

# RASTREJANT EL CÀNCER

Escrit per

Marta Llauradó Fernández i Jaume Reventós Puigjaner

Institut de Recerca de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron

El càncer és una malaltia produïda pel creixement descontrolat de les cèl·lules de l'organisme. Entendre'n l'origen i millorar-ne el diagnòstic són dos dels punts clau a tractar per reduir-ne la incidència i la mortalitat.

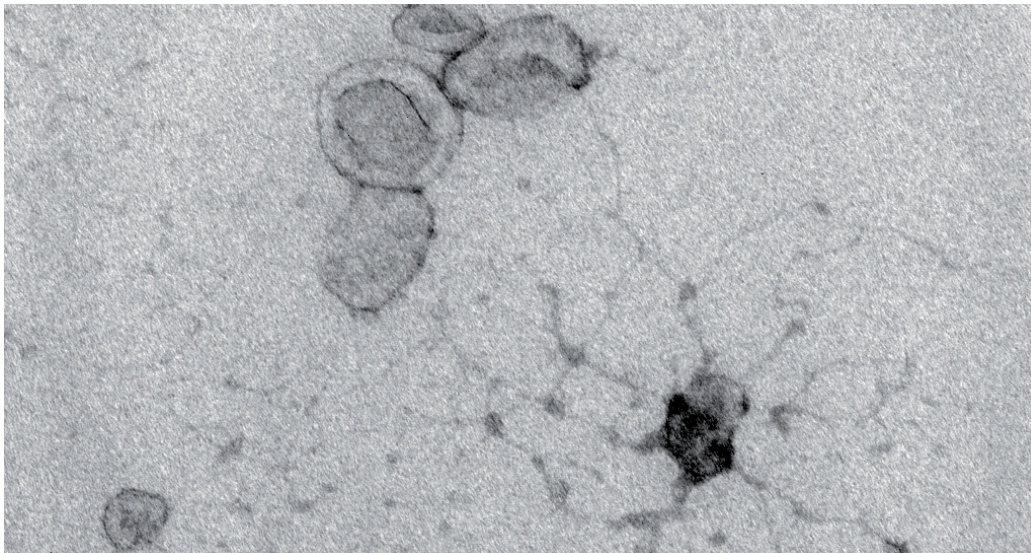
La cerca de marcadors tumorals específics de cada tipus de càncer és l'escenari ideal per assolir aquestes fites. L'estudi de mostres de pacients obtingudes de manera mínimament invasiva o no invasiva comporta la millora del seu diagnòstic, tant per la reducció de les molèsties en el pacient com per la disminució del cost del tractament per a la societat en general.

En aquest article s'exposen tres projectes com a exemple d'aquest tipus de recerca: el càncer d'ovari, el càncer d'endometri i el càncer de pròstata.

**E**L càncer és una malaltia produïda per un creixement cel·lular descontrolat amb capacitat d'invasió i destrucció d'altres teixits, ja sigui per via directa o per via indirecta a través de la limfa o la sang. Després de les malalties cardiovasculars, aquesta malaltia és la segona causa de mort en la població general; però s'estima que, al llarg del segle XXI, el càncer serà la primera causa de mort als països desenvolupats.

Avui hi ha diverses incògnites al voltant d'aquesta malaltia, i en trobem dues de molt importants: l'origen i la detecció. La resolució

de la primera incògnita ajudaria a la prevenció i, per tant, a controlar-ne la incidència. L'origen del càncer es considera multifactorial, és a dir, que diversos factors són capaços d'originar càncer en un percentatge d'individus exposats a aquests factors. Entre aquests hi ha l'herència genètica, determinats productes químics, les radiacions ionitzants, les exposicions a alguns virus i d'altres encara desconeguts. Així doncs, es pot dir que el càncer és un procés genètic provocat per alteracions heretades o per alteracions produïdes en alguna cèl·lula de manera externa. La segona incògnita, la que fa referència a la detecció, ajudaria a millorar-ne



.....  
**◀Figura 1.** Exosomes cel·lulars en una mostra d'aspiració uterina.  
 Fotografia: © Unitat de Recerca Biomèdica i Oncologia Translacional i Pediàtrica, IRHUVH.  
 .....

el diagnòstic i el tractament precoç i, per tant, a reduir l'elevada mortalitat associada a aquesta malaltia. Tot i que es calcula que només entre un 5 % i un 10 % dels casos de càncer tenen origen hereditari, aquest fet no limita que la detecció genètica del càncer es pugui plantejar a escala molecular en qualsevol individu.

