

TRACTAMENT DEL
CÀNCER A
CATALUNYA I NOVES
TERÀPIES

SOCAST

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ	2
HIPÒTESI	4
1. QUÈ ÉS EL CÀNCER?	5
1.1 Definició	5
1.2 Tipus de càncers	6
1.3 Síntomes del càncer en general	7
1.4 Causes i factors	8
1.5 Prevenció	10
1.6 Diagnòstic	11
2. TRACTAMENT DEL CÀNCER A CATALUNYA	14
2.1 Evolució	14
2.1.1 Principis del tractament	14
2.1.2 Teràpies actuals	17
- Quimioteràpia	18
- Radioteràpia	22
- Cirurgia	27
2.1.3 PART PRÀCTICA: Futures teràpies a Catalunya	31
3. EL FUTUR EN MANS DE LES NOVES TERÀPIES	38
4. CONCLUSIÓ FINAL	40
5. BIBLIOGRAFIA	42
6. ANNEX	44

INTRODUCCIÓ

Des dels principis de l'existència humana, una de les preocupacions que ha protagonitzat el nostre pensament és la salut. Aquesta és tan important com incerta, ja que és un factor que no controlem al 100%. Milers de malalties han condicionat la nostra manera de viure fins a arribar als nostres dies.

Actualment, però, aquestes malalties no tenen tanta repercussió en el nostre dia a dia. Això és degut al gran avanç de la medicina que hem viscut. Avenços com l'increment de mesures higièniques al quiròfan, la creació de nous antibiòtics, millora en els mètodes anticonceptius...

Tot i aquesta notable millora, és innegable que encara som molt vulnerables davant d'algunes malalties en concret, i en especial, una de les malalties que més afecta en l'àmbit mundial és el càncer.

Tenint en compte dades proporcionades per l'OMS, el càncer va ser el causant de 8,2 milions de defuncions l'any 2012. Aquesta xifra no ha fet més que augmentar. L'any 2018 patien la malaltia un total de 18,1 milions de persones i d'aquestes, més d'un 50% va morir.

Dades com les anteriors, situen gran part de la recerca científica en l'àmbit mèdic de la lluita contra el càncer, és a dir, científics d'arreu del món tracten de trobar la cura per aquesta malaltia.

Les recerques van orientades en diferents direccions, es busca resoldre aquesta tràgica malaltia des de diverses perspectives. Al meu treball de recerca veurem quines són aquestes perspectives i què tenen en compte cadascuna d'elles.

Determinaré amb la màxima precisió possible quin rumb seguiran els tractaments, estudiant i tenint en compte les noves teràpies a Catalunya, per així poder definir un possible tractament que pugui englobar el màxim tipus de càncers i que presenti característiques per a combatre'ls esquivant efectes secundaris perjudicials, com els que presenten actualment algunes de les teràpies aplicades.

Per aconseguir-ho, caldrà tenir en compte els tractaments actuals i, alhora, els tractaments en els quals s'està situant la recerca avui en dia. La meua part pràctica, per tant, constarà de dues classes magistrals impartides per dos doctors de la Universitat Autònoma de Barcelona, a més de la realització d'entrevistes als mateixos per tal de vincular directament la informació obtinguda al meu treball i de la posterior realització d'un model futur per combatre el càncer.

Principalment, he escollit aquesta temàtica a causa de dos motius:

En primer lloc, per la proximitat amb la qual he viscut la malaltia i la rellevància que ha tingut aquesta a la meua vida.

En segon lloc, he triat realitzar el meu treball de recerca entorn el càncer perquè, en un futur, voldria dedicar-me a l'oncologia. Per aquest motiu, he pensat que ara mateix no hi havia millor manera d'endinsar-me en aquest món que fer girar el treball de recerca al voltant d'aquesta malaltia.

Sense més preàmbul, a continuació trobarem la hipòtesi inicial del treball i la posterior investigació del tema.

