

Tendències

El tumor més freqüent a Espanya

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Inhibir una molècula anomenada TGF-beta permet que alguns càncers difícils de tractar responguin a la immunoteràpia, segons dues investigacions que es presenten aquesta setmana a la revista *Nature*. Els seus resultats canvien la visió de com els tumors s'evadeixen del sistema immunitari i obren la via a millorar la teràpia del càncer colorectal –el més freqüent a Espanya–, així com d'altres tumors.

En una de les investigacions, liderada per l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona, un fàrmac experimental que inhibeix el TGF-beta ha frenat la progressió de càncers colorectals i ha evitat que causin metàstasi. En casos en què ja havien aparegut metàstasi, el fàrmac ha aconseguit que es reduïssin.

Els millors resultats s'han obtingut combinant el fàrmac inhibidor de TGF-beta amb fàrmacs

La investigació s'ha fet en ratolins; hi ha assajos clínics en curs per estudiar la teràpia en persones

d'immunoteràpia ja existents actualment, que actuen bloquejant altres molècules (la PD-1 o la PD-L1). En aquests casos el tractament ha erradicat la majoria de les metàstasi.

Aquesta eficàcia s'ha registrat en ratolins que havien estat modificats especialment per desenvolupar càncers colorectals equiparables als humans. L'equip de l'IRB ha criat vuit races de ratolins que reproduïen les principals mutacions genètiques del càncer colorectal humà.

S'haurà d'esperar a tenir els resultats d'assajos clínics per comprovar si el tractament és igualment eficaç en persones i si els seus efectes secundaris són tolerables. "Diverses companyies farmacèutiques tenen assajos clínics en curs amb inhibidors de TGF-beta. Hi ha grans expectatives que aquests fàrmacs puguin millorar considerablement el tractament d'alguns càncers", informa Eduard Batlle, investigador Icrea a l'IRB i director del treball.

La segona investigació, liderada per la companyia californiana Genentech, s'ha centrat en el càncer de bufeta. Els resultats, també en assajos amb ratolins, han estat semblants: la combinació d'un fàrmac contra TGF-beta i d'un altre contra PD-L1 ha fet que els tumors remetessin.

Les dues investigacions aclareixen per què els fàrmacs actuals d'immunoteràpia són altament eficaços en una minoria de pacients i completament ineficaços en la majoria, una paradoxa que ha intrigat els oncòlegs des que van començar a utilitzar-los



L'equip d'investigació, dirigit per Eduard Batlle (amb americana fosca) ahir a l'Institut de Recerca Biomèdica (IRB) de Barcelona

Una nova esperança contra el càncer de còlon

Descoberta una estratègia per tractar-lo amb immunoteràpia

La mateixa idea pot ser eficaç per al tractament de tumors de bufeta, fetge i pàncrees

ara fa cinc anys. Aquests fàrmacs faciliten que el sistema immunitari dels pacients elimini les cèl·lules canceroses, perquè inactiven l'escut PD-L1 que les cèl·lules tumorals desenvolupen per protegir-se de l'atac de les cèl·lules immunitàries.

La hipòtesi inicial per explicar per què uns pacients responen a aquests fàrmacs i d'altres no apuntava que els tumors amb més mutacions genètiques, com els causats pel tabac o per la radiació solar ultraviolada, són reconeguts més fàcilment pel sistema immunitari. La hipòtesi s'ha vist confirmada pel fet que els tumors amb més mutacions són responde millor a la immunoteràpia.

Tot i això, el tractament fracassa de vegades en casos en què s'han acumulat moltes mutacions. I funciona de vegades en casos en què no n'hi ha tantes. La

hipòtesi, per tant, era incompleta. Faltaven peces del trencaclosques.

Les investigacions de l'IRB i de Genentech demostren que el TGF-beta –que va ser descobert per l'investigador català Joan Massagué als anys vuitanta– és una d'aquestes peces. No és l'única que falta, però probablement és una de les més importants, assenyala Eduard Batlle. Els dos equips d'investigació han comprovat, en mostres de tumors procedents de pacients, que com més alt és el nivell de TGF-beta pitjor és el pronòstic del càncer.