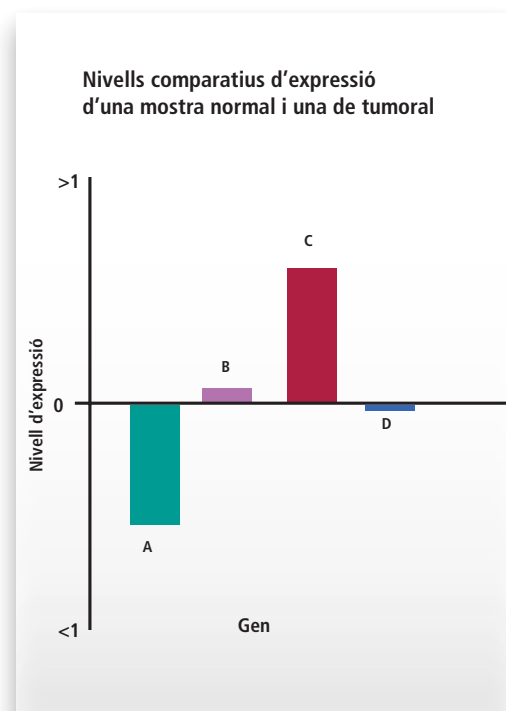
L'especialitat de la medicina que s'ocupa de l'estudi (diagnòstic, tractament i prevenció) del càncer és l'oncologia. Majorment, el diagnòstic del càncer es basa en una revisió clínica general (síntomes, proves hematològiques, proves d'imatge, etc.) del metge especialista (ginecòleg, uròleg, etc.), una avaluació histològica d'una mostra de teixit (biòpsia) per part d'un patòleg i, en última instància, en un tractament quirúrgic i/o quimioterapèutic.

Sovint, però, els principals problemes associats a la major part dels càncers són la falta de símptomes inicials clars i, molt especialment, la falta de marcadors moleculars que en sang o bé en un altre fluid biològic siguin capaços d'indicar, amb molta probabilitat, la presència de la malaltia de manera precoç i que alhora evitin mètodes invasius, com són la biòpsia o la cirurgia, que sovint provoquen un malestar important en l'individu d'estudi o pacient.

En medicina es consideren marcadors tumorals les substàncies que es poden detectar a la sang, a l'orina o en altres teixits de l'organisme, i la presència dels quals en una concentració superior o inferior a la que presentaria un individu pot indicar l'existència d'un càncer (figura 1). Així doncs, la concentració anormal d'un marcador tumoral pot ajudar a incrementar la sospita del diagnòstic del càncer i ajudar

a fer-ne una detecció precoç (marcadors de cribatge); a determinar el tipus de tumor i estadi/grau de presentació (marcadors de diagnòstic); a valorar l'evolució d'un tumor detectat per altres procediments (marcadors de pronòstic); a predir la resposta al tractament quimioterapèutic aplicat (marcadors de predicció de resposta a tractament) i, per acabar, a determinar la predisposició d'un individu a desenvolupar un tipus de càncer (marcadors de predisposició) (figura 2).

Atès que actualment les tècniques de detecció precoç només es poden aplicar en alguns tipus de càncer, com per exemple en el cas del càncer de mama (mitjançant mamografies), cèrvix o coll d'úter (mitjançant citologia) o pròstata (nivells elevats de PSA), la cerca de



.....  
**◀Figura 1.** Identificació de possibles marcadors del càncer. En aquest gràfic s'exemplifica una situació en la qual, comparant els nivells d'expressió de dues mostres (una mostra normal i una mostra tumoral), s'identifiquen dos tipus de marcadors: 1) els gens els nivells d'expressió dels quals disminueixen en la mostra tumoral respecte de la mostra normal (gen A), i 2) els gens els nivells d'expressió dels quals augmenten en la mostra tumoral respecte de la mostra normal (gen C). Els gens els nivells d'expressió dels quals no varia (gens B i D) no serien útils per discriminar entre els dos tipus de mostres analitzades i, per tant, no podrien ser considerats possibles marcadors tumorals.  
 .....