HIPÒTESI

Abans d'iniciar la meva recerca voldria plantejar una idea precursora de tot el que veurem a continuació, plasmaré quina és la meva hipòtesi actual per a poder contrastar-la amb la final, després d'haver realitzat tot l'estudi.

Les teràpies per combatre el càncer deixaran de banda conceptes tan agressius com la quimioteràpia o la radioteràpia, per començar en el món de la immunoteràpia. Es prioritzaran els tractaments que seleccionin les cèl·lules tumorals de tal manera que el cos pugui diferenciar-les i frenar la seva metastasi. Un cop aturada la seva expansió, el tractament comportarà una sèrie de respostes del sistema immune, ja que transformarà les cèl·lules canceroses en cèl·lules més vulnerables, fàcils tant de rebutjar com de seleccionar per part de l'organisme.

La base dels tractaments futurs es trobarà en distingir cèl·lules tumorals, per aquest motiu voldria remarcar la importància de diferenciar aquestes cèl·lules canceroses de les quals no ho són, ja que, actualment, sense aquesta diferenciació, el cos es veu altament perjudicat. Aquest és atacat pels mateixos tractaments que eliminen tant cèl·lules benignes com cèl·lules tumorals.

Per altra banda, seria important poder transformar aquestes cèl·lules seleccionades en cèl·lules més vulnerables i fàcils de combatre per part del cos humà, mitjançant sistema immunitari.

1. QUÈ ÉS EL CÀNCER?

1.1 Definició:

El terme càncer engloba un grup nombrós de malalties que es caracteritzen pel desenvolupament de cèl·lules anòmales, que es divideixen i creixen sense control en qualsevol part del cos.

En condicions normals, les cèl·lules creixen i es divideixen per formar noves cèl·lules a mesura que l'organisme les necessita. Quan una cèl·lula normal envelleix, es fa malbé o mor, es reemplaça per una nova cèl·lula. Aquest procés tan ordenat és desestabilitzat en el cas d'un organisme afectat pel càncer ja que, l'ADN de les cèl·lules en qüestió es veu alterat ja sigui per agent cancerigen¹ que ha causat una mutació o una alteració del propi organisme. A mesura que les cèl·lules es fan més i més anòmales, les velles o danyades sobreviuen en comptes de morir, així es formen noves cèl·lules quan no són necessàries. Aquesta divisió cel·lular ininterrompuda forma masses anomenades tumors o neoplàsies.

TUMORS / NEOPLÀSIES: Els tumors, com ja hem dit, són masses de cèl·lules les quals no han complert el seu cicle biològic, ja que no han mort i sí que s'han pogut reproduir.

Coneixem dos tipus de masses cel·lulars:

1. **Tumors benignes:** Masses de cèl·lules que no s'estenen a teixits propers ni els ocupen. Aquest tipus de tumors, a l'extirpar-se, no tornen a créixer, generalment. Tot i això, els tumors benignes, també poden afectar greument a la salut, degut a que poden ser d'una mida considerablement gran i, per tant, poden perjudicar l'àrea on es troben. Majoritàriament no causen danys, però si aquests es troben al cervell, poden ser letals per l'organisme en qüestió.
2. **Tumors malignes:** Aquests tumors sí que són capaços d'extendre's a altres teixits i per tant, els poden ocupar. Amb el creixement d'aquests tumors

¹ Agent físic, químic o biològic capaç de provocar una alteració en l'ADN de les cèl·lules si entra en contacte amb un teixit viu.

cancerosos, a més, es poden provocar desprendiments de cèl·lules. Aquest fet pot comportar l'aparició de nous tumors a altres parts de l'organisme, produint així un procés anomenat metàstasi. Aquestes cèl·lules canceroses que viatgen del tumor primari a un altre localització, es desplacen o bé pel sistema circulatori, és a dir, la sang, o pel sistema limfàtic.

