

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS
SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

ON SOM I ON ANEM
AL CAP DE MIG SEGLE
DE TRACTAMENT QUÍMIC
DE LES MALALTIES NEOPLÀSTIQUES

Conferència pronunciada per
JORDI SANS I SABRAFEN
en la sessió conjunta
de les seccions de ciències
el dia 8 de maig de 2000

BARCELONA
2004

ON SOM I ON ANEM
AL CAP DE MIG SEGLE
DE TRACTAMENT QUÍMIC
DE LES MALALTIES NEOPLÀSTIQUES

This One



YBZB-NWK-QZXC

INSTITUT D'ESTUDIS CATALANS
SECCIÓ DE CIÈNCIES BIOLÒGIQUES

ON SOM I ON ANEM
AL CAP DE MIG SEGLE
DE TRACTAMENT QUÍMIC
DE LES MALALTIES NEOPLÀSTIQUES

Conferència pronunciada per
JORDI SANS I SABRAFEN
en la sessió conjunta
de les seccions de ciències
el dia 8 de maig de 2000

BARCELONA
2004

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Sans i Sabrafen, J.

On som i on anem al cap de mig segle de tractament químic
de les malalties neoplàstiques
ISBN 84-7283-499-9

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques

II. Títol

1. Tumors — Quimioteràpia

616-006-085.28

© Jordi Sans i Sabrafen

© Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició
Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: abril de 2000

Primera reimpressió: setembre de 2004

Tiratge: 600 exemplars

Imprès a Altés, SL

Carrer de Cobalt, 160. 08907 L'Hospitalet de Llobregat

ISBN: 84-7283-499-9

Dipòsit Legal: B. 35726-2004

Són rigorosament prohibides, sense l'autorització escrita dels titulars del *copyright*, la reproducció total o parcial d'aquesta obra per qualsevol procediment i suport, incloent-hi la reprografia i el tractament informàtic, la distribució d'exemplars mitjançant lloguer o préstec comercial, la inclusió total o parcial en bases de dades i la consulta a través de xarxa telemàtica o de la Internet. Les infraccions d'aquests drets estan sotmeses a les sancions establertes per les lleis.

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 meua particular visió sobre l'estat actual i sobre les perspectives futures d'aquest tractament. Ateses aquestes consideracions, és lògic que el lector n'esperí una versió construïda sobre la base dels coneixements, dels pensaments i de les reflexions que he anat assumint i elaborant durant una experiència tan dilatada. Crec, a més a més, que ho he de fer amb sinceritat, amb la major objectivitat possible i, sens dubte, amb independència de criteri. El meu relat no es pot deslligar, aleshores, dels orígens i del passat pròxim d'aquesta llarga història, la qual comença ja fa aproximadament uns cinquanta anys, cinc menys que els transcorreguts des que les mostasses nitrogenades, en expressió del meu mestre Jean Bernard, passaren dels camps de batalla de Flandes a les venes dels pacients neoplàstics inaugurant, així, la quimioteràpia citostàtica en la història de la medicina.

Quan l'any 1951 vaig començar els estudis de medicina, feia tan sols uns set anys que s'havia introduït la penicil·lina a la pràctica clínica i tot just en feia tres des de l'inici de l'ús dels corticoides en el tractament de l'artritis reumatoide. Dos anys després, l'any 1953, va tenir lloc el transcendent descobriment de l'estructura del DNA i era també durant aquests anys que s'anaven assajant els primers antimetabòlits i alquilants en el tractament de les leucèmi-

es i dels limfomes. No es contemplava, aleshores, el tractament quimioteràpic de les neoplàsies sòlides. Des de la introducció, a començament de segle, de la radioteràpia com a primer tractament específic important, fins a l'any 1946, data de la primera aplicació clínica de les mostasses nitrogenades, que inicia la moderna quimioteràpia antineoplàstica, havien transcorregut més de quatre dècades. Durant aquest llarg període, s'havia procurat treure el major profit de la irradiació en el tractament de diversos processos localitzats i s'havien aconseguit així notables resultats, tot i que moltes vegades amb el decisiu ajut de la cirurgia, la qual, en aquesta fase, havia assolit ja un notable desenvolupament i havia contribuït, més que la mateixa radioteràpia, al guariment de molts pacients amb càncer. Però tot i aquest valorable progrés, quan acabà la Segona Guerra Mundial, continuaven morint la majoria de pacients afectats de malalties malignes. I aquesta situació és la que es mantenia quan vaig entrar per primera vegada a la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona, perquè, tot just aleshores, es començava l'aplicació de la radioteràpia d'alta energia i s'estava aprenent el maneig dels primers citostàtics que s'utilitzaven encara aïlladament i en dosis força limitades. Poc pensava que el destí em reservaria el privilegi de poder seguir tota la impressionant evolució tecnològica i terapèutica que es produiria durant la segona meitat del segle xx.

L'any 1954, a la Clínica Mèdica A de Pedro i Pons, sota la iniciativa de Pere Farreras i junt amb Rozman i Woessner, sent encara estudiant, vaig participar en la creació del primer dispensari de malalties de la sang de l'Hospital Clínic. Els hematòlegs vam ésser els primers que utilitzàrem citostàtics i, precisament, aquesta experiència va ser tinguda en compte als Estats Units, quan a final dels anys seixanta i a començament dels anys setanta, la seva indicació es va estendre al tractament dels tumors sòlids. Així mateix, quan l'any 1972 s'aprovà oficialment als Estats Units l'oncologia mèdica com a nova especialitat, van continuar sent prioritàriament els hematòlegs els qui assumiren les funcions d'oncòlegs mèdics, atesa la seva formació d'internistes que els permetia assolir la responsabilitat de tractar neoplàsies de localitzacions molt diverses. Va ser a través de la quimioteràpia que, als Estats Units, foren constituïdes les primeres unitats d'hematologia i oncologia mèdica, i va ser també aquest model el que condicionà que, l'any 1973, creéssim, a l'Hospital de la Creu Roja de Barcelona, la nostra Unitat d'Hematologia i Oncologia Clínica. Aquells eren temps en què encara no s'havia produït el ple desenvolupament de moltes especialitats.

