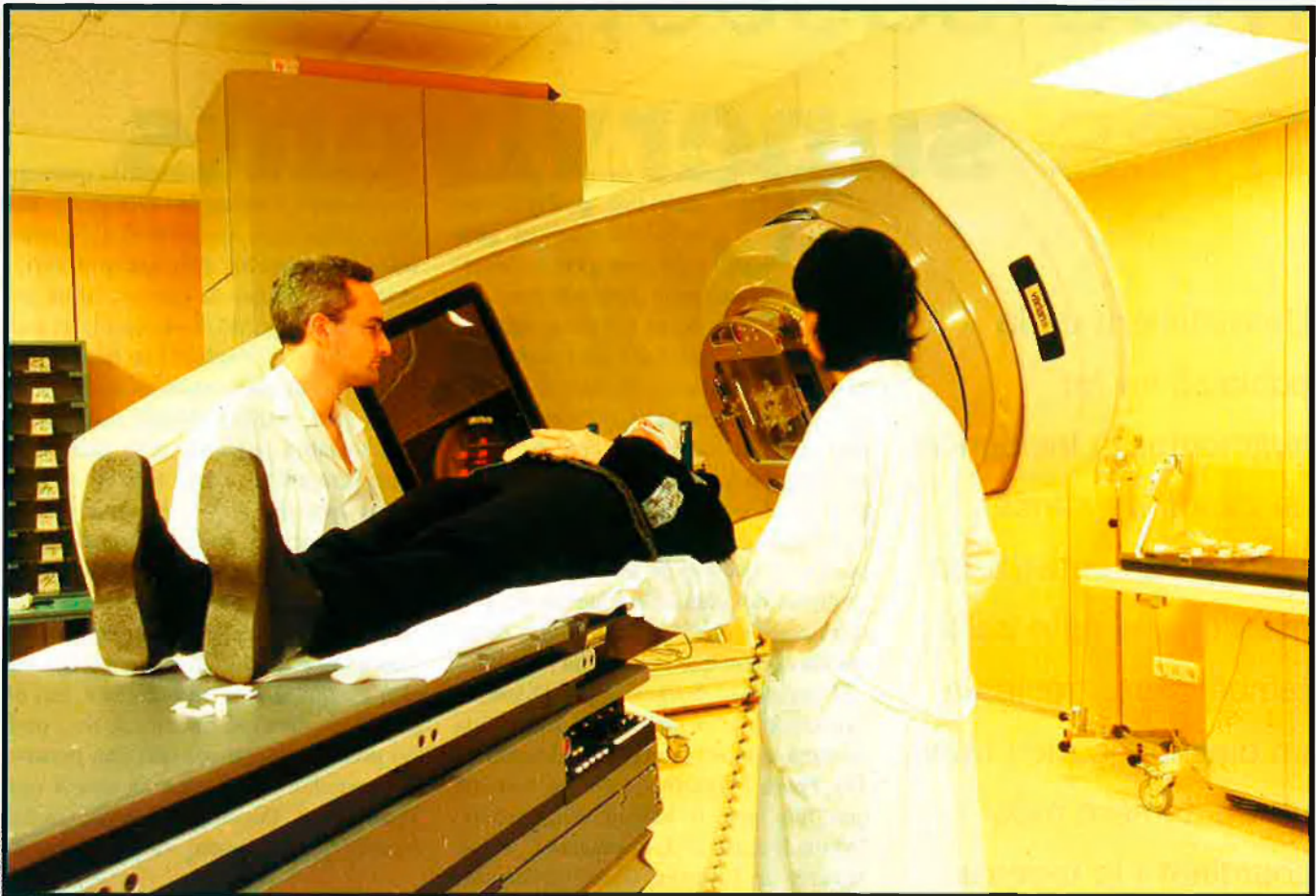


# Càncer, a la recerca de la bala màgica



Les possibilitats de trobar un únic medicament per al càncer s'han esvaït fa temps. Neix, en canvi, l'esperança de poder dissenyar, en un futur, un "vestit a mida" per a cada malalt: un fàrmac, una "bala màgica", dissenyat a partir de l'anàlisi d'unes característiques de cadascú i de les alteracions genètiques de cada tumor per encertar la diana i, al mateix temps, poder minimitzar els efectes secundaris del tractament. Les aportacions que la biologia molecular pugui fer en els pròxims anys seran decisives.