Els dos equips han esbrinat així mateix com el TGF-beta protegeix els tumors de l'atac del sistema immunitari. Concretament, impedeix que les cèl·lules immunitàries especialitzades a destruir cèl·lules canceroses (els limfòcits T) accedeixin a l'interior dels tumors. D'altra banda, el TGF-beta interfereix en la maduració dels limfòcits i limita la seva capacitat de destruir cèl·lules tumorals.

Així, un percentatge elevat de tumors adquireix una doble protecció davant el sistema immunitari: el PD-L1 més el TGF-beta. Per això, encara que s'elimini el

EL CàNCER COLORECTAL A ESPANYA
FONT: SEOM

El més comú a Espanya
Els 34.331 casos del 2017 el situen com el càncer més freqüent. El segueixen, per ordre: pròstata, pulmó, mama i bufeta

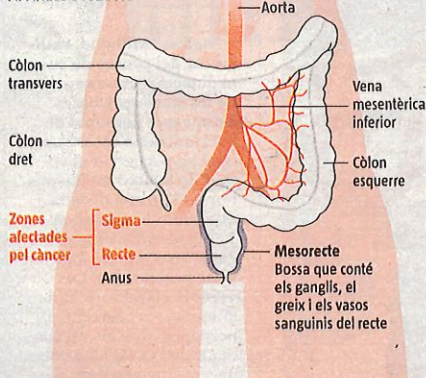
Més casos en homes
El 60% dels casos (20.621 el 2017) es diagnostiquen en homes; el 40% (13.711), en dones

Segon en mortalitat
Amb 15.793 defuncions el 2017, és el segon càncer més mortal a Espanya, després del de pulmó. El segueixen pàncrees, mama, pròstata i estómac

Al món
És el tercer tipus de càncer més freqüent al món (1.360.602 casos l'any) i el quart més mortal (693.933)

L'extracció del recte a través de l'anus

APARELL DIGESTIU



FONT: Hospital Clínic

ORGANITZACIÓ AL QUIRÒFAN

El grup de cirurgians es divideix en dos equips durant l'operació per alliberar el còlon en els dos sentits per agilitar i minimitzar els riscos durant la intervenció

Equip abdominal Equip transanal

L'OPERACIÓ

Equip transanal

1. Se sutura el final del recte i es talla per separar-lo de l'anus i així preservar els esfínters



Equip abdominal
2. Mitjançant una laparoscòpia se separa el còlon esquerre des de l'abdomen



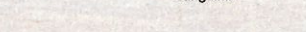
4. S'extreu el recte i el sigma estirant-los a través de l'anus i es talla



5. Finalment s'empalma el còlon amb l'anus



3. Se separa el recte i el mesorecte dels músculs i els vasos sanguinis



PD-L1, els limfòcits continuaran sense poder accedir al tumor si el TGF-beta es manté elevat. La qual cosa explica per què uns pacients responen al tractament i d'altres no, la paradoxa que intriguava els oncòlegs.

"Aquests resultats suggereixen que si actuem contra el TGF-beta podrem augmentar substancialment el nombre de tumors que responen a la immunoteràpia", afirma Batlle.

Això pot ser especialment útil en el càncer colorectal, del qual es van registrar 34.331 casos a Espanya el 2017. "Un 40% dels càncers colorectals tenen nivells elevats de TGF-beta i pensem que podrien beneficiar-se d'aquest tractament", apunta Batlle. Els que tenen aquests nivells elevats de la molècula, recorda, solen tenir mal pronòstic.

Però les implicacions de la investigació van més enllà del càncer colorectal. Altres càncers amb nivells elevats de TGF beta inclouen el de bufeta -com ha

Una cirurgia del Clínic s'imposa per a tumors de recte

La tècnica Tatme redueix el risc de recaiguda del 18% al 4%

ANA MACPHERSON
Barcelona

Guanyar punts contra el càncer a gran escala en cirurgia és complicat. Cal demostrar l'avenç bàsicament amb les mans, sobre desenes de cadàvers. Perquè no es pot oferir als pacients sense haver demostrat clarament que la tècnica és millor que la ja establerta. Els cirurgians de l'equip d'Antonio de Lacy al Clínic han aconseguit convertir el seu punt en l'estrella dels últims congressos de cirurgia colorectal.