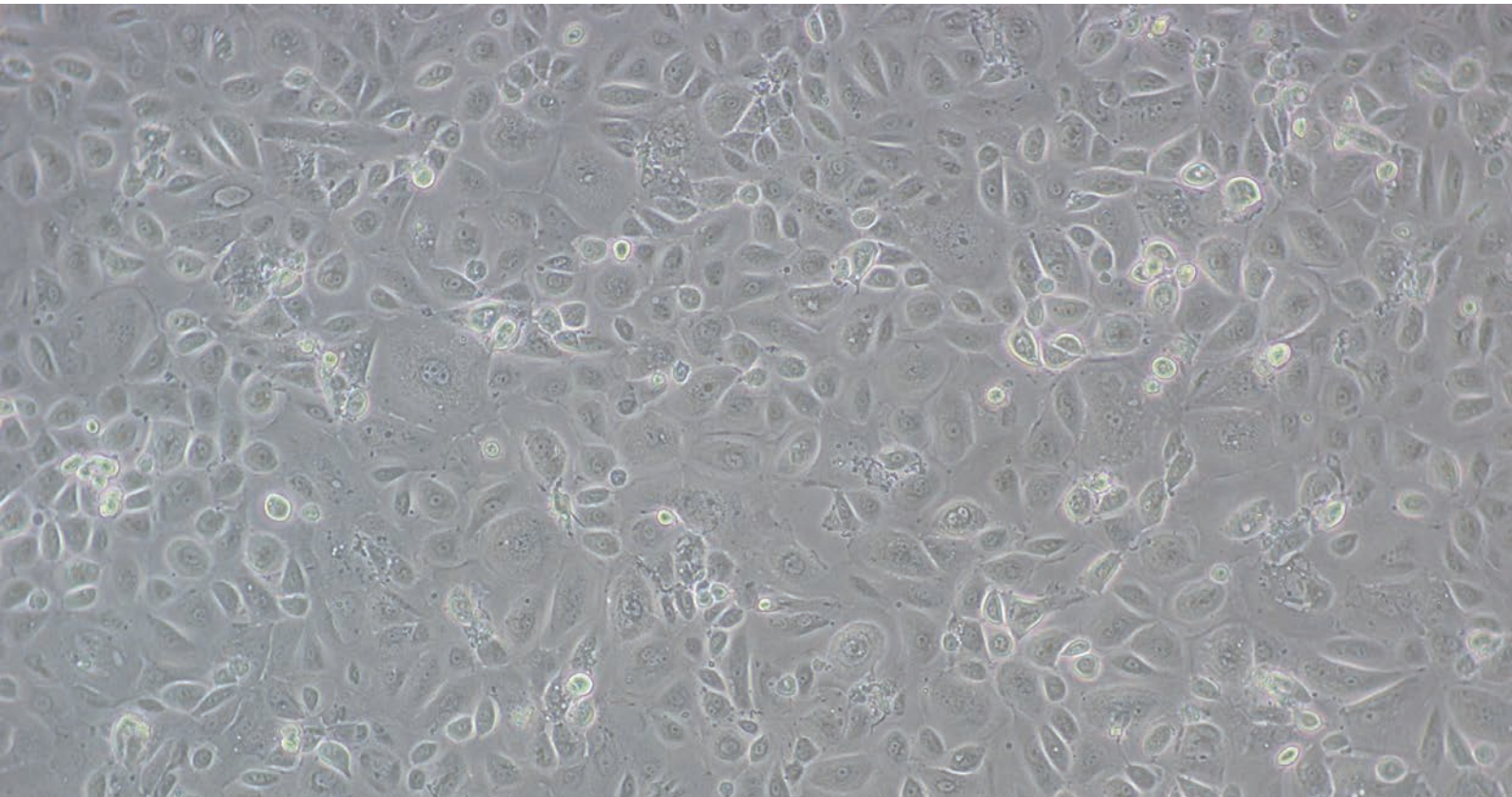
► **Figura 2.** Tipus de marcadors associats al càncer. Segons la informació que aporti el marcador estudiat, aquest es classifica principalment en: 1) de cribratge; 2) de diagnòstic; 3) de pronòstic; 4) de predicció de resposta al tractament, i 5) de predisposició al càncer.

marcadors tumorals que ajudin a identificar i pronosticar el càncer són molt necessaris per controlar aquesta malaltia, amb una incidència en augment. Així doncs, el paper dels investigadors en aquest camp és vital.