A més, aquests tumors malignes s'alimenten dels nutrients els quals hauria de rebre l'òrgan on es troben, per aquest motiu, l'òrgan en qüestió es veu altament perjudicat.

METÀSTASI: Com hem vist prèviament, la metàstasi és el procés de desplaçament de cèl·lules canceroses provocant així l'aparició de nous tumors arreu del cos.

1.2 Tipus de càncers:

Com hem comentat prèviament, el càncer és una agrupació de malalties les quals comparteixen un mateix origen. Les cèl·lules de l'organisme amb càncer es divideixen erròniament i es produeix una alteració i agrupació d'aquestes en forma de tumor. Tot i aquest origen comú, podem distingir diferents tipus de càncer depenent de diferents factors a tenir en compte. La classificació més comuna d'aquest grup de malalties fa referència al teixit on s'originen.

Segons aquest, tenim;

1. **Carcinoma:** Aquest càncer es troba al teixit epitelial. És a dir, recobreix les superfícies d'òrgans, glàndules o diferents estructures corporals. És el càncer que pateix més gent actualment, un 85% de les víctimes d'aquesta malaltia presenten aquest tipus de càncer.
2. **Sarcoma:** Càncer propi d'ossos, músculs, cartilags, tendons i al greix corporal. El més comú dels sarcomes esmentats és el d'ossos.

3. **Melanoma:** El càncer mieloma, és un càncer que afecta a les cèl·lules plasmàtiques. Aquestes són presents a la medul·la òssia i són un component molt important del sistema immunitari.

4. **Linfoma:** Tipus de càncer que afecta a les cèl·lules del sistema immunològic. Habitualment, es produeix degut a un error en els leucòcits, que són els glòbuls blancs que s'encarreguen de combatre malalties infeccioses.

5. **Leucemia:** Càncer amb origen a la mèdul·la òssia, aquesta produeix glòbuls blancs anormals que circulen per la sang deteriorant els vasos sanguinis i produint metàstasi arreu de l'organisme amb una velocitat força alta.

1.3 Síntomes del càncer en general.

La terminologia del càncer es refereix a un número força ampli de malalties que comparteixen l'origen però que poden esdevenir en localitzacions diferents del nostre cos. Per aquest motiu, depenent del tipus de càncer el pacient presentarà uns símptomes o uns altres.

Malgrat això, podem determinar uns símptomes generals que engloben els pacients que pateixen aquesta malaltia, aquests estan associats al càncer però no són específics del mateix:

- Fatiga, canvis de pes no intencionats o febre. Ja que les cèl·lules canceroses utilitzen en excés el subministrament d'energia que produeix el cos.
- Modificació del color de la pell, color més groguenc. Això és degut a que, a vegades, els càncers creixen al voltant de la via biliar i bloquegen el flux de bilis.
- Dificultat per respirar. Alguns càncers poden pressionar o secretar algunes substàncies que afecten el sistema respiratori o a la circulació d'oxigen del cos.

- Malestar general degut a la producció de substàncies tòxiques per part de les cèl·lules tumorals.

Voldria reiterar en l'idea de que hi ha molts tipus de càncer i, per tant, símptomes específics per cadascun d'ells. A més, quan es produeix metàstasi, aquests símptomes s'acceleren i deriven en altres, detall que fa més difícil localitzar l'origen. Així doncs, la magnitud d'aquest està directament vinculada amb la magnitud dels símptomes.

En altres ocasions, el càncer no produeix símptomes fins que el tumor no assoleix una grandària considerable. Un exemple és el càncer de pàncrees. Aquest tipus comença a produir símptomes quan creix i pressiona els òrgans o nervis que l'envolten.

El coneixement dels símptomes d'aquesta malaltia són indispensables per a poder administrar un tractament eficaç a temps. Aquests ens alerten de la malaltia i ens guien per a poder trobar l'origen d'aquesta. L'absència dels símptomes pot comportar metàstasi arreu del cos i un grau de desenvolupament de la malaltia difícil d'aturar.