# Més casos, més supervivents

L'envelliment de la població ha fet augmentar la incidència de casos de càncer, però el percentatge de malalts que se'n surt també creix, gràcies a un diagnòstic més ràpid, un tractament més coordinat i la recerca farmacèutica, que ha avançat molt en l'última dècada. Tot i això, la curació del càncer és lluny i l'existència d'un únic i miraculós medicament, una utopia.

“**C**àncer és una paraula amb una potència tan immensa que cal anar amb cura quan es fa servir en una columna [periodística]. Sé que la malaltia no té res d'especial: hi ha gent que en mor cada dia i molta més gent que viu i supera el càncer, i jo podria perfectament ser un d'aquests darrers. No ho sabré del cert fins que m'hagin fet un escàner la setmana que ve i hagin trinxat a l'atzar uns quants trossos de la meua gola per inspeccionar-los, ja que una de les moltes bromes grolleres del càncer és que en els primers estadis el diagnòstic és més dolorós físicament que la malaltia mateixa.”

El periodista britànic John Diamond explicava així la impressió que li feia escriure, a la seua columna setmanal de *The Times Magazine*, sobre la malaltia que feia poc li havien diagnosticat. “Molts li diuen així, *la malaltia*”, diu el director de l'Institut Català d'Oncologia (ICO), Josep Maria Borràs. I això que, com el mateix Diamond destaca, el càncer és una malaltia molt comuna. Una de cada tres persones d'aquest país l'ha patit o la patirà i cada cop més gent se'n surt. És la segona causa de mort als Països Catalans –les malalties cardiovasculars són la primera–, com també a la gran majoria dels països desenvolupats, i tothom coneix algú que n'ha patit les conseqüències. El càncer, a més, no és una malaltia de gent gran: “La meitat dels càncers –assenyala Borràs– apareixen abans dels seixanta-cinc anys.” A John Diamond, li van diagnosticar el càncer de gola, un limfoma de

Hodgkin, el 1997, quan tenia quaranta-tres anys, i les seves columnes a *The Times Magazine* (recollides a *L'escàndol de la medicina alternativa. Confessions d'un malalt de càncer*, editat per Columna l'any 2003) van explicar, amb pèls i senyals, l'evolució de la seva malaltia, fins al 2001, quan va morir.

“La gent –explica Borràs– sap que és una malaltia comuna, però quan apareix, sempre de sobte, tothom es pregunta ‘per què jo?’ i ‘per què ara?’.” I, per als metges, no és fàcil explicar per què, de sobte, un grup de cèl·lules decideixen créixer, agafar el terreny a les veïnes i subdividir-se sense aturador fins a crear un tumor. Els oncòlegs poden dir qui té més probabilitats, qui ha estat exposat a més factors de risc, però no poden explicar per què una persona ha emmalaltit de càncer en aquell moment precís. Poden parlar sobre probabilitats, però rarament sobre causes.

**Més anys, més casos.** L'augment dels casos, en canvi, sí que té explicació. Segons el doctor Borràs, l'envelliment de la població fa que més individus estiguin exposats als factors de risc –“tabac i altres condicions ambientals”– durant més temps –“més anys, per tant, més divisions cel·lulars”.

Però l'índex de “supervivents”, com diuen els especialistes, augmenta també per raons diverses. Segons Borràs, les causes principals són un diagnòstic més ràpid de la malaltia, un tractament coordinat i més eficaç, amb millors recursos terapèutics, i una reducció dels efectes adversos dels tractaments. “La conse-



Fa temps que l'Institut Català d'Oncologia de Bellvitge fa bandera de la seva aposta pel tractament multidisciplinari, el qual obliga tots els responsables que s'hi veuen implicats a posar-se d'acord per ordenar la cadència de les diverses mesures terapèutiques.

qüència és que, en vint anys, hi ha hagut entre un 10 i un 15% de millora de l'índex de supervivència." Tot i això, la mortalitat encara és del 50%, aproximadament.

L'últim estudi exhaustiu que recull dades comparatives fiables és l'informe *Càncer Catalunya 2001*. "La supervivència al càncer –explica aquest informe– s'acostuma a mesurar mitjançant la supervivència relativa, és a dir, la que té en compte la mortalitat per totes les causes de tota la població (subjecte a altres factors com ara la mortalitat per malalties cardiovasculars o per accidents). A Catalunya, la supervivència relativa als cinc anys per al conjunt dels càncers és del 42,1% en els homes i del 56,3% en les dones."