Al nostre laboratori de la Unitat de Recerca Biomèdica i Oncologia Translacional i Pediàtrica de l'Institut de Recerca de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron, una part important de la nostra recerca<sup>1</sup> es basa en l'estudi de marcadors moleculars útils per al cribratge/diagnòstic de tres càncers hormonodependents diferents: el càncer d'ovari, d'endometri i de pròstata. Els dos primers són càncers de la dona, i la incidència i la mortalitat són diferents. Mentre que el càncer d'ovari és poc freqüent i altament mortal, el càncer d'endometri és més incident però menys letal. Tot i aquestes diferències epidemiològiques, hi ha en ambdós casos una necessitat clínica al voltant de la detecció precoç, ja sigui per evitar morts innecessàries com per controlar-ne l'evolució. En el cas del càncer d'ovari, la taxa de supervivència al cap de cinc anys del diagnòstic varia des del 95 %, en els estadis inicials, fins al 20 % en els estadis més avançats. El 70 % de casos de càncer d'ovari són diagnosticats en estadis avançats, quan el tumor s'ha disseminat per diferents parts del cos, a causa de la

manca de símptomes clars i tècniques de cribratge i diagnòstic inefectives; això comporta que nou de cada deu pacients que són operades no presentin la malaltia. Aquest fet, juntament amb l'aparició de metàstasi, s'associa a una supervivència pràcticament nul·la; per tant, l'estudi de la disseminació de la malaltia per millorar-ne el control és un punt clau per entendre-la i poder-la controlar. En aquest sentit, al laboratori vam iniciar un projecte en què es van comparar els perfils d'expressió gènica de mostres aparellades procedents de cinc pacients amb càncer d'ovari avançat. L'anàlisi dels gens diferencialment expressats entre les mostres de tumor d'ovari, d'ascitis (cèl·lules malignes en suspensió en el líquid de la cavitat abdominal), i de metàstasi de les pacients seleccionades, va permetre identificar un conjunt de gens que podrien participar en la progressió i la disseminació d'aquest tipus de càncer. En cas de comprovar la importància d'aquests gens en un nou grup de mostres, la determinació dels seus nivells podria ajudar a la identificació del càncer i a la definició de l'estat de malaltia de la pacient amb sospita de càncer d'ovari, i s'utilitzarien com a marcadors o traçadors tumorals. En una futura etapa del projecte, la generació de drogues capaces d'atacar o bloquejar aquestes molècules podria ser útil per controlar l'aparició de les metàsta-

1. I també la dels nostres companys Mireia Oliván, Marina Rigau, Eva Colás i Andreas Doll.



sis i, conseqüentment, per reduir la mortalitat associada a aquest tipus de càncer.

En el cas del càncer d'endometri —quart càncer més freqüent en dones dels països occidentals—, sovint la pacient presenta una sangnada vaginal anormal i un cert dolor en orinar [3]. Els mètodes de diagnòstic actuals inclouen l'examinació patològica d'una mostra d'aspiració endometrial i/o d'una biòpsia guiada per histeroscòpia. Tot i l'existència d'aquestes tècniques, en el moment del diagnòstic encara un 20 % de les pacients presenten invasió miometrial i/o afectació dels nòduls limfàtics, els quals són indicadors de malaltia avançada i de pitjor pronòstic. Així doncs, per a aquest tipus de càncer encara hi ha espai per a la millora