1.4 Causes i factors

Ja sabem qué és el càncer i com s'origina, ara cal conèixer el perquè aquestes cèl·lules tumorals es reproduïxen descontroladament.

Això, ocasionalment, és degut a mutacions genètiques en l'ADN d'aquestes cèl·lules. Aquest ADN s'ha vist modificat per una alteració genètica i la seva producció de proteïnes, per tant, també s'ha vist afectada. Per aquest motiu no segueix els patrons generalment establerts en biologia cel·lular.

De manera simplificada, l'ADN de les cèl·lules conté les instruccions per a la síntesi de proteïnes, si aquestes instruccions es veuen alterades els processos vitals executats per les cèl·lules també es veuran afectats.

Què provoquen aquestes mutacions genètiques?

Aquestes mutacions genètiques poden provocar bàsicament:

- Creixement accelerat. És a dir, augmenten el seu número a una velocitat molt elevada.
- No aturen el seu creixement ni la seva reproducció.

Aquestes alteracions genètiques poden ser causades per factors hereditaris, és a dir, poden haver estat heretades dels progenitors i estar presents des del naixement o poden ser degudes a factors de risc. Habitualment aquestes mutacions són corregides però, en el cas contrari, és quan donen lloc a cèl·lules canceroses. Per tant, presentar mutacions genètiques no vol dir que l'organisme tindrà càncer, tan sols que serà més propens a patir-lo.

Factors de risc.

Són aquells factors que augmenten la possibilitat de patir un càncer però no la garanteixen al 100%, generalment, no estan relacionats amb els factors hereditaris.

- **Edat:** Tot i què amb l'edat les cèl·lules disminueixen la velocitat de reproducció i creixement i això és un benefici en quant a la lluita contra el càncer. També sabem que hi ha càncers que triguen a manifestar-se i per aquest motiu l'edat augmenta les possibilitats de patir-lo.
- **Hàbits:** Aquest factor és un dels més agressius i un dels que afecta més al possible desenvolupament d'un càncer. Són exemples de mals hàbits que et predisposen a la malaltia: el fumar, beure alcohol en excés, exposar-se directament al Sol i sense protecció repetidament, l'obesitat, mantenir relacions sexuals sense protecció, etc.
- **Trastorns de la salut:** A vegades, malalties que no estan vinculades directament al càncer poden suposar una predisposició a aquest. És exemple la "colitis ulcerosa".

- **Entorn:** Viure en un entorn on hi abundin les substàncies químiques perjudicials, així com el fum ambiental de fàbriques, cotxes, etc.

1.5 Prevenció

Com hem comentat anteriorment, el càncer apareix per diferents motius, alguns dels quals no podem rebatre, així com els factors hereditaris o els trastorns de la salut. No obstant això, hi ha d'altres que sí que podem evitar per disminuir la possibilitat de presentar la malaltia. Tot i això, no es pot afirmar amb total seguretat que si es segueixen les següents recomanacions la persona en qüestió no podrà presentar la malaltia ja que hi ha altres factors que influeixen en l'aparició d'aquesta i que no es pot fer res per prevenir.

En primer lloc, dins el bloc de la prevenció del càncer, trobem l'idea d'allunyar-nos dels factors de risc esmentats anteriorment, com:

- No fumar, no exposar-se al Sol llargs períodes de temps i sense protecció, mantenir relacions sexuals segures o no beure grans quantitats d'alcohol.
- No exposar-se a fums tòxics.
- Mantenir una dieta equilibrada .

A més, si trobem que el pacient en qüestió té un alt risc hereditari de patir un càncer se li poden aplicar tractaments preventius com la quimioprevenció. Aquests tractaments consisteixen en administrar una sèrie de medicaments o suplementes naturals que poden eliminar cèl·lules amb potencial cancerós, així com aturar la seva reproducció.