**Un diagnòstic ràpid.** Un dels fets decisius perquè la mortalitat hagi baixat és l'avançament en el diagnòstic. El

tractament contra un tumor petit és sempre més eficaç que contra un tumor més desenvolupat que, a més, ha pogut fer metàstasi, és a dir, que ha pogut transferir la malaltia a un punt diferent del lloc inicial del tumor.

Tot i això, avui continua sent difícil el diagnòstic dels càncers menys comuns.

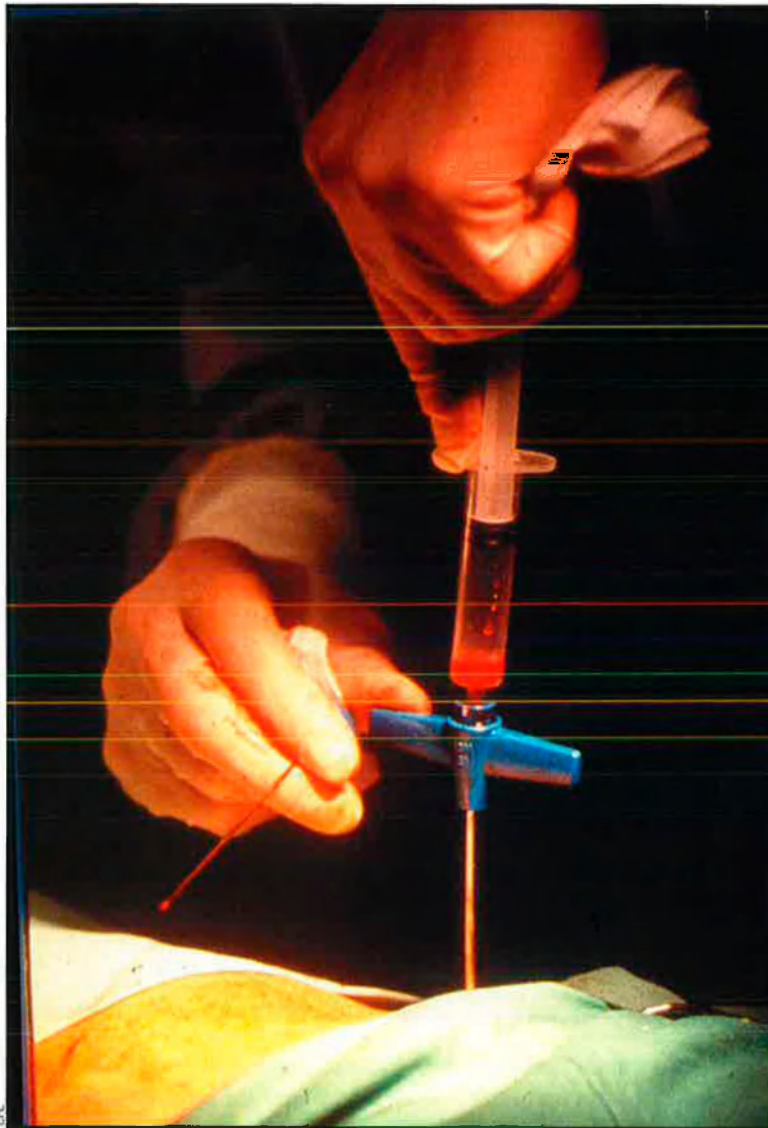
**Els càncers més comuns –mama i bufeta– són els que presenten un índex de supervivència més alt**

Cal recordar que, sota la paraula càncer, s'amaguen més de cent malalties diferents, algunes de les quals són difícils de reconèixer.

En canvi, els més comuns, com els de mama, en dones, i el de bufeta urinària, en homes i dones, són els que presenten uns índexs de supervivència relativa més alts, superiors al 70%. Segons Josep Ramon Germà, cap del Servei d'Oncologia Mèdica de l'ICO, la relació amb la rapidesa del diagnòstic és fonamental, fins al punt que "si el càncer de mama és petit, aconseguim una taxa de curació del 90%".

Aquest fet tampoc no és generalitzable, però. En el cas del càncer de pulmó, per exemple, el diagnòstic precoç no té una relació directa amb l'índex de supervivència.