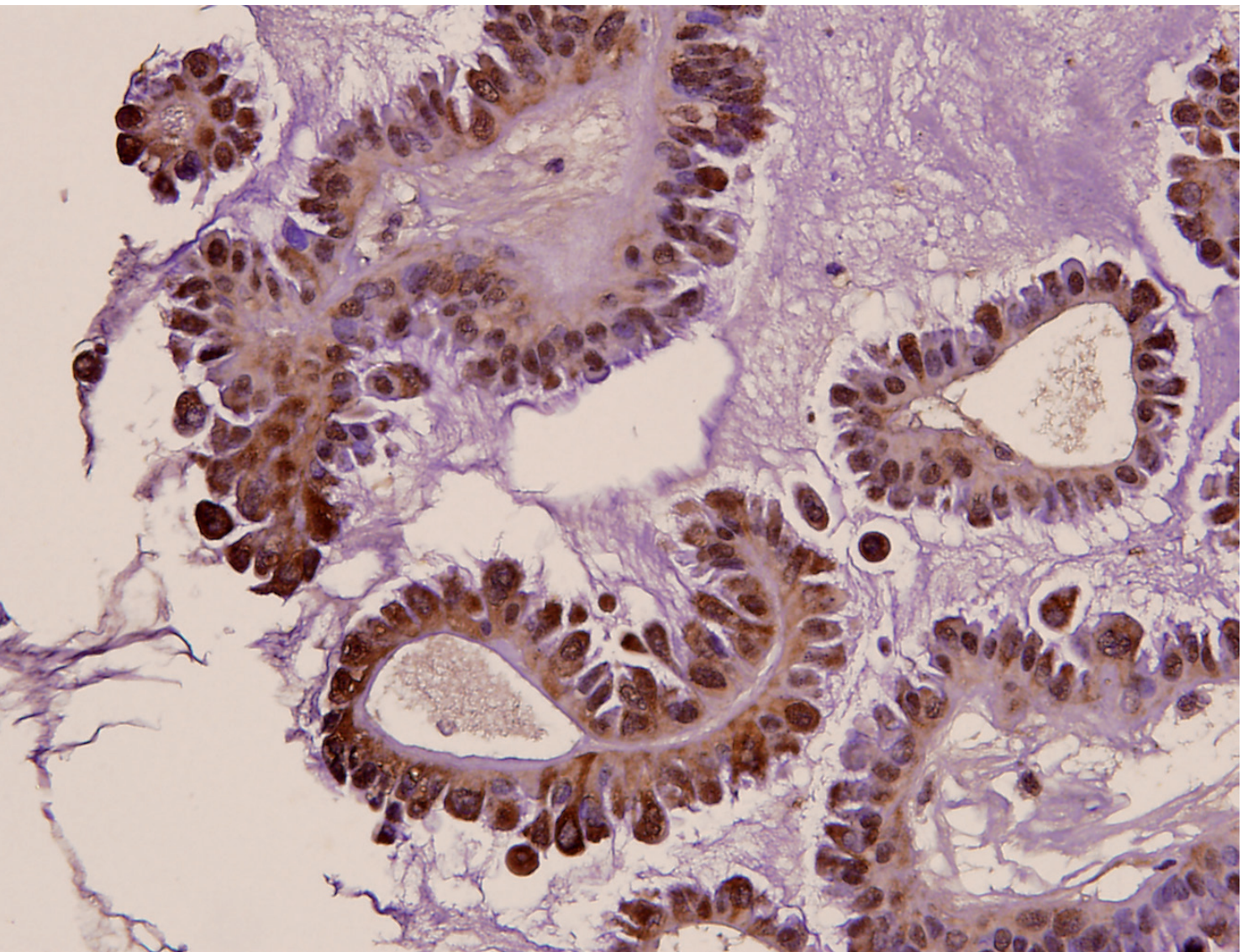
de la sensibilitat i l'especificitat del diagnòstic. Amb aquest objectiu, al nostre laboratori es va iniciar un projecte basat en l'avaluació de les aspiracions uterines com a font per identificar nous marcadors moleculars de la malaltia, per poder crear així un test de diagnòstic mínimament invasiu i més eficient que el que tenim avui. Primerament, es va fer una anàlisi d'expressió diferencial comparant deu mostres de teixit normal amb cinquanta-dues de teixit tumoral obtingudes en el moment de resecció de la peça quirúrgica. Aquesta anàlisi va permetre identificar cent marcadors potencials capaços de diferenciar entre presència i absència de la malaltia. En la fase de verificació, en la qual es va utilitzar un nou grup de mostres consistents en teixit d'endometri normal i tumoral

▲ **Fotografia 2.** Microscopia d'un cultiu de cèl·lules procedents de la superfície d'un ovari benigne (10×).  
Fotografia: © Unitat de Recerca Biomèdica i Oncologia Translacional i Pediàtrica, IRHUVH.

#### INCIDÈNCIA CÀNCERS OVARI, ENDOMETRI I PRÒSTATA (Estats Units, 1975-2007)\*

	OVARI	ENDOMETRI	PRÒSTATA
Nre. de nous casos estimats (%)	22 280 (3)	47 130 (6)	241 740 (29)
Nre. de morts estimades (%)	15 500 (6)	8 010 (3)	28 170 (9)
Taxa de supervivència als cap 5 anys (%)	44	83	100

\* Dades extretes de l'article: SIEGEL, R.; NAISHADHAM, D.; JEMAL, A. «Cancer Statistics, 2012». *CA Cancer J Clin* Vol. 62 (2012), p.10–29.