En resum, en aquest tipus de malalties és molt difícil trobar una prevenció eficaç al 100%. Tot i això, sí que es pot arribar a reduir la possibilitat de presentar-les. Sabem també, que la gent que és altament propensa a patir-les, pot rebaixar aquesta predisposició mitjançant el tractament Quimioprevenció, aquest no pot

prevenir de qualsevol tipus de càncer ni és eficaç al 100%, però disminueix encara més aquesta possibilitat, mitjançant substàncies específiques.

1.6 Diagnòstic

Per parlar del diagnòstic cal primer conèixer els símptomes que presenta un pacient amb aquesta malaltia.

Estudiant els símptomes i tenint en compte els diferents tipus de càncers, s'iniciaran un seguit de proves anomenades proves de diagnòstic. Aquestes determinaran l'origen de la malaltia i el tipus d'aquesta, a més, també ens aportaran informació del grau d'avenç en el qual es troba.

Per determinar que tenim la malaltia es fan un seguit de proves les quals, a continuació, veurem explicades.


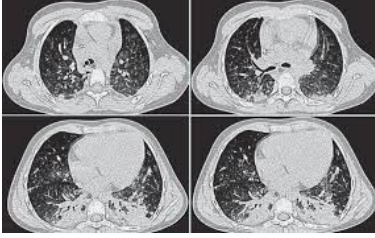


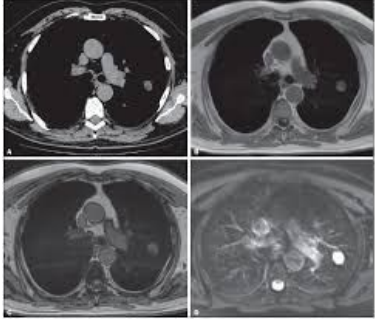
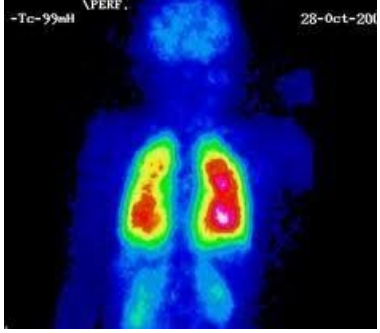
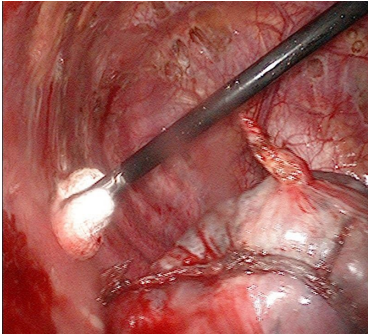
Proves analítiques: Aquestes analitzen components de diferents parts de l'organisme. Habitualment, les analítiques comporten el primer pas per l'estudi del pacient. Depenent dels símptomes es sol·liciten unes o unes altres.

Dins d'aquest tipus de proves trobem:

- Els anàlisis de sang
- Anàlisi d'orina
- Anàlisi d'excrements
- Anàlisi de líquid pleural
- Anàlisi de líquid cefaloraquídic

Mitjançant anàlisis com aquests aconseguim informació de les cèl·lules que produeixen diferents òrgans i secreten a la sang. Una alteració en aquestes cèl·lules ens alertaria de que hi ha un error i donaria peu a seguir investigant amb altres eines que explicarem posteriorment. Les alteracions que ens indiquen que hi ha un tumor són anomenades marcadors tumorals.

Diagnòstic per imatge: Aquests donen més informació de la localització, tamany i grau d'extensió de la malaltia. A continuació veurem els diversos tipus de diagnòstics per imatge. Per observar la diferència entre els diferents mètodes, sabem que totes les següents imatges ens donen informació dels pulmons d'un pacient i es poden observar des de diferents perspectives.

