Sikira *et al.*, 1999), es diu, traduït textualment que, atesa la realitat de la disponibilitat de "fàrmacs anticancerosos que aquests últims cinc anys han estat agressivament comercialitzats amb elevat cost i limitat benefici", es fan recomanacions sobre la necessitat d'establir prioritats en l'ús dels que estan actualment al nostre abast. Sobre la base de les seves indicacions i la seva eficàcia, els classifica en tres grups, per concloure, després, que amb el maneig de tan sols disset d'aquests citostàtics, catalogats com essencials en el grup que s'anomena de prioritat I i seleccionats d'un conjunt de quaranta-u, es poden tractar totes les neoplàsies considerades en l'actualitat com a guaribles i també totes aquelles que es beneficien de paràmetres cost/benefici correctes i recomanables. Hom subratlla textualment "Hi ha una tendència creixent per part dels fabricants a difondre una informació positiva en relació amb els fàrmacs anticancerosos a través de notícies de premsa i d'empreses de relacions públiques". "Els pacients i les seves famílies necessiten prendre consciència del caràcter experimental d'aquests tractaments i l'elevat índex de fracàs dels estudis inicials".

Ja el 1990 el National Cancer Institute, a instàncies del Senat nordamericà, publicava un informe sobre com mesurar el progrés de la lluita contra el càncer (National Cancer Institute, 1990). El comitè responsable considerava que aquest progrés havia d'ésser valorat en tres àrees diferents: a través de dades directes com són la incidència, la mortalitat, la supervivència i la qualitat de vida; a través de decisions sobre determinats hàbits com, per exemple, l'ús del tabac i en tercer lloc mitjançant els avenços en els coneixements. S'evidenciava així que les xifres que millor reflecteixen l'estat d'aquesta lluita són les que resulten de la valoració de les dades directes, les quals tradueixen l'eficàcia real de tots els esforços esmerçats, entre els quals compta naturalment l'aplicació de tots els nous coneixements terapèutics. En aquesta mateixa línia i en un article més recent del maig de 1997, titulat "Cancer undefeated", publicat per Bailar III i Gornik, al *New England Journal of Medicine*, s'assenyala que la lluita contra el càncer està lluny d'acabar-se, que els canvis en la mortalitat són molt decebedors i que la prevenció es constitueix en la mesura més efectiva. La mortalitat per càncer ha

continuat augmentant fins fa molt poc i les morts l'any 1994 eren un 2,7% més freqüents que les registrades l'any 1982. Ja l'any 1985 els mateixos autors sentenciaven, traduït textualment, que "35 anys d'esforç intens centrat en les millores del tractament han de ser jutjats com un fracàs". Afegeixen ara que, després de transcórrer dotze anys més, no poden canviar aquesta conclusió malgrat reconèixer àrees d'important progrés terapèutic, com són el tractament de certs tumors infantils i juvenils, de la malaltia de Hodgkin i de les leucèmies agudes, així com també la pal·liació de diversos càncers avançats (BAILAR III & GORNIK, 1997).

De fet resulta summament expressiu que el tractament inicial de moltes de les neoplàsies guaribles o controlables amb quimioteràpia, a penes ha variat des de fa més de vint anys. L'anomenat ABVD, que continua essent d'elecció en la malaltia de Hodgkin, és de fa vint-i-tres anys (1977). La combinació CHOP, que és també d'elecció en el tractament de molts altres limfomes no hodgkinians, és de fa vint-i-quatre anys (1976). Fa també vint-i-tres anys que Eihorn va dissenyar la combinació que és encara el model en el qual es basa el tractament dels tumors testiculars. L'esquema de quimioteràpia que va servir de model de l'anomenat CMF per al tractament del càncer de mama és de fa trenta anys (1969). Els quimioteràpics leukeran i melfalan introduïts fa més de quaranta anys, continuen així mateix essent els preferits en el tractament de molts casos de leucèmia limfàtica crònica i de mieloma. El cisplatí, la ciclofosfamida i les antraciclines (adriamicina), que encara continuen essent medicaments de primera línia, foren ja utilitzats abans de 1973. D'altra banda, no es pot deixar de considerar que molts dels guariments o de millores que actualment es registren en els pacients neoplàstics són deguts més al fet de disposar d'una més correcta estratègia diagnòstica global, d'una més eficaç terapèutica de suport, o al millor ús de la mateixa cirurgia i de la radioteràpia que no a la quimioteràpia pròpiament dita, la qual sovint es limita a complementar de forma més o menys activa els tractaments locals. En aquest sentit, un exemple particularment il·lustratiu és el de les metàstasis hepàtiques aïllades i completament ressecades del càncer colorectal, les quals comporten unes possibilitats de supervivència als cinc anys de l'ordre del 38% (experiència sobre 456 casos del Memorial Sloan-Kattering Cancer Center), possibilitats que l'addició de quimioteràpia pot fins i tot empitjorar (*Journal of Clinical Oncology*, març de 1997) i que de totes maneres no està demostrat que superi (FONG *et al.*, 1997). I malgrat tot, és excepcional que en aquesta situació, tan ben avalada per la literatura, no es prescindeixi quasi mai d'aplicar també quimioteràpia.

