

Roche, 50 años investigando en oncología

Cáncer: cinco décadas de avances

50 años en cifras

- Quienes hoy reciben un diagnóstico de cáncer tienen una **sobrevida seis veces** mayor que las personas que recibían ese diagnóstico hace 40 años. Entonces, la **sobrevida promedio** era de tan sólo un año, cuando hoy es de seis años¹.
- Los mayores incrementos en la **sobrevida** se han dado en el **cáncer de colon** –la **sobrevida** se incrementó 17 veces, pasando de 7 meses en la década del 70 a 10 años en la actualidad–; y en el **linfoma no-Hodgkin** –se incrementó 10 veces, pasando de 10 meses a 10 años–. La **sobrevida del cáncer de mama se ha duplicado** desde los años 70, y ya desde la década de 1990 se encuentra por arriba de los 10 años².
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2030 el número anual de muertes por cáncer ascenderá a 12 millones³. En 2008 se diagnosticaron 12,7 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo, y 7,6 millones de personas murieron durante ese periodo a causa del cáncer.

Avances en el diagnóstico

- La implementación del Pap como método de screening para **cáncer de cuello de útero** ha demostrado **reducir en un 80% la mortalidad**⁴, mientras que la **mamografía** aplicada como método de screening para **cáncer de mama** en mujeres de 50 a 69 años, ha demostrado reducir en un 25% la tasa de mortalidad de esa enfermedad⁵.
- La técnica de **reacción en cadena de la polimerasa o PCR** ha permitido el desarrollo de **test moleculares que permiten determinar la predisposición a padecer algunos tipos de cáncer**, diagnosticar la enfermedad y decidir su tratamiento⁶.
- Hoy los tests genéticos son la **pedra angular** de la llamada **terapia dirigida** contra el **cáncer** y del desarrollo de la **medicina personalizada en oncología**, ya que permiten implementar terapias específicas para las características biológicas individuales de cada tumor⁷. En ese sentido, los biomarcadores genéticos permiten determinar qué pacientes se verán más beneficiados con determinado agente terapéutico⁸.

¹ Living after diagnosis; median cancer survival times. Macmillan Cancer Support 2011. Disponible en: <http://www.macmillan.org.uk/Documents/AboutUs/Newsroom/LivingAfterCancerMedianCancerSurvivalTimes.pdf>

² Living after diagnosis; median cancer survival times. Macmillan Cancer Support 2011. Disponible en: <http://www.macmillan.org.uk/Documents/AboutUs/Newsroom/LivingAfterCancerMedianCancerSurvivalTimes.pdf>

³ WHO, Cancer. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/en>

⁴ The European Union, European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening (2008) Disponible en: http://screening.iarc.fr/doc/ND7007117ENC_002.pdf

⁵ Vainio H, Bianchini J, eds. IARC handbook of cancer prevention. Vol 7. Breast Cancer Screening. Lyon, France: IARC Press, 2002.

⁶ Roche.com, Roche PCR. Disponible en: <http://molecular.roche.com/About/pcr/Pages/default.aspx>

⁷ Sullivan R, et al. Delivering affordable cancer care in high-income countries, *The Lancet Oncology*, 2011;12:933-80.

⁸ Roche Media Release, Roche's cobas EGFR Mutation Test For Personalized Treatment Of Non-Small Cell Lung Cancer Receives CE Mark December 2011. Disponible en: http://www.roche.com/mediamedia_releases/med-cor-2011-12-01.htm

Cirugías menos invasivas

- Distintos avances en cirugía han permitido **intervenciones mucho menos invasivas**, con mejores resultados, permitiendo una mayor sobrevida, menos complicaciones y un más veloz retorno a las actividades cotidianas⁹.
- Ese es el caso de la mastectomía radical que dejó de ser el estándar de tratamiento para el cáncer de mama en la década de 1970, dejando lugar a cirugías más conservadoras (lumpectomía) pero igualmente efectivas¹⁰. Lo mismo ocurrió con el cáncer de recto, en el que la adopción en 2003 de la escisión mesorrectal como gold standard permite remover sólo el foco tumoral preservando así la función intestinal y evitando la colostomía (o ano contra natura)¹¹.
- Desde los primeros 3 pacientes con leucemia que fueron curados en 1968 mediante el **trasplante de médula ósea**, ese procedimiento se ha expandido al punto de que en la actualidad se realizan unos 50 a 60.000 al año, para el tratamiento no sólo de leucemia, sino también de linfomas, mielomas e incluso ciertos tumores sólidos¹².