Període de progrés

A poc a poc, i en el camp concret de les leucèmies i dels limfomes, es van anar, doncs, introduint els primers citostàtics. Mentre s'estaven assajant les mostasses nitrogenades en el tractament dels limfomes, l'any 1948, Sidney

Farber publicava en el *New England Journal of Medicine* que un antimetabòlit, l'aminopterina, havia aconseguit, per primera vegada en la història de la medicina, cinc remissions completes en una sèrie de setze nens afectats de leucèmia aguda. Un any després, el mateix Farber introduïa l'ametopterina (metotrexat), la qual substituïria definitivament l'aminopterina per constituir-se en un dels medicaments més importants (encara plenament vigent) per al tractament de la leucèmia aguda i d'altres neoplàsies, tant hematològiques com sòlides. Aquests dos fàrmacs, els corticoides, utilitzats també, per primera vegada, en la leucèmia aguda l'any 1950 (Pearson i Farber) i l'antimetabòlit anàleg de les purines, mercaptopurina, introduït per Burchenal l'any 1952, aconsegueixen les primeres remissions d'aquesta malaltia considerada, fins aleshores, irremeiablement mortal. Des del 1958 i fins al 1967 s'usen altres nous fàrmacs, com la vincristina, l'arabinòsid de la citosina, la daunorubicina i la ciclofosfamida. Es defineix, aleshores, el concepte de remissió completa i parcial, i es comprova que la combinació vincristina-prednisona és la millor per aconseguir aquesta remissió completa. S'estableix, així mateix, el concepte de tractament de manteniment, amb l'objectiu de mantenir la remissió completa aconseguida, i s'evidencia que la combinació mercaptopurina-metotrexat és superior a l'ús aïllat de cadascun d'aquests agents. Els anys 1967 i 1968 s'assagen altres combinacions poliquimioteràpiques, com les conegudes amb les sigles POMP (Henderson) i VAMP (Freireich), esquemes després superats, els quals precedeixen altres models de poliquimioteràpies que sorgiran després. Es parla també d'altres nous conceptes, com són el de la consolidació del tractament, el de la reinducció de la remissió, per prevenir possibles recidives inaparents intercalades i s'estableix la noció de santuari farmacològic per aquelles zones, com el sistema nerviós central i els testicles, on hi ha dificultat d'arribada dels fàrmacs. Paral·lelament s'introdueixen, a més a més, les transfusions de concentrats de plaquetes i diversos esquemes de tractament antibiòtic per dominar les infeccions, tractaments que permeten un millor control de les complicacions vinculades a l'ús dels nous quimioteràpics.

Paral·lelament a aquest important progrés en el tractament de les leucèmies agudes infantils, el qual evidencia l'efectivitat dels nous agents químics, van arribant dades, molt esperançadores, en relació amb els resultats també importants aconseguits pels radioterapeutes en la malaltia de Hodgkin, després de força anys de seguiment de diversos grups de pacients tractats amb un mètode molt ben programat. I és així com, en els anys seixanta, la malaltia de Hodgkin també es constitueix com un autèntic model per a la futura oncologia. Perquè a més de ser, aleshores, una de les neoplàsies malignes que es beneficia més espectacularment dels efectes de la irradiació, es constitueix també com a malaltia pilot en relació amb la importància pràctica d'establir criteris d'extensió, que divideixen així aquestes malalties en estadis clínics. És a partir dels resultats aconseguits, mitjançant l'aplicació de la radioteràpia, que es de-

dueix l'origen focal de la malaltia de Hodgkin i la seva prioritària propagació local per via limfàtica. L'any 1950 és quan Vera Peters, radioterapeuta canadenca, presenta, en efecte, la seva important sèrie de pacients que classifica en estadis I i II, quan la malaltia es presenta localitzada sigui per damunt o per sota del diafragma i, per tant, susceptible de remetre o guarir amb tractament local i, en estadi III, quan la malaltia afecta tant el supra com l'infradiafragma i és, doncs, molt més difícilment controlable. I això tan aparentment elemental es constitueix en el punt clau del pronòstic i del tractament de la malaltia. S'evidencia així la importància de fixar-ne l'extensió i de conèixer si hi ha o no localitzacions ocultes que puguin fer equivocar l'estratègia terapèutica. La mateixa Vera Peters publica, l'any 1958, un seguiment de vint anys o més de molts pacients, amb la comprovació que els que havien viscut deu anys en remissió completa gairebé no tenien risc de recidir en els següents deu anys. Eren dades que arribaven mentre s'estava entrant de ple en la nova era de la radioteràpia d'alta energia, amb bombes de cobalt, betatrons i acceleradors lineals, que determinaren que, el 1963, els radioterapeutes de Manchester Easson i Rousell publicuessin en el *British Medical Journal* un treball titulat «The cure of Hodgkin's disease», el qual causà un gran impacte en testimoniar, per primera vegada, d'una manera certament consistent, que una malaltia neoplàstica, considerada fins aleshores com a mortal, passava a ser contemplada amb nou optimisme, amb evidents possibilitats de guariment.