TEMPS DE REFLEXIÓ

Personalment crec que, independentment de totes aquestes dades, que demostren un evident estancament, s'han produït alguns progressos que, tot i que aïllats, són importants, com poden ser el control eficaç de la gran majoria de casos de tricoleucèmia amb la cladribina i la pentostatina, el tractament adjuvant del càncer colorectal, l'acció dels taxans especialment en el tractament del càncer d'ovari, menys en el de mama i discutiblement en el pulmonar i altres tumors, i en un altre ordre de fàrmacs, la valuosa activitat de l'a-interferó en el tractament de la leucèmia mieloide crònica i dels factors de creixement que permeten superar les sovint importants granulopènies que es presenten amb els tractaments citostàtics. Tot i que defuig de la temàtica central d'aquesta exposició, cal aquí remarcar que el tractament de suport amb transfusions, amb els suara esmentats factors de creixement, amb certes noves estratègies antibiòtiques, amb l'ús racional dels analgèsics, etc., ha anat també millorant i ha repercutit favorablement en la qualitat de vida dels malalts tractats amb les diverses

pautes quimioteràpiques. Ara bé, i malgrat tot això, estem d'acord que la quimioteràpia pròpiament dita progressa molt lentament, i si bé els nous fàrmacs que es van introduint permeten dissenyar noves combinacions, aquestes, en general, es limiten a millorar de forma discreta el percentatge de remissions i no essencialment el de guariments. És cridanera l'opinió dels autors del treball efectuat a instàncies de l'OMS respecte a les limitacions dels taxans, de la gencitabina i de l'irinotecan per citar fàrmacs introduïts amb gran força de propaganda aquests darrers anys (SIKIRA *et al.*, 1999). Hom pot pensar que potser quasi tot el que podien aconseguir els fàrmacs citostàtics de model clàssic, malgrat les interessants aportacions d'alguns de nous, ja s'ha obtingut. En determinades neoplàsies inguaribles en les quals es pot objectivar un cert allargament de la supervivència, és sovint discutible registrar com a positives (tot i els nous paràmetres d'avaluació de la qualitat de vida i del cost-efectivitat que s'utilitzen) certes remissions aconseguides en pacients amb qualitat de vida força primparada, sobretot des del punt de vista psicològic i que, per mor de continuar els tractaments quimioteràpics, s'han de desplaçar molt més sovint a l'hospital i patir diverses incomoditats. Es fa ja evident que la millora de l'eficàcia de la quimioteràpia convencional necessita l'ajut d'altres mecanismes, com pot ser la vehiculització genètica o, per exemple, l'aconseguiment d'una inhibició efectiva de la glicoproteïna P de la membrana cel·lular, la qual actua a manera de bomba que interfereix l'entrada de certs citostàtics a l'interior de les cèl·lules neoplàstiques. La frase mentre hi ha vida hi ha esperança, presa al peu de la lletra, pot ser perillosa, perquè és sovint qüestionable que la defensa de la vida pugui determinar que no es deixi morir en pau molts pacients.