Avances en quimio y radioterapia

- La quimioterapia y la radioterapia han mejorado significativamente en centrar su ataque en las células enfermas, permitiendo **minimizar sus efectos adversos**¹³.
- La tomografía computada y la resonancia magnética permiten hoy **planificar y administrar de forma más precisa los tratamientos de radioterapia**¹⁴. Introducida a fines de los 90, la terapia radiante conformal (CRT) ha permitido mapear los tumores en forma tridimensional¹⁵.
- Desde la introducción del primer agente quimioterápico en 1962 (el 5-fluoracilo), la investigación se abocó a mejorar la efectividad terapéutica y a reducir las toxicidades asociadas de estos medicamentos¹⁶. La introducción en los 70 del cisplatino fue otro hito del tratamiento del cáncer¹⁷. Lo mismo ocurrió con el paclitaxel que demostró una gran actividad en cáncer de ovario¹⁸.

⁹ Mack MJ *Minimally invasive and robotic surgery* JAMA. 2011; 20:701-720.

¹⁰ Veronesi U and Zurrida S *Optimal Surgical Treatment of Breast Cancer. The Oncologist* December 1996 vol. 1 no. 6 340-346.

¹¹ Ridgway, Paul F; Darzi, Ara W *The Role of Total Mesorectal Excision in the Management of Rectal Cancer. Cancer Control* 2003, 10/3. 205-211.

¹² Bluhme KG. *Hematopoietic cell transplantation; from curative concept to cure. Am Soc Hematol 2008 ASH anniversary brochure, 50 Years in Hematology: Research That Revolucionized Patient Care. Gratwohl A. Activity survey and historical perspective of autologous stem cell transplantation in Europe. Semin Hematol. 2007 Oct; 44(4):220-6.*

¹³ Jemal A, Ward E, Thun M (2010) *Declining Death Rates Reflect Progress Against Cancer. PLoS ONE* 5(3):e9584.

¹⁴ Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. *Radiation oncology: a century of achievements. Nature Rev* 2004; 4: 737-747.

¹⁵ Zietman AL, DeSilvio ML, et al *Comparison of Conventional-Dose vs High Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. JAMA. 2005;294(10):1233-1. Robertson JM, Ten Haken RK, Hazuka MB et al. Dose escalation for non-small cell lung cancer using conformal radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997 Mar 15;37(5):1079-85.*

¹⁶ Shimma N, Umeda I, Arasaki M *The design and synthesis of a new tumor-selective fluoropyrimide carbamate, capecitabine. Bioorg Med Chem. 2000 Jul;8(7):1697-706.*

¹⁷ Kelland L *The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. Nature Reviews Cancer* 2007, 7, 573-584.

¹⁸ McGuire WP, Hoskins wJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, et al. *Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med* 1996;334:1-6.

- Dos estrategias que permitieron un gran avance en el tratamiento de los tumores sólidos fueron la **neoadyuvancia y la adyuvancia**, que consisten en administrar drogas oncológicas antes y después de la cirugía, respectivamente¹⁹.
- Es así como la adopción de tratamientos hormonales como el tamoxifeno en forma adyuvante tuvo un impacto significativo en la supervivencia de las mujeres con cáncer de mama temprano²⁰. El trastuzumab en mujeres con estadios tempranos de cáncer de mama HER2-positivo **redujo un 52% la recurrencia de la enfermedad**²¹.

Vacunas preventivas

- Las actuales vacunas contra el virus de la hepatitis B, que ofrecen **un 95% de eficacia**, fueron las primeras vacunas contra un importante causante de cáncer²².
- Las vacunas contra el virus papiloma humano (VPH) permiten prevenir la infección de las cepas de “alto riesgo” del ese virus²³ cuya infección es la causa del 99,7% de todos los cánceres cervicales²⁴.