En arribar l'any 1965, la malaltia de Hodgkin està de moda. Es registren avenços en totes les àrees. Se n'admet la guarició mitjançant la radioteràpia, es comprova el notable valor terapèutic que desenvolupen sobre ella certs citostàtics i se n'estableix la divisió en categories histològiques de pronòstic diferent. Aquell mateix any la comunitat científica es reuneix a Rye (Nova York) per unificar criteris en el famós International Symposium on Hodgkin's Disease, on s'aprova una nova classificació histològica de la malaltia i una divisió en quatre estadis d'extensió. L'estadi IV significa l'afectació del teixit no limfàtic, com el pulmó, ossos, fetge, etc. i no és tributari de l'aplicació de radioteràpia, la qual té també una eficàcia limitada en l'estadi III. Però, amb quina seguretat es podia afirmar que la malaltia estava autènticament localitzada? Perquè el que era evident és que molts casos, aparentment localitzats en l'estadi I i correctament tractats, recidivaven a distància, la qual cosa vol dir que inicialment cursaven amb focus patològics distants que, amb la simple valoració clínica i radiològica, no es podien detectar. Calia, per tant, perfeccionar els nostres mètodes per evidenciar localitzacions ocultes, especialment a l'abdomen, caixa tancada de difícil accessibilitat. I així, des de l'any 1961 i abans de la reunió de Rye, s'utilitzava ja la limfografia, introduïda pel cirurgià britànic Kinmonth l'any 1950, per detectar localitzacions ganglionars retroperitoneals i el grup de Kaplan, a Stanford, introduïa, poc temps després de Rye, la laparotomia diagnòstica. S'arribava, així doncs, a obrir l'abdomen per fixar, amb la major preci-

sió possible, l'extensió del procés, sempre en funció de poder indicar la radioteràpia amb el mínim risc de perdre un temps valuós. Faltava ja poc perquè De Vita, Serpick i Carbone del National Cancer Institute dels Estats Units comunicassin, l'any 1970, els resultats aconseguits pel primer model de combinació de quimioteràpics anomenat MOPP, el qual, introduït l'any 1964, aconseguiria, fins i tot, guarir els pacients en l'estadi IV. Aquest era també un motiu important per ésser precisos en l'establiment de l'estadi i, així, poder escollir, tan encertadament com fos possible, entre la indicació de radioteràpia i la de poliquimioteràpia, la qual, repetim, s'acreditava, a partir d'aleshores, com a potencialment curativa dels estadis avançats. Amb el MOPP s'introdueix, en efecte, el primer model de poliquimioteràpia amb pretensió eradicativa, el qual administra la màxima dosi de fàrmacs en el mínim temps possible, sobre la base de considerar que la xifra de mortalitat cel·lular augmenta en proporció a les dosis de les drogues, de manera que, com més elevada és la dosi, major també ha de ser el nombre de cèl·lules eradicades. És per això que es procura donar la dosi màxima compatible amb una toxicitat suportable. La combinació s'administra en tandes o cicles i es fuig, doncs, de les petites dosis aplicades de manera continuada durant llargs períodes de temps i sense interrupció. És una quimioteràpia a base de diverses drogues (poliquimioteràpia), eradicativa, intensiva i intermitent que, en els períodes lliures, permet la recuperació hematopoètica i dels altres efectes tòxics.

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 citostàtics, cosa que obliga que tots els oncòlegs mèdics anem aprenent sobre la marxa a través d'un notable esforç, el qual condiciona que el nostre grup publiqui, l'any 1976, el *Manual de quimioterapia antineoplásica* (Ediciones Toray). Durant aquests anys s'assagen, en efecte, nombrosos nous citostàtics que, com els alcaloides ja mencionats de la vincapervinca, vincristina i vinblastina, l'arabinòsid de la citosina, la daunorubicina i d'altres com el fluorouracil, clorambucil, melfalan, procarbina, nitrosourees, ciclofosfamida, cisplatí, etc., ofereixen un ampli ventall de possibilitats que, des del final de la dècada dels seixanta, abasta també, com a fita conceptualment molt important, el tractament de certs tumors sòlids. El progrés és estrictament empíric i tant els limfomes, els hodgkinians i la resta, com les leucèmies agudes continuen sent autèntiques malalties pilot per a la valoració clínica dels diferents citostàtics i presten, així, una inestimable contribució al progrés general de la quimioteràpia citostàtica.

Els limfomes, particularment la malaltia de Hodgkin i les leucèmies, introdueixen la història d'una parcel·la important de l'oncologia clínica actual. Es parla, cada vegada més, dels conceptes que hem esmentat de remissió completa i parcial, de la durada de la remissió, de l'interval lliure de la malaltia, de recidiva, de la supervivència lliure de recidiva. I és que ambdós grups de malalties, per la seva gran sensibilitat, permeten una valoració ràpida d'aquestes respostes i, per tant, de l'eficàcia terapèutica dels fàrmacs responsables, la qual cosa en facilita l'establiment de la posologia òptima, de la pauta d'administració i dels efectes secundaris. És curiosa ja per si mateixa, a la vegada que expressiva de l'enginy científic, la sistemàtica d'estudi de cada citostàtic amb l'objectiu de valorar-ne la possible eficàcia clínica. En aquest punt l'home es converteix en un autèntic subjecte d'experimentació sobre la base del pronòstic mortal de la malaltia que es tracta, i que justifica que sigui objecte de proves terapèutiques controlades que poden ésser beneficioses. I és així com es va configurant l'actual metodologia d'introducció en clínica de les drogues que, en els animals d'experimentació, demostren l'efecte antitumoral. Aquesta metodologia abraça les fases d'estudi I, II, III i IV, respectivament aplicades a la nostres malalties a l'hora d'enriquir-les de noves aportacions terapèutiques. Primer, hem de conèixer la màxima dosi tolerada d'acord amb diferents esquemes i vies d'administració, així com els efectes secundaris i altres diversos aspectes farmacodinàmics. Després, s'estudia l'activitat antitumoral per comparar-la, més endavant, amb la d'altres citostàtics ja introduïts. Finalment, el fàrmac en qüestió s'utilitzarà en un gran nombre de malalts, i adquirirà així l'experiència necessària per establir la dosi i la pauta d'administració òptima.

En aquesta època, que va des del 1960 al 1977, s'aconsegueixen combinacions curatives 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'aconsegueixen també llargues remissions en pacients amb metastasis de carcinoma de mama, d'ovari i pulmonar de cèl·lules petites, fins i tot amb discrets percentatges de possible guariment aparent. La introducció, l'any 1969, de la poliquimioteràpia quintuple 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 se'n suggereix la possible aplicació a certs sarcomes i altres carcinomes.