Fa molt de mal a moltes persones la cada vegada més freqüent difusió, a través dels mitjans de comunicació, de notícies al·lusives a la introducció de nous medicaments o que expliquen que en determinats centres o grups es disposa de recursos que representen un gran avenç, avenç que no rares vegades ja fa un temps que s'ha produït, que ja és conegut per la majoria d'experts i que sovint es limita a beneficiar un grup molt minoritari i concret de situacions dintre d'una determinada malaltia i que els pacients i els seus familiars no estan en condicions de jutjar ni de valorar. Però són notícies que generen dubtes i que creen la inquietud que es pot perdre una oportunitat valuosa, aparentment dintre d'una lògica si es té present el progrés tecnològic actual. En general, no se sap que són poques les notícies que justifiquen els sacrificis que es decideixen portar a terme i que moltes es basen en adquisicions que no han passat encara els controls que es necessiten per aconsellar la seva aplicació a la clínica pràctica. I a més a més i dintre d'aquest ambient que vivim tant tecnificat, no és rar que s'oblidi el més important per a molts i molts pacients, com és que es preservi en el possible la seva qualitat de vida, evitant el seu patiment i que s'esbrini quan l'aferrissament terapèutic pot ser inútil, perquè afegeix innecessàriament més incomoditat, més indignitat, més sofriment. Aquest aferrissament terapèutic arriba fins i tot a molts vells i a moltes persones que si coneguessin a fons les seves possibilitats de guariment o de supervivència i les conseqüències i els efectes secundaris que comporten els tractaments, optarien per descartar-los i acceptar una mort més tranquil·la i digna. El 20-30% de nens que encara moren de càncer tampoc se n'alliberen, com acaba de remarcar un article i una editorial del *New England Journal of Medicine* del dia 3 de febrer d'aquest any 2000 (WOLFE *et al.*, 2000; EDITORIAL, 2000). Quasi tots els nens que moren de càncer reben tractament agressiu fins al final de la seva vida, lamenten textualment aquests articles. Són, doncs, fets molt greus que esdevenen públics i notoris al comunicar-los la revista mèdica més important del món. Massa sovint es produeixen situacions difícils de suportar per arribar a la mort, encara que sigui un xic més tard. Sanz Ortiz (*Medicina Clínica*, del 20 de març de 1999) alerta sobre la medicalització de

la mort i la creació tecnològica de morts vivents. Recorda que l'objectiu fonamental de la medicina és el bé dels malalts i que aquest bé és diferent en cada moment i en cada cas, segons l'estat evolutiu del procés patològic (guarible, crònic, avançat, progressiu o orgànic) i les preferències i voluntat dels pacients. "Mai provoquis que el tractament sigui més difícil de patir que la pròpia malaltia". Cal remarcar, també, que en determinats pacients afectats de malalties considerades especialment quimiosensibles, com són les hematològiques, repetidament esmentades, i certs càncers sòlids, com els de mama i d'ovari, pot estar justificada la perseverança, ja que sovint es mostren repetidament sensibles als successius recursos terapèutics i s'aconsegueix, aleshores, que pugui augmentar significativament la seva supervivència, fet que els dóna opció a valorables períodes de benestar i potser a viure esdeveniments que compensen tots els sacrificis. Cal insistir que és molt important individualitzar (Sanz Ortiz, 1999).

El més punyent i aparentment contradictori és que fins i tot els qui pensem amb gran respecte sobre la dimensió humana d'aquestes malalties, hem de confessar que hem caigut, i encara caiem alguna vegada, en els defectes que critiquem. Perquè aquest respecte a les persones és evidentment compatible amb el respecte a donar totes les oportunitats als pacients sobre la base de les exigències dels coneixements i del progrés científic que cal sempre mesurar. A mi mateix, per exemple, no em deixa de produir neguit el record de les pacients afectades de càncer de mama a les quals vaig indicar personalment, a partir de 1994 i després d'una estada en el Memorial Sloan-Kattering Cancer Center de Nova York, la quimioteràpia intensiva seguida d'autotrasplantament. Es dóna la circumstància que totes són mortes després d'haver superat el difícil procediment en diferents centres ben preparats, entre els quals n'hi havia de prestigi internacional. Mentrestant continuo visitant moltes més pacients, que operades abans del 1994 i també amb la circumstància de presentar deu o més ganglis axil·lars afectats, continuen en remissió completa aparent i excel·lent qualitat de vida al cap de cinc, deu o més anys d'un tractament químic i/o hormonal molt menys agressiu. Perquè ningú no pot rescabalar els sofriments que certes decisions que s'han pres, precisament perquè s'està al dia del progrés científic, han produït a determinats malalts i a les seves famílies. Quasi tots els oncòlegs, sinó tots, ens hem d'incloure en aquest sincer sentiment respecte a decisions que podrien haver estat molt més suportables per als malalts. Més agressivitat no vol dir més efectivitat. Voler córrer sense la definitiva confirmació científica, no vol dir que s'arribarà més lluny. Que es rebi un conjunt de fàrmacs potents per via endovenosa no equival a millorar substancialment el malalt ni vol dir que hagi de ser més eficaç que l'administració d'una senzilla pastilla hormonalment activa per via oral. Un cas de bona resposta a un tractament agressiu no sempre justifica aplicar sistemàticament el mateix tractament a altres pacients per un si de cas i malgrat una acusada toxicitat. Són aquestes grans veritats que molta gent no entén i que a determinats oncòlegs els costa més que a d'altres acceptar. I en dir tot això sóc ben conscient de la dificultat d'exercir que tenim els oncòlegs i els hematòlegs, de la duresa extraordinària de moltes de les nostres decisions, de la dificultat de situar-nos en aquest difícil equilibri d'actuar respectant els avenços de la ciència, mentre es valora al màxim les característiques de determinats protocols amb el major respecte a la suportabilitat dels pacients. És un esforç que castiga encara més aquesta tasca molt i molt feixuga pròpia de les nostres especialitats.

