



► 13 Marzo, 2017

Ángela Lara - Barcelona

JOAQUIM BELLMUNT

DIRECTOR DEL INSTITUTO HOSPITAL DEL MAR

«La inmunoterapia supera a la quimio en potencial»

Miquel González/Shooting



—Usted ha liderado un estudio internacional que demuestra la eficacia de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de bafa avanzado. ¿Qué cambios supone en el tratamiento de estos pacientes? ¿Cuál era la única alternativa para ellos hasta el momento?

—El cáncer de vejiga es un tumor que en fases diseminadas tiene unas limitadas opciones terapéuticas, pero básicamente se utiliza la quimioterapia basada en cisplatino y un pequeño porcentaje de pacientes están libres de enfermedad a largo plazo y pueden considerarse como curados. Ello significa que la mayoría va a desarrollar la enfermedad y en esta situación, las expectativas de tratamiento eran muy limitadas hasta el día de hoy, por decir que en Estados Unidos no había ningún fármaco aprobado y aquí, en Europa, había una quimioterapia -vinflunina- que había demostrado un beneficio clínico limitado en estas situaciones. Desde el 2014 empiezan a descubrirse estos nuevos fármacos que son los moduladores de la respuesta inmunitaria y que vimos ya en un estudio de Fase I en estos pacientes que habían fallado a esta primera línea de tratamiento que era un fármaco prometedor. El paso siguiente fue diseñar un estudio Fase III, en el que pacientes afectados de cáncer de vejiga en situación de enfermedad avanzada eran distribuidos de forma aleatoria a recibir inmunoterapia o quimioterapia. Lo que se ha visto en este estudio comparativo es que la inmunoterapia es superior a la quimioterapia en el sentido de expectativas de supervivencia y potencial curabilidad. Y esto es la primera vez que se demuestra en esta situación.

—¿Y cómo repercute este tratamiento en la calidad de vida del paciente? ¿Cuáles son sus efectos secundarios?

—La inmunoterapia aporta beneficio en cuanto a la calidad de vida del paciente y tiene menos efectos tóxicos que la quimioterapia. No vemos vómitos, caída de cabello, decaimiento del estado general, pero sí vemos efectos secundarios derivados de esta sobreestimulación del sistema inmune. Hay pacientes que desarrollan como alergias, pero cuando pasa se bloquea fácilmente dando corticoides.

—Además, ¿el tratamiento con agente inmunoterápico garantiza un mayor número de pacientes que responden al tratamiento en relación con la quimioterapia?

—A nivel de tasa de respuesta, es decir de porcentaje de pacientes en los que la enfermedad se reduce, ésta es el doble con la inmunoterapia (21%) que con la quimioterapia (11%). Pero lo más importantes es que, mientras que en los pacientes que responden a la quimioterapia el tumor al cabo de un tiempo vuelve a crecer, aproximadamente en una media de tiempo de 4 o 5 meses, lo que se ha visto con la inmunoterapia es que los pacientes que responden, ésta respuesta es de una alta calidad y larga duración. Ello significa que muchos pacientes van a estar libres de enfermedad a muy largo plazo.

—Exactamente, ¿en qué consiste este tratamiento basado en la inmunoterapia?

—Cuando hay una reacción de la célula inmune o linfocito contra el tumor, hay unos mecanismos de regulación o freno que evitan que una vez el linfocito está sobreestimulado no genere más daño

que el que se dirige al tumor. El tumor, que sabe esto, lo que hace es producir frenos para evitar que las células del sistema inmunitario ataquen al tumor. Con estos fármacos, lo que conseguimos es desbloquear este freno, es decir, que hace que estas barreras que el tumor ha establecido para que la célula inmune no le ataque, desaparecen. Es una forma de reactivar el sistema inmune. Este tipo de terapias se está viendo que es efectivo en varias enfermedades, porque la mayoría de tumores usan este mecanismo para evadirse del sistema inmunitario.

—¿En qué se concreta el aumento de la supervivencia de los pacientes?

—Lo importante es que hay un porcentaje de pacientes, un 20% que se benefician a largo plazo. A nivel estadístico se traduce en una reducción de casi un 30% en el riesgo de que la enfermedad sea letal en comparación con la quimioterapia. La gran cuestión es:

¿Qué vamos a hacer con el 80% de pacientes que no se benefician de este tratamiento? Y aquí está toda la investigación que estamos llevando a término: identificar qué pacientes se van a beneficiar; qué perfil de tumor y qué perfil de paciente va a responder a este tratamiento. La inmunoterapia tiene una vida de 2 o 3 años, así que estamos muy al principio y estamos investigando los factores predictivos de respuesta.

—¿Con quimioterapia, estos pacientes llegan a curarse? ¿Y con inmunoterapia?

—Con quimioterapia no y con inmunoterapia, no podemos hablar de curación pero sí de pacientes que están libres de progresión de la enfermedad muy a largo plazo, algo que no habíamos visto nunca con la quimioterapia. La ausencia de progresión o de evidencia de la enfermedad que estamos viendo con la inmunoterapia es a muy largo plazo.

—¿La inmunoterapia sustituirá a la quimioterapia?

—Aquí no desaparece nada. Lo que estamos intentando es secuenciar o combinar todas las estrategias de tratamiento. Tenemos que, para curar tumores, está la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, las dianas terapéuticas y está ahora la inmunoterapia. Y pese a que la inmunoterapia tenga tanto éxito por esta aparente prolongada respuesta de los pacientes, la investigación se centra en cómo podemos mejorar la tasa de respuesta y esto lleva a utilizar en secuenciación o combinación todas las modalidades de tratamiento del cáncer.

—¿Qué supone para la investigación este estudio?

—En primer lugar, confirma la superioridad de la inmunoterapia y además, como tenemos sangre y tejido de estos pacientes, estamos investigando este 20% que se ha beneficiado de la inmunoterapia para conocer qué características tienen. A través de la búsqueda de marcadores predictores de respuesta, podremos diseñar nuevos estudios e identificar a los pacientes que se benefician y cuáles no.

—¿En qué fase está el estudio y cuál es el siguiente paso a seguir?

—El estudio está cerrado y los datos de significación estadística ya se han publicado en la revista *New England*, la Biblia de la medicina. El paso siguiente es que esto que se ha desarrollado en fases ya bastante avanzadas de la enfermedad -pacientes que teniendo enfermedad metastásica ya habían fracasado a una primera línea de tratamiento- por qué no utilizarlo más precozmente, incluso para evitar que a un paciente se le tenga que quitar la vejiga.

LA CLAVE

EL PRIMER RESULTADO SIGNIFICATIVO EN VEINTE AÑOS

«En los últimos 20 años, en lo que se refiere al tratamiento del cáncer de vejiga, no había habido ningún cambio sustancial», señala el doctor Bellmunt, quien por lo tanto pone de relieve la trascendencia del los resultados cosechados por este último estudio acerca de la inmunoterapia. «Cambia el paradigma», asegura el médico, ya que «hay una mejora en supervivencia pero el tema ahora es identificar a los pacientes que se van a beneficiar».