Als anys setanta, atesos tots aquests resultats aconseguits pels nous agents químics, es crea la necessitat d'organitzar, d'una manera nova, l'assistència als pacients neoplàstics. S'acredita el concepte que hem esmentat d'estratègia oncològica, entesa com a programació en cada malaltia i en cada malalt, d'un mètode diagnòstic i terapèutic 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 aquestes en determinats processos. Va assolint

així un 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 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. Malgrat tot, si es fa una anàlisi de la naturalesa i dels mecanismes d'acció dels nous agents, s'ha de considerar, ja d'entrada, que no són encara idonis, perquè no representen un tractament etiològic, a diferència del cas dels antibiòtics respecte a les malalties infeccioses. Actuen, a més, 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 en la multiplicació de les cèl·lules normals. Tant la radioteràpia com la quimioteràpia lesionen, en efecte, les cèl·lules neoplàstiques i les cèl·lules sanes a la vegada, molt especialment les dotades de més capacitat proliferativa. Els malalts sovint han de suportar, així, efectes secundaris de tota mena, i si bé la majoria resisteixen acceptablement els tractaments, d'altres ho passen bastant malament. És clar, també, que les intoleràncies immediates com els trastorns digestius, els hematològics i l'alopècia duren solament el que dura el tractament, per la qual cosa val ben bé la pena suportar-les si hi ha importants probabilitats de guariment o d'allargament de la supervivència. Són medicaments que, en general, desenvolupen la seva acció sense l'exquisidesa que hauria de tenir qualsevol droga autènticament discernidora entre allò que és normal i allò que és patològic i capaç de guarir sense fer mal. Perquè aquest mal no es limita a les esmentades intoleràncies, al cap i a la fi completament passatgeres, sinó que, de vegades, persisteix al llarg del temps i pot deixar definitivament marcat el malalt tractat. Amb certes combinacions, per exemple, la gran majoria de malalts poden quedar estèrils, i amb d'altres, una petita però significativa proporció. Certs alquilants afavoreixen, a més, la presentació de segones neoplàsies com leucèmies, limfomes o tumors sòlids que, en el cas concret dels pacients hodgkinians tractats amb MOPP i/o radioteràpia, apareixen al cap de cinc, deu, quinze i més anys, amb un risc acumulat d'un 20 % aproximadament. Són combinacions que neixen tant de consideracions estrictament científiques com de l'empirisme i de l'experimentació humana. De vegades, sembla que importi menys el seu íntim mecanisme d'acció que la demostració purament empírica de l'efectivitat del tractament. Es tracta d'aconseguir una combinació activa sense que comptin tant les excel·lències farmacològiques dels ingredients, sempre que aquesta combinació pugui ser més o menys suportada. Però, amb tot, és evident que, procedint així s'obtenen resultats que en algunes malalties són, com hem dit, espectaculars i ningú posa en dubte, aleshores, que tot el mètode que s'està desenvolupant, a un ritme certament molt ràpid, és el més vàlid per aconseguir progressar. Durant aquests anys, es considera, a més, que el coneixement del

maneig de tots els citostàtics anirà millorant i que se n'incorporaran, sense parar, d'altres de nous, ampliant lògicament, cada vegada més, el ventall de malalties que se n'aniran beneficiant. Perquè, tot i considerar els valorables efectes secundaris i els altres inconvenients que s'havien d'afrontar i malgrat preveure, a més, les limitacions que comportaven els mecanismes d'acció dels nous fàrmacs, s'havia de reconèixer que s'estaven assolint importants victòries terapèutiques. Com ja hem remarcat, amb l'ús adequat dels nous tractaments químics, de la cirurgia i de la radioteràpia, a final dels anys setanta, s'aconseguia guarir, aproximadament, més de la meitat dels pacients neoplàstics. En el cas concret de la malaltia de Hodgkin, dels tumors testiculars i d'altres malalties amb moltes probabilitats de guariment o de resposta perllongada amb bona qualitat de vida, els inconvenients terapèutics eren compensats àmpliament per les importants possibilitats de recuperar el benestar perdut. El progrés aconseguit era, sens dubte, molt important.

Període d'estancament

Des de l'any 1977 i durant 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 noranta. 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 el gran coratge i l'energia dels qui perseveren en nous assaigs, 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 mantenen dubtes sobre aquesta manera de procedir. Creu que quasi cap dels assaigs terapèutics que s'efectuen en la 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».

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. Són respostes que, essencialment, no

esgrimeixen cap argument consistent que qüestionï 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, s'ha de lluitar, 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 vuitanta, condueix diversos grups a decidir aplicar-los dosis més altes seguides del rescat hemopoètic en el tractament del càncer de mama. L'aplàsia medul·lar que necessàriament en resulta es contraresta, doncs, mitjançant l'autotrasplantament de cèl·lules progenitores hemopoètiques prèviament recollides i conservades. La indicació es concreta en el tractament adjuvant del càncer de mama, amb deu o més adenopaties axil·lars afectades i també per a determinades pacients, amb la malaltia més disseminada i evidenciada per la presència de metàstasis a distància. És així com s'arriba a aplicar l'autotrasplantament en els tumors sòlids considerats quimiosensibles. Es tracta d'extrapolar al seu àmbit els resultats positius, aconseguits prèviament per aquest procediment en el tractament dels limfomes i de les leucèmies agudes, neoplàsies aquestes últimes que, de tota manera, com que són en general més sensibles a la quimioteràpia que els càncers sòlids, poden encara respondre més favorablement a increments de dosi si, després de ser tractades amb esquemes convencionals, es mostren resistents o bé recidiven. El fonament científic de l'autotrasplantament consisteix a poder donar dosis encara més altes, i per tant més tòxiques, d'agents que no poden controlar la malaltia amb les dosis prèviament establertes i acreditades. En realitat, l'autotrasplantament és l'expressió del fracàs de les dosis convencionals mínimament tolerables dels mateixos citostàtics.