EL FUTUR

Hom pot concloure, en relació amb el present que és molt el camí recorregut però que

queda encara molt camí per fer. No ens podem conformar amb la realitat actual i hem de perseverar en l'esforç que ens condueixi a disposar de fàrmacs dotats d'una major capacitat correctora i menys destructors, que aconsegueixin interferir, amb una precisió superior, fases més precoces i més vinculades al mateix origen de la malaltia. Perquè cal tenir ben present que les malalties neoplàstiques es desencadenen a partir de desviacions dels gens que intervenen en el control de la multiplicació cel·lular. Els gens muten, s'amplifiquen o són objecte de translocacions que determinen el desencadenament d'una proliferació anòmala. Uns gens faciliten la multiplicació i d'altres la inhibeixen afavorint la mort programada o apoptosi. És així com es configura el caràcter agressiu d'unes malalties i l'acumulatiu, relativament quiescent, d'altres i és així també com, coneixent els gens responsables, podrem arribar a interferir la mateixa patogènesi de tots aquests processos. S'està a punt de disposar del projecte del genoma humà i ben aviat la prevenció, el pronòstic, i la terapèutica es beneficiaran molt de la tecnologia vinculada al coneixement que ens proporcionarà saber, cada vegada amb més precisió, quines persones poden tenir una determinada malaltia, quines persones, per exemple, poden estar més perjudicades pel tabac i quines poden potser fumar tota la vida sense risc teòric especial. En aquest sentit i com exemple expressiu, hom pot citar la importància pràctica del descobriment dels gens BRCA1 i BRCA2, les mutacions dels quals determinen que existeixi un risc important de patir càncers de mama i d'ovari (Miki *et al.*, 1994; Wooster *et al.*, 1995). Independentment dels problemes socials i ètics que aquest coneixement pugui plantejar tant individualment com en altres camps (companyies d'assegurances, per exemple), és indubtable que la prevenció i el diagnòstic precoç de moltes malalties en resultaran beneficiats, la qual circumstància comportarà lògicament una disminució progressiva de la mortalitat no vinculada als avenços terapèutics. D'altra banda disposem d'alguns exemples ben demostratius que la troballa de noves anomalies moleculars permet, no solament identificar amb major precisió diferents neoplàsies, sinó també disposar de possibles nous punts d'atac per interferir terapèuticament la seva gènesi i el seu desenvolupament. Ens referim concretament al pas de material genètic des d'un cromosoma a un altre cromosoma que es produeix en diverses malalties. Aquest pas de material genètic determina la formació de nous gens quimèrics, els quals codifiquen la producció de proteïnes, les quals determinen, aleshores, que es produeixi una multiplicació cel·lular anòmala. Hom disposa ja de tractaments que actuen sobre punts "diana" que resulten d'aquests trasllats de material genètic i aconsegueixen així interferir, per exemple, la multiplicació cel·lular leucèmica de l'anomenada leucèmia promielocítica aguda o bé bloquejar la producció de la proteïna (tirosin-cinasa) que ocasiona la multiplicació cel·lular leucèmica de la leucèmia mieloide crònica. En el recent Congrés de l'American Society of Hematology, celebrat a New Orleans, aquest darrer descobriment va arrancar una significativa ovació dels més de 17.000 congressistes, ben conscients d'assistir a una comunicació per ventura autènticament històrica. Per primera vegada, en efecte, s'aconsegueix la remissió completa d'una malaltia, que en la gent jove requereix sovint trasplantament i és mortal en la gran majoria de malalts, mitjançant l'aplicació d'un nucleòtid antisentit (STI-571) la qual és una terapèutica molt més selectiva que les utilitzades fins ara (Editorial, 1999c). Aquests nucleòtids antisentit s'estan també aplicant en altres malalties neoplàstiques i així, per exemple, en els limfomes fol·liculars s'està assajant l'anomenat BCL-2 antisentit per inhibir la proteïna BCL-2 antiapoptòtica. Cal també comptar amb la possibilitat de procedir a la manipulació molecular d'una determinada població cel·lular, ja sigui *ex vivo*, amb reintroducció posterior del material modificat, o bé directament *in vivo*.