▲ **Fotografia 3.**

Microscopia de la tinció immunohistoquímica d'una proteïna, que marca cèl·lules epitel·lials en un tall de teixit d'ovari tumoral (10x).

Fotografia: © Unitat de Recerca Biomèdica i Oncologia Translacional i Pediàtrica, IRHUVH.

de disset pacients amb càncer d'endometri, i el panell de potencials marcadors es va reduir a vint candidats. Aquests candidats a marcadors diagnòstics moleculars van ser analitzats en mostres aparellades d'aspiracions uterines i teixits de tumor d'endometri procedents de nou pacients. D'aquesta manera, es va demostrar que els fluids uterins eren representatius de les alteracions moleculars dels tumors d'endometri i que, per tant, aquests podien ser utilitzats com a marcadors indicadors de la presència de la malaltia. Posteriorment, els gens candidats es van validar en un nou grup de mostres d'aspiracions uterines de vint-i-quatre donants sanes i de vint-i-sis pacients afectades de càncer d'endometri, i de nou es va confirmar el mateix. Finalment, aquestes troballes s'han validat en un estudi multicèntric, en catorze hospitals del territori espanyol, incloent-hi una sèrie de 514 pacients, i ha donat lloc a un perfil de marcadors que, en combinació amb el mètode actual de diagnòstic patològic, permet

aconseguir una sensibilitat del 91 % i una especificitat del 97 %.

El darrer cas que tractarem, el càncer de pròstata, és la neoplàsia més comuna (el 28 % de tots els casos) i la segona causa de mort per càncer entre els homes dels països occidentals. Com la major part dels càncers, quan la malaltia és detectada en estadis inicials, aquesta és curable mitjançant la cirurgia, però quan la malaltia s'ha disseminat a altres parts del cos (en aquest cas, majorment als ossos), la taxa de supervivència cau dràsticament, i deixa pràcticament com a única opció els tractaments pal·liatius. El diagnòstic del càncer de pròstata és determinat per la presència de nivells alts en sang del marcador tumoral PSA (*prostate specific antigen*), juntament amb l'exploració de la pròstata mitjançant el tacte rectal. L'ús d'aquestes eines i les seves limitacions, especialment del PSA, comporten que, avui, només un 30-40 % dels pacients sospitosos als quals

s'aconsella que es facin una biòpsia prostàtica, siguin diagnosticats amb la malaltia, la qual cosa es coneix per *sobrediagnòstic*. A més a més, com a resultat de l'augment persistent dels nivells de PSA, a aquests pacients se'ls fa una biòpsia més d'una vegada, que es coneix per *sobretractament*. Atès el contacte directe de la pròstata amb la uretra, la possibilitat que a l'orina es puguin detectar cèl·lules epitelials prostàtiques tant benignes com malignes és un fet. Així doncs, seguint aquesta hipòtesi, al nostre laboratori es va plantejar la possibilitat d'establir un test diagnòstic de la malaltia basat en la detecció de marcadors tumorals en mostres d'orina. Per assolir aquest propòsit, es van comparar els perfils d'expressió gènica de les orines de pacients control i pacients tumorals després de ser sotmesos a un massatge prostàtic. Concretament, es van analitzar mostres d'orina postmassatge de 154 pacients, els quals presentaven nivells elevats de PSA (> 4 ng/mL) i/o un tacte rectal amb resultat sospitós, i eren dirigits a fer-se una biòpsia prostàtica. A partir de l'orina d'aquests pacients es van analitzar els nivells d'expressió gènica de tres marcadors moleculars que s'havien descrit com a gens sobreexpressats en càncer de pròstata en la literatura. Els resultats obtinguts de l'anàlisi de l'expressió d'aquests gens es va combinar per testar si la detecció simultània d'aquests permetia incrementar la sensibilitat i l'especificitat del

test diagnòstic actual. I, finalment, es van analitzar amb detall 82 mostres de pacients de la població estudiada, als quals no s'havia practicat una biòpsia prèvia i que presentaven nivells de PSA entre 4 i 10 ng/mL. L'anàlisi estadística d'aquests experiments ha permès comprovar que, emprant aquest test, milloraria la sensibilitat i l'especificitat diagnòstica del test actual, alhora que reduiria al mínim les molèsties al pacient i evitaria, aproximadament, un 34 % de les biòpsies innecessàries.