**El tractament.** La coordinació entre els metges que s'han d'implicar en el

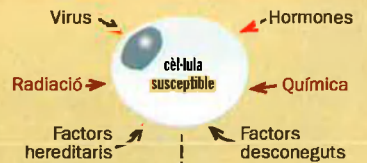


La recerca sobre el càncer avança a passos desiguals i des d'origens ben diversos. Els camins conflueixen cada cop més i les recerques són més multidisciplinàries.

## Desenvolupament del càncer

### INICI

#### CAUSES



cèl·lula alterada

Disfunció en la diferenciació i reproducció de cèl·lules

cèl·lula cancer

### PROMOCIO



Reproducció durant la divisió de cèl·lules del teixit de l'òrgan

### PROGRÉS

Evidència de malaltia clínica

Dispersió regional de la metastasi

tractament dels malalts del càncer és un altre dels passos que han d'afavorir l'augment de la supervivència relativa. Fa temps que l'ICO fa bandera de la seva aposta pel tractament multidisciplinari, el qual obliga tots els especialistes que s'hi veuen implicats a posar-se d'acord per ordenar la cadència de les diverses mesures terapèutiques. Per exemple, un càncer de mama típic implicarà un cirurgià –per treure el tumor–, un oncòleg especialista en radiologia, un expert en quimioteràpia i, possiblement, un cirurgià plàstic. Segons Josep Ramon Germà, de l'ICO, “si tots aquests especialistes decideixen conjuntament les passes que cal seguir en cada cas, es pot evitar, per exemple, en el cas d'un càncer de mama, haver de

treure tot el pit, o, en un de laringe, evitar que el malalt perdi la veu”.

Un altre avenç en aquest sentit va ser, el passat 10 de desembre del 2003, la presentació del Programa de Guies de Pràctica Clínica en Càncer, també anomenades OncoGuies, que el doctor Germà considera “una fita que equipara Catalunya amb França o el Canadà”. Les OncoGuies són una mena de protocols per assistir el malalt segons les normes consensuades pels especialistes en cada càncer. “Casar els interessos de tots els professionals no era fàcil”, reconeix Germà, que explica que les OncoGuies han estat el resultat de reunions conjuntes entre cirurgians, oncòlegs i la resta d'especialistes implicats. Catalunya és l'única comunitat autòno-

ma de l'estat que ha elaborat aquestes eines, que ja es poden consultar a la pàgina web de l'entitat impulsora de les OncoGuies, l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques ([www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)) –la impulsora de les OncoGuies– i aviat seran editades.

**Què és el càncer?** El càncer és un calaix de sastre que engloba, com hem dit, més de cent malalties. Els avenços terapèutics depenen molt del progrés en el coneixement de la malaltia en general o de cada tumor en concret.

El nom de càncer li ve, probablement, de la forma de cranc que tenen alguns càncers de mama, i ve del grec *karkinos*. Hipòcrates (nascut el 460 aC), que va ser l'inventor del terme, ja va des-

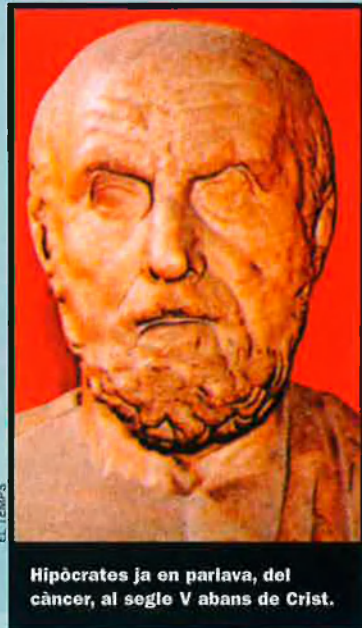
## Una malaltia antiga com l'home

El càncer no és, en absolut, una nova malaltia nascuda a recer de la societat industrial. Ni tan sols una malaltia nascuda amb l'home. Els arqueòlegs han trobat mòmies egípcies de més de 4.000 anys d'antiguitat amb rastres de tumors, però els paleontòlegs han identificat senyals de tumors cancerígens en ossos de dinosaures amb més de 100.000 anys.

La documentació del càncer tampoc no va néixer ahir. El 1862 l'egiptòleg alemany Georg Ebers va trobar a Tebas un papir, que s'ha datat del 1550 aC, on s'aplega bona part del saber mèdic i fisiològic dels egipcis. L'autor d'aquest document, que es coneix com a papir Ebers, ja parla de tumors i distingeix entre els malignes i els benignes.