A través de la nova estratègia es pot donar la dosi màxima suportable per l'home dels fàrmacs actius, dosi que no pugui danyar irreversiblement cap òrgan ni sistema, excepte el sistema hemopoètic, perquè aquest sí que es pot arribar a restituir, a través de la injecció de les esmentades cèl·lules precursoras hemopoètiques recollides prèviament, com dèiem, mitjançant múltiples punxions de l'esmentada medul·la òssia o, més simplement, ja des de fa uns quants

anys, de la mateixa sang que circula, on es poden identificar a través d'anticossos monoclonals. I és sobre aquesta base que es produeix una insòlita escalada de dosis, la qual, atesa la potencial gravetat immediata de la malaltia que es tracta, no contempla prou el lògic increment futur de leucèmies agudes, de síndromes mielodisplàstiques i de trastorns neuropsíquics que cal esperar que es produeixin. El càncer de mama té clons cel·lulars de cinètica diferent i en relació amb aquest concepte, i amb altres raons que no és adient comentar aquí, s'arriben a donar fins a quatre cicles de dosis intensives que requereixen lògicament, en- sems, dosis encara més elevades de factors de creixement que estimulin l'hemo- poesi, d'antibiòtics per neutralitzar les infeccions i concentrats de plaquetes per superar la trombopènia mentre s'arriba al trasplantament de les cèl·lules germi- nals. Hom considera que el patiment del pacient 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 han de poder solucionar tot. Els mitjans de comunicació, inclòs Internet, en assabentar la gent de tots els progressos mèdics, creen també un corrent d'opinió que imposa lluitar a ultrança. A penes compten, aleshores, les opinions assenyades que valoren la qualitat de vida dels pacients i el perill d'afegir més patiment al de la pròpia malaltia. No s'insisteix prou sobre la neces- sitat d'una reflexió profunda, compartida pel pacient i la seva família, en relació amb les possibilitats del pronòstic i tot el que comporta aquest procediment. 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 els limfomes i en altres hemopaties, 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 de l'inici del seu congrés anual, que aquest any se celebra a Atlanta, es veu obligada a advertir el món científic que la informació de la qual disposa, a través de diversos estudis fets aleatòriament, en relació amb el tractament del càncer de mama amb quimioteràpia a altes dosis, seguida de rescat autòleg hemopoètic, no permet recomanar-la com a tractament estàndard, ja que no s'ha pogut demostrar que allargui la supervi- vència 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». 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, superi- oritat respecte als altres mètodes de tractament. *The Lancet* subratlla aquest cas clamorós com un clar exemple de com la investigació no s'ha de fer coinci-

dir amb la pràctica clínica assistencial. Observa que a Europa hi ha una actitud potser més prudent que als Estats Units on, refereix textualment, «operen lobbies 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 revisió nova i documentada de Mac Neil i Eisenhower en els *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 de 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.

Per què cal dir a la gent que no perquè un procediment sigui més nou ha de ser millor, que una cosa és un tractament en fase d'investigació, que sembla que pot ser valuós i una altra n'és l'acceptació com a estàndard en determinades indicacions. És sempre obligat fer un balanç assenyat 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 aleatoris de seriositat inqüestionable. Però, malgrat que la comunitat científica està d'acord a seguir aquesta línia d'exigència, el que malauradament sol imposar-se, moltes vegades, és sotmetre's a una terapèutica, més o menys prometedora, només pel fet que és nova. 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 manera 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 a tots. Els interessos econòmics de la indústria farmacèutica, que procura introduir protocols que incloguin els nous fàrmacs i la lògica resistència del pacient i dels familiars a deixar de lluitar, condicionen algunes decisions que poden ser seriosament qüestionades. En aquest sentit, un altre exemple, també al·ludit en l'editorial de *The Lancet* del 25 de setembre de 1999 («Drug-company decision to end cancer trial»), resulta també poderosament expressiu del tarannà actual d'aquest món quimioterapèutic. Resulta que, a instàncies d'un laboratori, s'engagà recentment l'assaig d'un nou fàrmac per al tractament adjuvant del càncer de còlon, en un estudi aleatori que en comparava efecte amb el règim estàndard de fluorouracil - àcid folínic. En l'estudi han intervingut, nogensmenys, cinc-cents trenta institucions amb tretze grups cooperatius i s'ha portat a terme en vint-i-quatre països,

sobre un total de dos mil vuit-cents pacients. Els resultats han estat comentats a l'European Cancer Conference celebrada a Viena el setembre passat. Com 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, mentre es valorava 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, perquè 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 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 d'aquest mateix any 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 d'aquells 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 a essencials en el grup que s'anomena de prioritat i i seleccionats d'un conjunt de quaranta-un, 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 disposa de preparacions genèriques de tots ells a cost relativament baix. Aquests fàrmacs són la bleomicina, el clorambucil, el cisplatí, la ciclofosfamida, la doxorubicina, l'etopòsid, el 5-fluorouracil, el metotrexat, la prednisolona, la procarbicina, el tamoxifè, la vincristina, la vinblastina, la citarabina, la dactinomicina, la daunorubicina i la 6-mercaptopurina. Ensenms, i després de valorar l'eficàcia tant dels tractaments citostàtics com dels hormonal, arriben a classificar tots els càncers en cinc categories. En la categoria que anomenen «1», s'inclouen els càncers que el 1999 es consideren potencialment guaribles, fins i tot quan estan disseminats, que són els tumors germinals, els trofoblàstics, les