<p>Radiografia:</p>  <p>Fig.1</p>	<p>Tomografia spect/ pet</p>  <p>Fig.2</p>	<p>TC o escàner</p>  <p>Fig.3</p>
<p>Ecografia</p>  <p>Fig.4</p>	<p>Ressonància magnètica</p>  <p>Fig.5</p>	<p>Gammagrafia</p>  <p>Fig.6</p>
<p>Endografia</p>  <p>Fig.7</p>		

Biòpsia: Aquesta prova comporta l'extirpació d'un fragment de tumor i el posterior anàlisi microscòpic de la mostra amb altres proves de laboratori. L'anàlisi de sang i el diagnòstic per imatge permeten diagnosticar un càncer, però, tot i així, la biòpsia sempre apareix com a prova de diagnòstic per identificar més paràmetres que no ens permeten observar amb tanta precisió els altres mètodes. Així com el tipus de càncer, on es troba el tumor primari, etc.

Segons on es troba el tumor, la biòpsia es realitza d'una manera o d'una altra.

Trobem les diferents tipus de biòpsies en general:

- Biòpsia amb agulla
- Biòpsia mitjançant una punxada amb agulla gruixuda
- Biòpsia quirúrgica
- Biòpsia endoscòpica

2. TRACTAMENT DEL CÀNCER A CATALUNYA

Ara que ja tenim la base teòrica, comencem a parlar del tractament d'aquesta malaltia. Aquest està vinculat directament a molts factors que hem esmentat anteriorment. Així com el grau d'avenç, el tipus de càncer, la seva localització, l'edat del pacient, etc.

A més, els tractaments que s'apliquen no són els mateixos a tot arreu, els recursos també varien, a l'igual que les prestacions sanitàries. Posteriorment, parlarem dels tractaments que s'apliquen aquí a Espanya i més concretament, a Catalunya.

2.1 Evolució

Com diu la dita popular: *Per millorar el futur cal conèixer el passat i entendre el present*, per tant, per concloure i poder generar nous mètodes de lluita contra el càncer, també cal que tinguem en compte l'evolució de la malaltia i l'afectació d'aquesta en nosaltres, és a dir, el seu passat i el seu present.

Durant els darrers anys el número de víctimes que pateixen càncer ha augmentat notablement i, segons diversos estudis per part de la OMS (Organització Mundial de la Salut), aquesta xifra seguirà augmentant. No obstant això, aquesta malaltia ja era present molts anys enrera:

2.1.1 Principis del tractament

Les primeres evidències de càncer daten de **fa 1,7 milions d'anys**. Coneixem aquesta dada gràcies a estudis d'ossos presents al jaciment de Swartkrans². Com és obvi, aquest tipus de dolències no responien a cap tipus de tractament.

Aquest fet va continuar així fins arribar a l'**edat mitjana**, és llavors quan es coneix el cas del primer tractament de la malaltia. El conegut cas de l'holandesa Clara Jacobi.

² Jaciment prehistòric situat a Tanzania (Sud-Àfrica)

Aquesta noia va patir un gran tumor a la cara, el qual va ser extirpat amb utensilis rudimentals de l'època. D'un mode lluny de l'actual cirurgia però precursor d'aquesta, ja que, el tumor, va acabar sent extret de la cara de la pacient.



Fig. 8|

3

Posteriorment trobem altres dades que ens informen que es tenia constància de la malaltia. Així com el “papiro George Ebers”⁴. Tot i així, no s’identificava ni l’origen, ni cap possible cura alternativa a la de Jacobi.