En altres textos antics, com el Ramayana, que recull les epopeies sagrades de l'Índia, també s'esmenten els tumors.

La paraula càncer ve del grec *karkinos* ("cranc") i, molt probablement, fa referència a la forma que tenen els càncers de mama. De fet, "cranc" apareix, en el *Diccionari Català-Valencià-Balear*, com una denominació popular del càncer. La majoria d'historiadors de la ciència atribueixen al metge grec Hipòcrates la paternitat del nom i la descripció, ja en el segle V abans de Crist, de diver-



Hipòcrates ja en parlava, del càncer, al segle V abans de Crist.

sos tipus de càncer, entre els quals els de pell, llavi, còlon, estómac, úter i mama.

Hipòcrates, com ja havia fet l'autor egipci del papir Ebers, intenta també descobrir les raons del desenvolupament de tumors per mirar de guarir-los. Segons expliquen David Casacuberta i Anna Estany a *¿Eureka?* –un estudi sobre tot el que va envoltar una recerca de Manuel Perucho al voltant del càncer–, en estudiar la malaltia Hipòcrates hi va aplicar el seu model dels "humors": "Una dieta o exercici inadequats, els canvis atmosfèrics o els problemes de l'edat creen un desequilibri dels diferents humors. En concret, el càncer és [segons el propi Hipòcrates] el resultat d'un excés de 'bilis negra' (malenconia)."

Seguint aquesta mateixa teoria, un altre metge grec insigne, Galé, va proposar en el segle II abans de Crist una dieta per

restablir l'equilibri corporal i evitar la producció de bilis negra.

Aquesta teoria no es va posar en dubte fins al segle XVI, quan Paracels va fer un pas més i va substituir l'equilibri dels humors pel dels productes químics. **A. M.**

criure càncers de pell, de llavi, de còlon, de mama, d'estómac i d'úter. La malaltia, doncs, no és un mal contemporani (vegeu el requadre d'aquesta pàgina), tot i que, possiblement, sí que ho són alguns factors de risc. El cap del Laboratori de Recerca Translacional de l'ICO, Gabriel Capellà, explica que, en termes simples, "el càncer és el resultat que una cèl·lula es despisti i creixi quan no li toca". En un individu sa, "el cos viu en un perfecte equilibri entre les cèl·lules que moren i les cèl·lules que neixen". Les cèl·lules veïnes conviuen pacíficament, es coneixen i no s'emprenyen. "En canvi –diu Capellà–, la cèl·lula tumoral vol ocupar l'espai de la veïna. Creix i creix sense mesura, mirant de cercar energia per poder créixer més."

Fa trenta anys, la causa d'aquest mal funcionament era desconeguda. "Avui –explica Capellà– sabem que el DNA de les cèl·lules canceroses està alterat, reté mutacions i, conforme va separant-

se, manté aquestes alteracions i n'acumula de noves: com més es duplica una cèl·lula cancerosa, més mutacions acumula."

I per què s'ha alterat el DNA de les cèl·lules? "Cada dia que, per exemple, prenem el sol, el DNA de les cèl·lules de la pell pateix un canvi. Això no significa res, perquè el cos té mecanismes de reparació que solucionen ràpidament aquest canvi. Però si aquests mecanismes no funcionen correctament, la cèl·lula es duplica i dona lloc a noves cèl·lules amb el mateix problema i amb mecanismes cada cop menys capaços de reparar el mal."