leucèmies agudes mieloides i limfoides, la leucèmia aguda promielocítica, amb especial individualitat, la tricoleucèmia, els limfomes Hodgkin i els altres limfomes. En la categoria 2, s'enumera la llista de neoplàsies localitzades que es poden beneficiar d'una quimioteràpia adjuvant, com el càncer colorectal (Dukes C), el càncer de mama, el càncer d'ovari, l'osteosarcoma, el sarcoma d'Ewing, el neuroblastoma, el retinoblastoma, els sarcomes de parts toves i el tumor de Wilms. En la categoria 3, es contempla una llarga llista de neoplàsies, en les quals els fàrmacs poden aconseguir, en més del 20 % dels pacients amb malaltia metastàtica, un benefici pal·liatiu amb allargament de la supervivència i de la qualitat de vida, i aquí figuren proliferacions molt diverses com les leucèmies cròniques, el càncer de cap i coll, el de pulmó (amb remissions de relativa llarga durada en el de cèl·lules petites i de relativa curta durada en les restants varietats), el d'ovari, el de bufeta urinària, el prostàtic, el colorectal, el d'estómac, el de mama, etc. En la categoria 4, hi ha els càncers de cap i coll que poden beneficiar-se d'un millor control local posterior, mitjançant l'ús de quimioteràpia, abans, durant o després de la cirurgia i de la radioteràpia, i en la categoria 5, els tumors on la quimioteràpia resulta ineficaç amb menys del 20 % de respostes, i aquí figuren els càncers hepatobiliars, el melanoma, l'hipernefoma, el càncer de tiroides, el del sistema nerviós central, el pancreàtic i el limfoma del sistema nerviós central relacionat amb la SIDA. Els taxans, tan introduïts avui dia, se situen, en relació amb els tres grups referits segons la diversa prioritat dels fàrmacs, en el segon, grup que inclou aquells que no són fàrmacs essencials, perquè es poden substituir per d'altres del grup dels disset essencials considerats de prioritat 1. Pel que fa a altres agents que s'estan comercialitzant amb molta força com la gencitabina, l'irinotecan, el topotecan i el raltitrexet, aquest treball els situa en el grup o prioritat 3, on figuren els fàrmacs que es limiten a proporcionar un baix percentatge de respostes que són, a més, de durada relativament curta i que van acompanyades de significatius efectes secundaris. Hom subratlla, traduït textualment que «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», i també que «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, publicava un informe sobre com mesurar el progrés de la lluita contra el càncer. 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

s'inclouen, naturalment, l'aplicació de tots els nous coneixements terapèutics. En aquesta mateixa línia, i en un article més recent del 29 de maig de 1997, titulat «Cancer undefeated», publicat per Bailar III i Gornik, en el *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 s'erigeix com 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 «trenta-cinc anys d'esforç intens centrat en les millores del tractament han de ser jutjats com un fracàs». Afegeixen ara que, després de transcorreguts 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, la malaltia de Hodgkin i les leucèmies agudes, així com també la pal·liació de diversos càncers avançats. Així i tot, la mortalitat per limfomes i altres neoplàsies limfoides, en general, entre les quals estan lògicament incloses la mateixa malaltia de Hodgkin, els altres limfomes i el mieloma múltiple, ha augmentat fins a un 17,3 %, malgrat la clara reducció aïllada de la mortalitat registrada en la malaltia de Hodgkin. La mortalitat per càncer colorectal també ha disminuït, però en aquesta tendència influeix que es detecti més aviat i, així mateix, que se'n redueixi la incidència.

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. En efecte, el tractament inicial d'elecció, el tractament que aconsegueix més guariments amb menys efectes secundaris en la paradigmàtica malaltia de Hodgkin, continua sent, l'any 2000, la mateixa combinació de quimioteràpics que amb les sigles ABVD va ésser introduïda per Bonnadona, l'any 1977, fa ja vint-i-tres anys. I el mateix succeeix en relació amb l'acreditat CHOP el qual, al cap de vint-i-quatre anys (Mc Kelvey, 1976), continua sent l'indiscutible tractament d'elecció en la resta de limfomes. Fa també vint-i-tres anys (1977) que Eihorn va dissenyar la combinació que és encara el model en què es basa el tractament dels tumors testiculars. Subratllem que els limfomes en general, i els tumors testiculars, continuen sent l'exemple màxim, junt amb les leucèmies agudes infantils (en les quals fa anys també que s'apliquen essencialment els mateixos fàrmacs), de la capacitat guaridora de la quimioteràpia actual. Així mateix, el leukeran i el melfalan continuen sent encara els fàrmacs que solen utilitzar-se en primer lloc en el tractament de la leucèmia limfàtica crònica i del mieloma, malalties, ambdues, que poden considerar-se com a exponents de l'eficàcia de control terapèutic sostingut a mig o a llarg termini. Recordem que el leukeran va ser introduït per Galton l'any 1955 i el melfalan, sintetitzat per Bergel i Stock fa quasi ja mig segle, va ser utilitzat per primera vegada pel mateix Galton i també per Haddow al voltant de 1960; fa, doncs, ni més ni menys que quaranta anys. De fet, i com ressalta un treball publicat el 18 de novembre de 1999 en el

New England Journal of Medicine, fa al voltant de quatre dècades que el melfalan, administrat amb prednisona, és el tractament d'elecció en el mieloma i continua sent, aquesta combinació, la que aconsegueix que un 29 % dels pacients, afectats per aquesta malaltia, sobrevisqui al cap de cinc anys, malgrat totes les múltiples combinacions assajades, entre les quals es compten estratègies d'autotrasplantament, que tampoc no han demostrat que allarguin la supervivència conjunta d'aquests malalts; tot i aconseguir un millor percentatge de respostes i algun guariment aïllat. L'esquema de quimioteràpia quintuple de Cooper, que va servir de model del CMF per al tractament adjuvant del càncer de mama, el qual, junt amb el càncer d'ovari, han servit, així mateix, de models en el tractament quimioteràpic de les neoplàsies sòlides, és de fa trenta anys (1969). En el tractament d'aquests dos càncers continuen sent medicaments de primera línia, junt amb els acabats d'incorporats taxans que hem esmentat, les antraciclins, el cisplatí i la ciclofosfamida, fàrmacs que foren ja utilitzats abans de l'any 1973 en esquemes de tractament, que poc difereixen de determinades combinacions que encara continuen ben vigents, al cap de més de vint-i-cinc anys. D'altra banda, no es pot deixar de considerar que molts dels guariments o de millores que actualment es registren en els pacients neoplàstics es deuen més al fet de disposar d'una estratègia més correcta de diagnòstic global, d'una teràpia més eficaç de suport, o al millor ús de la mateixa cirurgia i, fins i tot, de la radioteràpia, que no pas 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-Kettering 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. I, malgrat tot, és excepcional que en aquesta situació, tan ben avalada per la literatura, no es prescindeixi quasi mai d'aplicar també la quimioteràpia.