Els estudis exposats en aquest article mostren l'ajuda que representen les tècniques modernes de detecció molecular i, d'altra banda, la importància d'una bona coordinació entre les tasques mèdiques i les dels investigadors a fi d'optimitzar recursos i obtenir uns resultats prometedors en la lluita contra el càncer. A mesura que la recerca avança, van apareixent nous marcadors, alhora que augmenta l'especificitat dels tractaments per les diferents varietats de càncer. En aquest sentit, el desenvolupament de nous tests diagnòstics basats en mostres de pacients obtingudes per tècniques mínimament invasives o no invasives (com ara aspiració uterina i de l'orina) i la combinació de diferents marcadors moleculars fan que el diagnòstic sigui més específic i, paral·lelament, menys dolorós per al pacient i menys costós per al nostre sistema de salut pública. |

## Referències bibliogràfiques

- ABAL, M. [et al.] (2007). «Molecular determinants of invasion in endometrial cancer». *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 9, p. 272-277.
- ALETTI, G. D. [et al.] (2007). «Current management strategies for ovarian cancer». *Mayo Clin. Proc.*, vol. 82, p. 751-770.
- COLAS, E. [et al.] (2011). «Molecular markers of endometrial carcinoma detected in uterine aspirates». *Int. J. Cancer*, vol. 129(10), p. 2435-2444.
- HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. (2000). «The hallmarks of cancer». *Cell*, vol. 100(1), p. 57-70.
- LOEB, S. [et al.] (2009). «Exclusion of inflammation in the differential diagnosis of an elevated prostate-specific antigen (PSA)». *Urol. Oncol.*, vol. 27(1), p. 64-66.
- RIGAU, M. [et al.] (2011). «A three-gene panel on urine increases PSA specificity in the detection of Prostate Cancer». *Prostate*, vol. 71(16), p. 1736-1745. (DOI:10.1002/pros.21390. Epub 2011 Apr 25.)
- SAWYERS, C. L. (2008). «The cancer biomarker problem». *Nature*, vol. 452(7187), p. 548-552.
- SIEGEL, R. [et al.] (2012). «Cancer Statistics». *A Cancer Journal for Clinicians*, vol. 62, p. 10-29.

## Marta Llauradó Fernández

(Reus, 1983)



És llicenciada en ciències biològiques per la Universitat de Barcelona (2006). Posteriorment, va cursar el màster de bioquímica, biologia cel·lular i biomedicina a la Universitat Autònoma de Barcelona, on, després, va obtenir el grau de doctora en biomedicina (2011). Actualment és investigadora postdoctoral del Grup d'Oncologia Translacional de l'Institut de Recerca de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, on coordina els projectes de càncer d'ovari i participa en projectes de càncer d'endometri. Des del 2009 és membre del Consell Directiu de la Societat Catalana de Biologia. El seu camp d'interès són la cerca de marcadors diagnòstics i pronòstics, l'estudi dels mecanismes d'adhesió i disseminació i la generació de models animals.

## Jaume Reventós Puigjaner

(Barcelona, 1953)



És llicenciat en medicina i cirurgia per la Universitat Autònoma de Barcelona (1977). Es va doctorar en biologia cel·lular a l'INSERM de Lió, França (1984). Posteriorment, va seguir una formació postdoctoral a la Universitat Rockefeller de Nova York i després va ser professor assistent a l'Escola de Medicina Mount Sinai, també a Nova York. El 1990 es va incorporar, com a cap, a la Unitat de Recerca Biomèdica i Oncologia Translacional i Pediàtrica, que encara dirigeix actualment, on dirigeix tres línies principals de recerca centrades en l'estudi dels càncers d'ovari, d'endometri i de pròstata. El seu camp d'interès són la cerca de marcadors diagnòstics i pronòstics, l'estudi dels mecanismes implicats en la disseminació del càncer i la biologia de sistemes. Entre 2003 i 2009, va ser president de la Societat Catalana de Biologia. Actualment és professor associat de la Universitat Autònoma de Barcelona i de la Universitat Internacional de Catalunya.