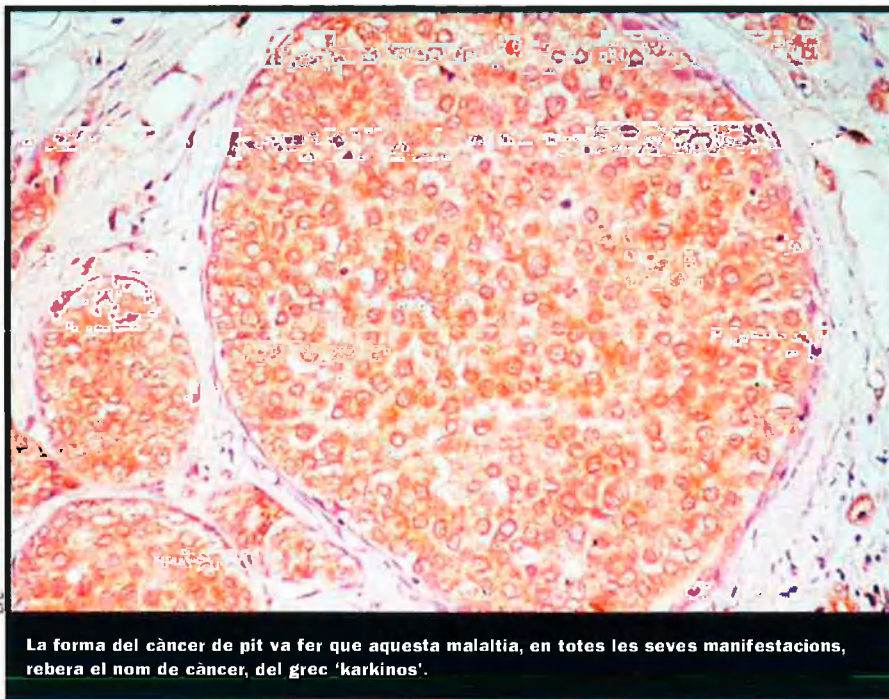
La cèl·lula cancerosa es caracteritza per proliferar més que les altres, perquè ho fa independentment de l'entorn: mentre que les cèl·lules sanes necessiten senyals externs per duplicar-se, la cèl·lula tumoral "se'ls inventa", segons Capellà. A més, té al seu favor el fet que no envella com les cèl·lules sanes i és més resistent als agents externs: "Diem

que són immortals perquè no es fan velles com les normals; per tant, no perden la capacitat de subdividir-se. Al mateix temps, són més fortes, més resistents a la mort per causes externes", diu Capellà.

A més d'aquests avantatges, els tumors tenen la capacitat d'angiogènesi, és a dir, de crear vasos sanguinis perquè els arribi sang nova portadora d'aliment, per poder continuar creixent.

Ara bé, el problema dels oncòlegs a l'hora d'atacar el càncer és que, malgrat tot això, les cèl·lules canceroses continuen sent molt semblants a les cèl·lules sanes. És per això que els mètodes tradicionals contra el càncer, com la radioteràpia o la quimioteràpia, tenen efectes secundaris: no són capaços de destriar prou eficaçment les cèl·lules canceroses de les sanes, i, així, en maten també d'aquestes últimes.

Els esforços de la recerca actual busquen, precisament, furgar en aquestes característiques pròpies de les cèl·lules



La forma del càncer de pit va fer que aquesta malaltia, en totes les seves manifestacions, rebera el nom de càncer, del grec 'karkinos'.

canceroses –les que les diferencien de les sanes– per poder dissenyar medicaments –el que anomenen “bales màgiques”– que els permetin atacar únicament i exclusivament les cèl·lules rebels –dianes terapèutiques.

La recerca bàsica, l'estudi de les cèl·lules, sanes i canceroses, ha permès identificar les diferències abans esmentades i bona part de la indústria farmacèutica s'ha llançat ara a intentar capgirar la truita i convertir els punts forts de les cèl·lules tumorals en els seus talons d'Aquil·les.

**Les bales màgiques.** Actualment, segons el doctor Germà, deu haver-hi unes quatre-centes molècules en fase d'investigació clínica, quatre-centes candidates a bala màgica. Cadascuna, evidentment, tindrà una sort diferent. El doctor Borràs recorda que “qualsevol avenç en biologia molecular té un temps de transició lenta fins a la teràpia: hi ha descobriments que fa deu o quinze anys semblaven molt prometedors i encara ara no sabem com aplicar-los”.

Josep Ramon Germà, però, opina que, en els últims set o vuit anys, s'han fet fàrmacs de disseny que proven que el concepte que guia moltes d'aquestes investigacions és correcte.

Una família de fàrmacs que ja funciona, per exemple, és la que converteix l'esmentada angiogènesi en la diana de la “bala màgica”: “Aquests fàrmacs lluiten contra la ‘intendència’ del tumor, contra els vasos sanguinis que els fan arribar aliments. Sabem que cap tumor no pot créixer més de 2 mm si no hi ha l'angiogènesi que els permeti l'arribada de sang. Ja està demostrat que un d'aquests fàrmacs, el Bevacizumab, aconsegueix bons resultats si s'associa a la quimioteràpia.”