Temps de reflexió

Personalment crec que, independentment de totes aquestes dades, que mostren 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, un altre tipus 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 factors suara esmentats, 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, 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 manera 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. 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 com són els moderns anàlegs de les purines (cladribina, pentostatina), 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 culpa de continuar els tractaments quimioteràpics, s'han de desplaçar molt més sovint a l'hospital i patir diverses incomoditats. Sobre la base de certes dades estadístiques equívokes, s'obtenen i quantifiquen resultats que poden ser jutjats com a expressius d'un progrés que científicament cal assolir. I així, per exemple, un guany suposat d'un «40 % - 1 any de supervivència» es pot arribar a considerar com una realitat inapel·lable, per damunt de la necessitat, al nostre entendre prioritària, d'un diàleg profund amb el pacient i la família, que permeti l'exposició detallada del significat real de totes aquestes xifres i que contempli, més enllà de qualsevol protocol terapèutic, una autèntica individualització de cada decisió. Potser no cal insistir sobre el fet d'augmentar més i més i d'una manera, a vegades, certament obsessiva les dosis pròpies dels fàrmacs i dels esquemes clàssics. Aquest no sembla que sigui el camí. Es fa ja evident que la millora de l'eficàcia de la quimioteràpia convencional necessita l'ajut d'altres mecanismes, com poden ser la vehiculació genètica o, per exemple, la consecució d'una inhibició efectiva de la glicoproteïna P de la membrana cel·lular (producte del gen MDR1 identificat fa més de deu anys), la qual actua a manera de bomba que interfereix l'entrada de certs citostàtics a l'interior de les cèl·lules neoplàstiques. En conjunt, a més, l'aplicació dels nous fàrmacs suara esmentats, de noves combinacions que contínuament es dissenyen i de la quimioteràpia a altes dosis amb rescat, sol resultar bastant feixuga per als pacients i, fins i tot,

en el cas concret dels limfomes i de les leucèmies, les altes dosis, malgrat aconseguir resultats prou valorables, no deixen de comportar un important grau d'esclavitud terapèutica i fases de serioses conseqüències en la qualitat de vida dels malalts. 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 difusió cada vegada més freqüent, 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 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-ne l'aplicació a la clínica pràctica. I a més a més, i dintre d'aquest ambient tan tecnificat que vivim, no és rar que s'oblidi el més important per a molts i molts pacients: que se'ls preservi tant com sigui possible la qualitat de vida, evitant-los patiment i que s'esbrini quan l'aferriament terapèutic pot ser inútil, perquè afegeix innecessàriament més incomoditat, més indignitat, més sofriment. Aquest *aferriament 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. Entre el 20 % i el 30 % dels nens que encara moren de càncer tampoc no s'alliberen d'aquests inconvenients, tal com acaba de denunciar un article i un editorial del *New England Journal of Medicine* del dia 3 de febrer d'aquest any 2000. Quasi tots els nens que moren de càncer reben tractaments agressius fins al final de la seva vida, lamenten textualment aquests articles. Són, doncs, fets molt greus que esdevenen públics i notoris pel fet d'ésser publicats per 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 trac-

tament sigui més difícil de patir que la pròpia malaltia.» S'ha de 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-ne significativament la supervivència, fet que els dona opció a valorables períodes de benestar i potser a viure esdeveniments que compensen tots els sacrificis. Cal insistir que és molt important individualitzar.

El més punyent i aparentment contradictori és que fins i tot els qui pensem amb gran respecte en 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 s'ha de mesurar sempre. 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-Kettering Cancer Center de Nova York, la quimioteràpia intensiva seguida d'autotrasplantament. Es dona 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 amb una 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, si no 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. El fet de voler córrer sense la definitiva confirmació científica, no vol dir que s'arribarà més lluny. El fet que es rebin 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 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, d'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 valoren al màxim les característi-

ques 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 a 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 aconseguixin 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. El gran descobriment, l'any 1953, de l'estructura del DNA, fou l'inici d'un progrés indeturable que conduí a la identificació, fa uns vint-i-cinc anys, de les primeres alteracions genètiques somàtiques específiques vinculades a les neoplàsies i que donaven origen al desenvolupament de la biologia molecular en l'àmbit de l'estudi del càncer. Durant tot aquest darrer quart de segle, s'ha anat aprofundint més i més en el coneixement dels mecanismes més íntims que intervenen en la gènesi de la malaltia cancerosa i cal esperar que, a mesura que progressem en aquest coneixement, anirem descobrint zones i punts «diana» que permetin que les terapèutiques del futur disposin d'objectius d'atac molt més precisos i concrets per poder interferir la proliferació i el creixement tumoral. 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 el fet de 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 cap risc teòric especial. En aquest sentit, i com a exemple d'expressió, cal remarcar la importància pràctica del descobriment dels gens BRCA 1 (Miki i col·laboradors, *Science*, 1994) i BRCA 2 (Wooster i col·laboradors, *Nature*, 1995), les mutacions dels quals determinen que existeixi un risc important de patir càncer de mama i d'ovari. Independentment dels problemes socials i ètics que aquest coneixement pugui plantejar, tant en l'àm-