Terapias dirigidas contra el cáncer

- El descubrimiento de los cambios moleculares que ocurren a nivel de los genes fueron clave para el desarrollo de las llamadas terapias dirigidas, que **atacan selectivamente a las células tumorales**²⁵. Esas terapias que hoy se emplean para el tratamiento de muchos tipos de cáncer, como el de mama, colon, pulmón, páncreas, linfoma, leucemia y mieloma²⁶, abrieron el camino hacia la personalización de los tratamientos oncológicos a la medida de las necesidades del paciente²⁷.
- El **primer anticuerpo monoclonal dirigido** contra un marcador molecular presente en células tumorales es el trastuzumab, aprobado en 1998, que ataca las células tumorales de cáncer de mama metastásico que sobre-expresan el gen HER2²⁸. Otro ejemplo de tratamiento dirigido es el rituximab, un anticuerpo monoclonal específico para el tratamiento de pacientes con linfomas no-Hodgkin CD-20 positivo²⁹.
- Otro camino fructífero e innovador dentro de las terapias personalizadas para el cáncer es el desarrollo de **agentes que atacan selectivamente blancos moleculares** que estimulan la formación de vasos sanguíneos

¹⁹ Sin referencia/Charfare H, Limongelli S, Purushotham AD. Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer Br J Surg. 2005 Jan;92(1):14-23.

²⁰ Jordan VC. Tamoxifen: a catalyst for change to target therapy. Eur J Cancer 2008 January; 44(1): 30-38.

²¹ Perez E, Romond E, Suman V, et al: Updated Results of the Combined Analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER-2 positive breast cancer. [Abstract] Clin Oncol 25 (Suppl 18): 512, 6s, 2007.

²² The World Health Organization. Hepatitis B Vaccination. Disponible en: http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en/index.html

²³ The World Health Organization Europe. Preparing for the Introduction of HPV Vaccines in the WHO European Region Strategy paper Vaccinable Preventable Diseases and Immunization. Disponible en: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/98746/E91432.pdf

²⁴ Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer Ja, Shah KV, Snijder PJ, Peto J, Meijer CJ and Munoz NI (1999), Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cancer worldwide, Journal of pathology, 189 (Issue 1) Septiembre, pp.12-19.

²⁵ deVita and Chu. A history of cancer chemotherapy Cancer Res 2008; 68:8643-8653.

²⁶ Gerber DE, Targeted Therapies: A New Generation of Cancer Treatments. Am Fam Physician. 2008 Feb 1;77(3):311-319.

²⁷ Gerber DE, Targeted Therapies: A New Generation of Cancer Treatments. Am Fam Physician. 2008 Feb 1;77(3):311-319.

²⁸ Genetec Herceptin Timeline. Disponible en: <http://gene.com/gene/products/information/oncology/herceptin/timeline.html>

²⁹ Grillo-Lopez AJ, White CA, Varns C, Shen D, Wei A, McClure A, DAllaire BK Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma Semin Oncol. 1999 Oct;26(5 Suppl 14):6673.

que nutren al tumor, un proceso llamado angiogénesis³⁰. El primer agente antiangiogénico aprobado fue el Bevacizumab, tras demostrar una mayor sobrevida en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico³¹.

- Otro **hito en la personalización** de las terapias oncológicas fue el imatinib, una pequeña molécula que inhibe las señales moleculares en los casos de leucemia mieloide crónica que expresan un defecto genético llamado cromosoma Filadelfia³².

Cuidados paliativos

- Los cuidados paliativos, que surgen en la década de 1960 con la creación de los hospices y el movimiento liderado por Dame Cicely Saunders³³, se afianzan en la década de 1980 tras la aparición de nuevas drogas que llevan a poner foco en los síntomas y efectos adversos del cáncer y de su tratamiento³⁴.

- En la actualidad, el **alivio del dolor asociado al cáncer** es una de las principales áreas de debate e investigación en oncología³⁵.

Próximos Desafíos

50 años después Roche continúa trabajando en el desarrollo de terapias para los diferentes estadios o tipos de la enfermedad que siguen representando un desafío para la medicina. Así como 10 años atrás revolucionó el tratamiento del cáncer de mama de tipo HER2 con medicamentos que han marcado un hito, en la actualidad Roche continúa trabajando, desarrollando diagnósticos y tratamientos innovadores, para ofrecer respuestas a las diferentes necesidades médicas que aún no han sido resueltas.

³⁰ Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 1971 Nov 18;285(21):1186-6.

³¹ Hurwitz H, Fehrenbach L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2004; 113(7):934-934.

³² Nowel, J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa stain. *Nature* 1973;243: 290-293.

³³ Cicely Saunders Foundation information. Disponible en: <http://www.cicelysaundersfoundation.org/about-palliative-care>

³⁴ Rittenberg CN, Johnson JL, Kuncio Gm. An oral history of MASCC, its origin and development from MASCC's beginnings to 2009. *Supportive Care in Cancer* 2010; 18/6: 775-784.

³⁵ WHO pain ladder. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en>