Una altra família de fàrmacs seria el que Germà anomena “anticossos”: “Són molècules que ataquen unes molècules situades en els receptors de les membranes de les cèl·lules tumorals.”

**Ni quimioteràpia  
ni medicaments  
de disseny són  
igual d'eficaços  
en totes les  
persones i tipus  
de càncer**

N'hi ha dues que han demostrat el seu funcionament: “El Trastuzumab, que actua contra el receptor especial HER3, en els càncers de mama, i el Retuximab, que ataca el receptor CD20 i s'utilitza sobretot en limfomes.”

Però l'avenç més espectacular dels últims cinc anys l'ha protagonitzat l'Imatinib. Segons Germà, “actua contra un enzim fonamental per la transmissió de senyals, des de fora cap a dins de la cèl·lula”. Els resultats han estat molt positius en dos tipus de càncer, la leucèmia mieloide crònica i el sarcoma del tracte intestinal. “En el cas del sarcoma, la resposta positiva era del 4% i ara és del 85%. A més, en alguns casos, acaba definitivament amb el tumor.”

En contra de l'optimisme que puguin despertar aquests avenços, hi juga la diversitat de tumors existent –cadascun amb cèl·lules canceroses diferents– i les diferents reaccions que poden provocar aquestes “bales màgiques” en diferents persones. De la mateixa manera que la quimioteràpia no és igual d'eficaç en unes persones que en unes altres, tampoc aquests medicaments de disseny seran universals.

Diversos grups de recerca treballen en aquest sentit de manera més o menys directa. El mateix Grup de Recerca Aplicada de l'ICO, per exemple, mira d'aplicar els avenços de la ciència bàsica a les diverses fases del tractament dels pacients. La biologia molecular, per exemple, els obre noves possibilitats fins i tot a l'hora d'establir el diagnòstic. Amb aquesta “eina” es pot analitzar el DNA i les alteracions que ha patit, la qual cosa dóna informació sobre el tipus de tumor. Gabriel Capellà explica un exemple d'aplicació del diagnòstic molecular: “Un cas paradigmàtic seria el del càncer de còlon. Un dels símptomes d'aquest tipus de càncer és la presència de sang en la femta, però aquest fet pot tenir altres causes molt diferents. Gràcies a l'anàlisi molecular es pot diagnosticar si és càncer o no a partir d'una mostra de sang o femta.”

Aquestes anàlisis moleculars també permetran, segons Capellà, afinar més en el pronòstic –dir en quina fase es troba el tumor d'un pacient concret– i en la

selecció del tractament: "Podrem conèixer el tumor i saber com reaccionarà, per exemple, a la quimioteràpia, per tant, aplicar-la o cercar altres tractaments."

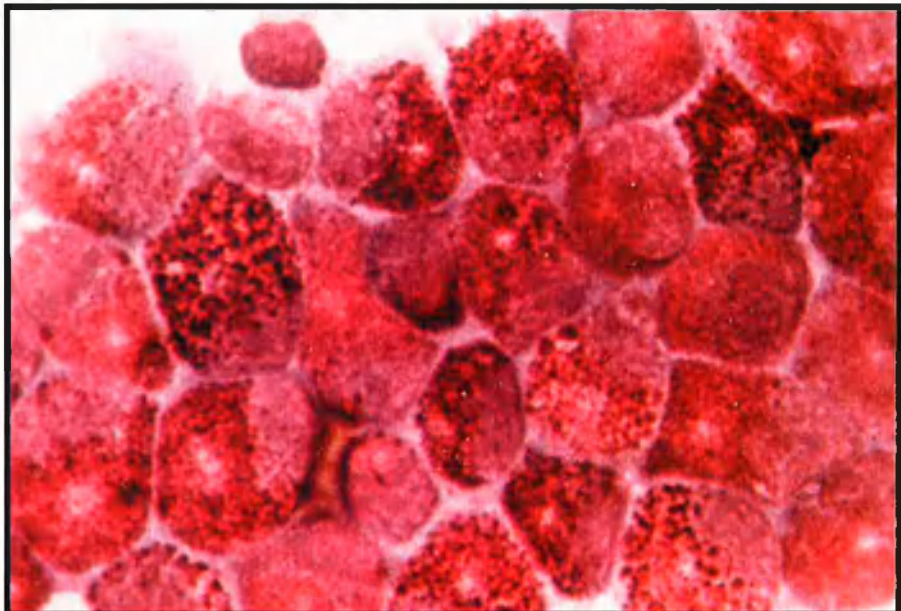
Gabriel Capellà pensa que l'ideal seria que, mitjançant l'anàlisi molecular, es pogués definir el tipus de tumor, trobar dianes terapèutiques –les proteïnes de la cèl·lula que no funcionen i, per tant, que la delaten com a cancerosa– i dissenyar el fàrmac més adient.