bit individual com en altres àmbits (companyies d'assegurances, per exemple), és indubtable que la prevenció i el diagnòstic precoç de moltes malalties en resultaran beneficiats, la qual cosa 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 les diverses malalties, sinó també disposar de possibles nous punts d'atac per interferir-ne terapèuticament la gènesi i el desenvolupament. Ja fa més de deu anys que sabem que la leucèmia aguda promielocítica es caracteritza per la presència d'una translocació de material genètic des del cromosoma 15 al cromosoma 17 i que, en concret, consisteix en la fusió del gen anomenat PML, localitzat en el braç llarg del cromosoma 15, amb el gen del receptor alfa de l'àcid retinoic (RARA), situat al braç llarg del cromosoma 17. Doncs bé, pocs anys després d'aquestes precisions, s'aconseguien remissions espectaculars d'aquesta malaltia mitjançant l'àcid holotransretinoic (ATRA) el qual, en fixar-se en el seu receptor alfa específic, provoca la diferenciació madurativa dels promielòcits leucèmics a granulòcits neutròfils (Chen i col·laboradors, *Blood*, 1991). Un altre exemple ben expressiu de la importància d'aquests nous camins és la nova introducció en la clínica humana del nou fàrmac STI 571, el qual aconsegueix la remissió hematològica completa de tots els pacients afectats de leucèmia mieloide crònica en fase crònica. Aquests resultats, certament espectaculars, han estat presentats al Congrés Americà d'Hematologia, celebrat recentment a Nova Orleans, on meresqueren una significativa ovació dels més de 17.000 congressistes, ben concients d'assistir a una comunicació per ventura autènticament històrica. La leucèmia mieloide crònica cursa, com és ben sabut, amb la translocació recíproca de material genètic entre el protooncogen c-ABL, localitzat al braç llarg del cromosoma 9 i una porció del gen BCR, situat al braç llarg del cromosoma 22, de la qual cosa en resulta la formació d'un gen quimèric BCR-ABL que s'anomena *cromosoma Philadelphia* o *Ph+*. Aquest gen quimèric produeix tirosina-cinasa, la qual induïx a la multiplicació cel·lular leucèmica. Ja feia força anys que seguíem, amb un gran interès, els estudis experimentals amb nucleòtids antisentit, els quals pretenen controlar l'expressió d'agents patògens, neutralitzant o evitant la producció de proteïnes. Doncs bé, com s'assenyala aquest darrer mes de desembre en una breu ressenya a *The Lancet*, Brian Druker, de la Universitat d'Oregon, ha donat a conèixer els resultats preliminars, aconseguits per l'essentat STI 571, bloquejador de l'activitat BCR-ABL tirosina-cinasa en la leucèmia mieloide crònica en fase crònica. Com deïem, tot els malalts tractats han entrat en remissió hematològica completa i, passats només cinc mesos del tractament, un 45 % han aconseguit fins i tot la remissió citogenètica. La resposta es manté al cap de vuit mesos d'haver començat el tractament. Es tracta, insísim, d'una aportació certament transcendent, la qual pot arribar a canviar el

pronòstic d'aquests pacients, la gran majoria dels quals i malgrat les possibilitats curatives del trasplantament, continua morint com a conseqüència d'aquesta malaltia. Ja feia també anys que aquest mateix mecanisme terapèutic s'havia mostrat actiu amb la leucèmia mieloide crònica experimental. També en clínica humana s'esta assajant l'anomenat BCL-2 antisentit per inhibir la proteïna BCL-2 antiapoptòtica en el tractament de certs limfomes fol·liculars. Així mateix, cal 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*. Qualsevol que sigui el procediment escollit es podrà substituir, per exemple, l'expressió mutant defectuosa del gen p53, per un gen p53 normal, amb la qual cosa es restablirà l'acció supressiva d'aquest gen sobre el tumor mitjançant la inducció de l'apoptosi o mort cel·lular programada.

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 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 encara d'elecció quan, en les pacients postmenopàusiques, es demostra la positivitats 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, s'ha de citar també amb certa rellevància que s'estan sintetitzant actualment anticossos monoclonals dirigits contra antígens de cèl·lules leucèmiques o limfomatoses, o bé contra determinats gens com és el gen *c-erb B₂* (Herceptina®), en el cas concret de determinats casos de càncer de mama avançat que evidencien sobreexpressió Her 2. En el camp de les hemopaties, hom disposa ja d'anticossos monoclonals anti-CD20 en el tractament de certs limfomes, anti-CD52 (Campath-1H) en el tractament de diversos processos limfoproliferatius, anti-CD33 contra leucèmies agudes mieloides, i anti-CD45 marcats amb l'isòtop radiactiu I₁₃₁ per al tractament de leucèmies agudes i de certes síndromes mielodisplàstiques. Recordem, per últim, encara que sigui de passada, els nous tractaments d'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 que aconsegueix 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.

Tinguem també present, en un altre tipus 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 etapa molt llarga i al començament d'una altra que ja està manifestant la seva presència i les seves possibilitats. Estem ja penetrant i coneixent cada vegada més el mecanisme genètic de l'envelliment, i no és gaire aventurat afirmar que potser un dia no solament es pugui allargar 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 a *Science* (1994), què són els anomenats *telòmers* que governen la vida de les cèl·lules i que, ubicats als extrems dels cromosomes, són sintetitzats mitjançant l'acció de l'enzim telomerasa del qual disposen les cèl·lules embrionàries i canceroses per aconseguir-ne la immortalitat. Les cèl·lules normals que posseeixen un capital determinat de telòmers envelleixen i moren en 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 a acabar amb la vida de l'hoste que en pateix la presència. Imaginem que un dia disposem en una clínica humana d'un inhibidor de la telomerasa, el qual d'una manera àmplia i inespecífica interfereixi la síntesi de telòmers i determini que s'aturi el desenvolupament d'un gran nombre de neoplàsies.

Diu David Lane, en un treball publicat el maig de 1998 en el suplement de 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 a arribar a una nova època en què, 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.



ISBN 84-7283-499-9



9 788472 834996