I, a més a més, no solament s'aniran produint progressos en genètica molecular sinó també mitjançant l'ús intel·ligent d'altres recursos molt més selectius que la tosca quimioteràpia convencional. De fet ja fa vint-i-tres anys que la Food and Drug Administration (FDA) aprovà l'ús d'un antagonista dels receptors hormonals del càncer de mama, el tamoxifè, que continua sent un dels medicaments més valuosos en el tractament del càncer de mama i d'elecció encara quan, en les pacients postmenopàusiques, es demostra la positivitat dels receptors hormonals en les cèl·lules proliferants. El tamoxifè és un exemple de mecanisme més selectiu i a la vegada molt més ben tolerat com ho són els antiandrògens en el tractament de l'altra neoplàsia més hormonosensible que coneixem, el càncer de pròstata, el qual així mateix respon lògicament al bloqueig químic de la producció androgènica que hom pot produir amb els anàlegs de la gonadotrofina. Són exemples, doncs, ben demostratius de l'efectivitat de fàrmacs que actuen modificant circumstàncies específiques, en aquests casos hormonals, que es donen en determinats tumors. I en aquest mateix sentit cal citar també amb certa rellevància que s'estan actualment sintetitzant anticossos monoclonals dirigits contra antígens de cèl·lules leucèmiques o limfomatoses (antiCD52, antiCD20, antiCD33, etc), o bé contra determinats gens com és el gen c-erb-B_2 (Herceptinaâ) en el cas concret de determinats casos de càncer de mama avançat que evidencien sobreexpressió Her2. Recordem, per últim, encara que sigui de passada, els nous tractaments antiangiogènesi, l'objectiu dels quals és aconseguir la destrucció dels vasos que alimenten el tumor. Un fàrmac molt conegut per la seva capacitat teratogènica, la talidomida, sembla aconseguir al voltant d'un 30% de respostes en mielomes recidivats, valent-se, en part, d'aquest mecanisme. El mateix *New England Journal of Medicine* li dedica un editorial al número del 18 de novembre de 1999 (Singhal *et al.*, 1999).

Tinguem també present, en un altre ordre de progressos, que, a partir de cèl·lules embrionàries obtingudes d'embrions congelats i a través de la seva capacitat de diferenciar-se, mitjançant la inducció de la seva diferenciació vers determinats teixits, per l'acció de diversos factors de creixement, hom disposarà també de material humà per reconstruir o substituir vísceres malaltes.

I en arribar al final d'aquesta exposició i després de tot el que hem comentat, no ens poden quedar a penes dubtes que estem ja assistint, com passa sempre al llarg de la història de qualsevol disciplina científica, al final d'una molt llarga etapa i al començament d'una altra que ja està manifestant la seva presència i les seves possibilitats. Estem ja fins i tot penetrant i coneixent cada vegada més el mecanisme genètic de l'envelliment i no és massa aventurat afirmar que potser un dia no solament es pugui allargar fins i tot la vida, sinó més versemblantment, bloquejar la síntesi dels gens de la immortalitat que afecten les cèl·lules canceroses. Coneixem, en efecte, des de l'important treball original de Kim i col·laboradors (1994) a *Science*, què són els anomenats telòmers que governen la vida de les cèl·lules i que ubicats en els extrems dels cromosomes són sintetitzats mitjançant l'acció de l'enzim telomerasa, del qual disposen les cèl·lules embrionàries i canceroses per aconseguir la seva immortalitat. Les cèl·lules normals que posseeixen un capital determinat de telòmers, envelleixen i moren al no disposar de telomerasa i, per tant, de la capacitat de sintetitzar els telòmers que van perdent. Les cèl·lules neoplàstiques que van recuperant el dot de telòmers, es multipliquen contínuament fins acabar amb la vida de l'hoste que pateix la seva presència. Imaginem que un dia disposem en clínica humana d'un inhibidor de la telomerasa, el qual d'una forma àmplia i inespecífica interfereixi la síntesi de telòmers i determini que s'aturi el desenvolupament d'un gran nombre de neoplàsies.