**A la recerca de les causes.** El nombre de grups de recerca arreu dels Països Catalans que treballen en projectes que estudien les causes primeres del càncer o, si més no, els factors que es relacionen amb la seva aparició, és també important.

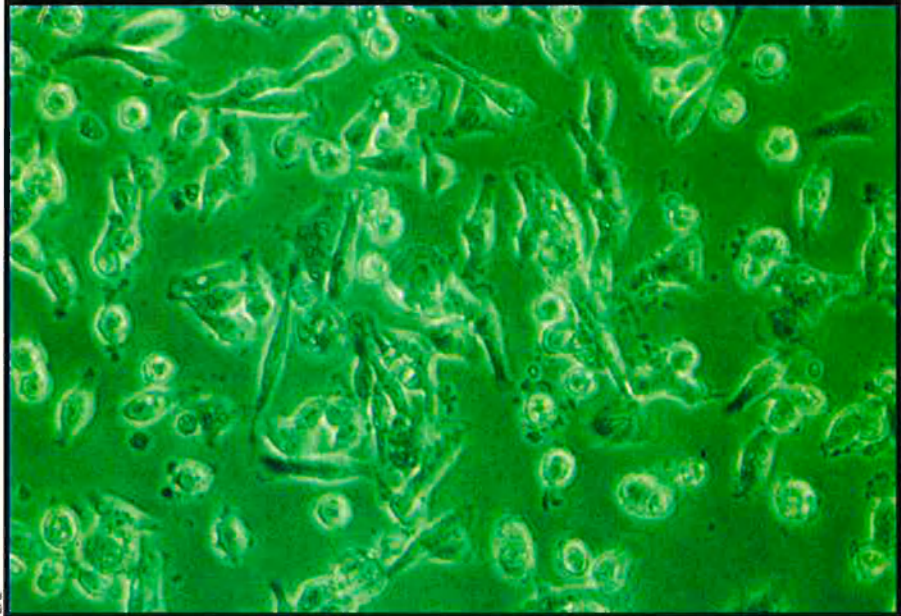
Un exemple és el Grup de Recerca en Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona. Aquest grup, dirigit per Miquel Porta, investiga les interaccions entre factors ambientals i genètics del càncer. Com explica Porta, "tothom reconeix que el càncer és el resultat d'adquirir diverses alteracions genètiques –la majoria de les quals són adquirides, molt poques vegades heretades–, però hi ha un desconeixement de les causes i, especialment, del paper que els factors ambientals hi tenen". Per factors ambientals s'entén el tabac, però també els compostos tòxics persistents (CTP), com ara pesticides o contaminants molt comuns, com els PCB (policlor de bifenil).

A més d'això, aquest grup de recerca vol "establir ponts empírics i de coneixement entre els estudis de laboratori –sobre els mecanismes moleculars i genètics del càncer– i el treball amb persones sanes o malaltes". Trencar amb aquest divorci entre laboratori i vida real hauria de servir per a fer més efectives les investigacions.

La recerca sobre el càncer avança a passes desiguals i des d'orígens diversos. Cada cop més, els camins conflueixen, les recerques són més multidisciplinàries i unes disciplines comencen un nou camí a partir de les dreceres obertes per altres disciplines.



Dalt, cèl·lules afectades per una leucèmia, el càncer a la sang, la curació del qual ha evolucionat molt els últims anys. A sota, cèl·lules tumorals en un cultiu.



**Segons els experts, no hi haurà mai un únic i miraculós medicament contra el càncer**

L'objectiu d'un fàrmac, una solució, per a tots els càncers, és inversemblant. Segons els experts, no hi haurà mai un únic i miraculós medicament contra el càncer. "L'ideal –diu el doctor Germà– és que puguem fer un vestit a mida: dissenyar un tractament específic per a cada tumor –després d'haver-ne tipificat les alteracions genètiques que presenta– i per a cada persona –després de conèixer-ne el fenotip–. Això potser no serà un somni d'aquí a deu anys."

*Àlex Milian*