"La cirurgia transanal que vam desenvolupar la primera dècada del segle ja és el procediment estàndard en gran part del món, però ara el sistema combinat simultani a través de l'anus i per laparoscòpia abdominal és el que es pot convertir en primera opció: vam aconseguir que en lloc d'un 18% de fallades en tinguem un 4%. Això suposa que en un 96% dels pacients operats no hi ha disseminació de cèl·lules tumorals, el pitjor enemic. Oncològicament és fonamental: redueix les recaigudes. I, a més a més, el nostre sistema limita complicacions, impotències i incontinències que sovint acompanyen aquesta cirurgia. I reduïm a la meitat el temps quirúrgic", explica Antonio de Lacy, responsable de l'equip de cirurgia gastrointestinal del Clínic.

Aquest últim procediment,

batejat amb el nom de Cecil, en record del lleó a què va donar mort un dentista el 2015 en un parc nacional de Zimbàbue, ja s'utilitza en el 100% dels pacients amb tumors de recte al Clínic. També s'ha començat a aplicar en colitis ulceroses i poliposi familiar, malalties que afecten pacients joves, entre els 20 i els 25 anys.

En el procediment Cecil, el quiròfan reuneix els dos equips, el que operarà a través de l'anus i el que operarà a través de l'abdomen. El primer separa l'anus i els esfínters de la

intestins no estan solts", aclareixen els cirurgians. Els dos equips tallaran des del seu costat els vasos sanguinis que reguen la zona malalta, i ho han de fer "en origen", a l'aorta que els dona sang. Els que treballen des de l'abdomen, a més a més, deixaran lliure el còlon esquerre, el següent tram des del sigmoide.

Quan els dos equips es troben al mig de l'intestí del pacient és el moment de treure el mesorecte i el sigmoide. Després, estiren el còlon i l'empalmen amb l'anus i aquells centímetres preservats on hi ha els esfínters, que controlen aquella part del trànsit intestinal. Cent minuts menys que quan només s'accedeix a través de l'anus. I més bona visió en cada pas.

En un estudi recent publicat per l'equip del Clínic sobre 158 pacients operats seguits durant tres anys ja s'apunta l'impacte en una supervivència més alta dels operats en comparació amb altres tècniques. "Però és aviat; tres anys és poc. I aquest percentatge d'errors és millorable", apunta De Lacy.

Els avenços en cirurgia es fan sumant experiències de molts, i, en aquest cas, el Clínic ha avançat especialment en la cirurgia a través dels orificis naturals, de què ha begut aquest nou procediment. El responsable de cirurgia gastrointestinal reconeix que "hem avaluat, examinat, criticat entre molts equips d'arreu del món. I ara és l'opció que més promet".

L'equip de De Lacy opera aquests càncers intestinals simultàniament des de l'anus i l'abdomen

zona que s'extirparà i avança des d'allà recte amunt cap al següent tram, el sigmoide. Cal separar sense trencar la bossa que conté el recte i els seus ganglis, els seus vasos sanguinis i el seu greix: el mesorecte. "És fonamental per a l'èxit oncològic que no es trenqui en cap moment", insisteix De Lacy.

L'altre equip avança en direcció contrària amb els instruments introduïts a l'abdomen a través de petits orificis. Cadascú anirà alliberant la seva zona de la resta de les adherències. "A dins tot està enganxat, els

Un gen vincula inflamació i càncer de pàncrees

■ Un gen que regula la inflamació està involucrat en el càncer de pàncrees, segons una investigació internacional dirigida per Paco Real, del Centre Nacional d'Investigacions Oncològiques (CNIO) a Madrid. Segons els resultats que es presenten avui a Nature, el gen NR5A2 suprimeix tant la inflamació com l'aparició de cèl·lules tumorals. Així, una activitat baixa d'NR5A2 propicia la inflamació i eleva el risc de càncer. Aquest resultat explica que una proporció elevada de càncers de pàncrees vinguin precedits de pancreatitis (o inflamació del pàncrees). Així mateix, obre la via a estudiar si el càncer de pàncrees es pot prevenir amb tractaments antiinflamatoris.

LIBERT TEXIDÓ

LA VANGUARDIA