Diu David LANE (1998), en un treball publicat el maig de 1998 a la revista *The Lancet*, que és sempre instructiu endevinar el futur i que és molt possible que, en el camp concret de les malalties neoplàstiques, s'esdevingui un gran canvi en els pròxims vint-i-cinc anys, els mateixos que s'ha trigat a arribar on som ara, des que començà l'aplicació de la biologia molecular en el terreny del càncer. És fàcil presagiar que la distància entre els conceptes bàsics i la seva aplicabilitat clínica s'anirà escurçant progressivament fins arribar a una nova època que, gràcies a aquesta progressiva aproximació, disposarem ja de tractaments molt més selectius, molt més correctors i molt més ben dirigits, per tant, contra els mecanismes íntims que intervenen decisivament en la gènesi i el desencadenament de la malaltia neoplàstica. En arribar aquest moment, la majoria dels actuals tractaments, molt valuosos ara, però sovint massa tòxics, quedaran reduïts a una pura anècdota històrica.

BIBLIOGRAFIA

BAILAR, III, J. C.; H. L. GORNIK (1997) "Cancer undefeated". *N. Engl. J. Med.*, 336: 1569-1574.

BRAVERMAN, A. S. (1991) "Medical oncology in the 1990s". *Lancet*, 337: 901-902.

CHABNER, B. A.; M. L. ROTHENBERG (1991) "Medical oncology in the 1990s". *Lancet*, 338: 576-577.

EDITORIAL (1999a) "Chaos surrounds high-dose chemotherapy for breast cancer". *Lancet*, 353: 1633.

EDITORIAL (1999b) "Drug-company decision to end cancer trial". *Lancet*, 354: 1045.

EDITORIAL (1999c) News. "New treatment for CML".*Lancet*, 354: 2057.

EDITORIAL (2000) "Case of children who are dying of cancer". *N. Engl. J. Med.*, 342: 347-348.

FONG, Y. *et al.* (1997) "Liver resection for colorectal metastasis". *J. Clin. Oncol.*,15: 938-946.

KIM, N. W. *et al.* (1994) "Specific association of human telomerasa activity with immortal cells and cancer". *Science*, 266: 2011-2015

LANE, D. (1998) "The promise of molecular oncology". *Lancet*, 351 (suppl II): 17-20.

MAC NEL, M.; Eisenhauer, E.A. (1999) "High-dose chemotherapy: Is it standard management for any common solid tumor". *Ann. Oncol.*, 10: 1145-1161.

MIKI, Y. *et al.* (1994) "A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1". *Science*, 266: 66-71.

NATIONAL CANCER INSTITUTE (1990) "Extramural committee to asses measures of progress againts cancer. Measurement of progress againts cancer". *J. Natl. Cancer Inst.*, 82: 825-835.

SANZ ORTÍZ, J. (1999) "Tecnología y beneficiencia del enfermo". *Med. Clin.* (Barc), 112: 380-383.

SIKIRA, K. *et al.* (1999) "Essential drugs for cancer therapy. A World Health Organization Consultation". *Ann. Oncol.*, 10: 385-390.

SINGHAL, S. *et al.* (1999) "Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma". *N. Engl. J. Med.*, 341: 1565-1571.

TOBIAS, J. S. *et al.* (1991) "Medical oncology in the 1990s". *Lancet*, 337: 1220-1221.

WOLFE, J. *et al.* (2000) "Symtoms and suffering at the end of life in children with cancer ". *N. Engl. J. Med.*, 342: 326-336.

WOOSTER, R. *et al.* (1995) "Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2". *Nature*, 378: 789-792.