El tractament aplicat a Clara Jacobi, com ja he dit, consistia en l’extirpació de la massa exterior. Però en alguns casos, el tumor no només és quelcom superficial i, per tant, no s’elimina el càncer amb l’extirpació de la neoplàsia exterior. Aquesta idea no fou concebuda fins al **segle XVIII**, va ser llavors quan John Hunter va plantejar que també s’havia d’eliminar la neoplàsia de l’interior del cos. Concepte clau per la futura evolució del tractament

La investigació de la lluita contra el càncer perdurà. Poc a poc, es centraven més en l’origen d’aquestes masses. Al **segle XIX** va arribar a culminar la qüestió el científic Rudolf Virchow. Virchow va determinar que l’origen d’aquestes masses es trobava en les nostres pròpies cèl·lules.⁵

³ Fig. 8 Il·lustració de Clara Jacobi, representació d’ella abans de l’operació i després.

⁴ “papiro George Eber” Document egipci on es parla d’una dolència que reflexa els símptomes i l’aparença del càncer. Aquest va aparèixer durant la dinastia XVII

⁵ Informació extreta de l’article *Diecellulare Pathologie*, publicat per Virchow l’any 1858.

Aquesta nova concepció del motiu de la creació de neoplàsies va conduir progressivament a un tractament que s'administraria fins l'actualitat. Parlo de la quimioteràpia. Implantada per primer cop durant la **Primera Guerra Mundial**. Aquesta es va començar a subministrar per combatre els efectes del gas mostassa. S'utilitzaven fàrmacs per lluitar contra els efectes adversos del gas, fàrmacs els quals s'utilitzarien posteriorment contra el càncer.

La guerra contra aquesta dolència anomenada càncer no acabava. Va ser al **1955** quan Gordon Isaacs va patir un retinoblastoma⁶. En aquest cas la cirurgia era un mètode massa brusc, per aquest motiu la mare de Gordon va voler arriscar-se a provar un tractament que no se li havia aplicat a cap persona fins aleshores. Tractament anomenat radioteràpia

L'any **1965** tres científics van millorar la quimioteràpia aplicada fins llavors. D'aquest mode van inventar la quimioteràpia combinativa. Aquesta simulava el tractament que es subministrava als malalts de tuberculosi però amb fàrmacs pel càncer. És a dir, una combinació de fàrmacs amb l'objectiu de dificultar que les cèl·lules canceroses resistissin al fàrmac en qüestió. En aquella època es recetaven:

- Metrotexato
- Vincristina
- 6-mercatopurina
- Prednisona

Coneguts en la seva globalitat com a "POMP"

Posteriorment es parlava de la teràpia adjuvant, aquesta es defineix com a la combinació de cirurgia (Tractament primari) amb Quimioteràpia o Radioteràpia. L'objectiu d'aquesta teràpia era disminuir les possibilitats de que el càncer reaparegués després de l'operació.

El següent avanç significant data de l'any **1997** on es va comercialitzar el primer anticòs, anomenat Rituximab. Aquest estava dirigit de manera específica als

⁶ Càncer que apareix en nadons i afecta la visió

marcadors de les cèl·lules tumorals, un cop actuava sobre aquestes, el sistema immunològic es veia obligat a combatre aquests anticossos, produint així una lluita indirecta contra les cèl·lules tumorals.

Tots aquests camins esmentats són els precursors de les investigacions que es durien a terme durant les èpoques que es detallen a continuació:

2.1.2 Teràpies actuals

Actualment es duen a terme moltes teràpies per combatre el càncer. Aquestes es combinen per aconseguir una major efectivitat, no obstant, la combinació s'ha de fer amb cura i ordre per tal de no actuar de manera agressiva o contraproductiva.

Com ja sabem, hi ha molts punts de vista i moltes maneres de lluitar contra aquesta dolència; modes naturals, menys o més agressius, de més duració, etc. tot depenent del grau d'avanç de la malaltia, de l'oncòleg, del tipus o localització del càncer, etc. a continuació, veurem algunes de les teràpies més comunes avui en dia, les seves característiques, els seus efectes adversos, la seva manera d'actuar, el moment en el qual s'administren, etc.

QUIMIOTERÀPIA

En què consisteix: La quimioteràpia consisteix en l'administrament de fàrmacs antineoplàsics⁷ que arriben a pràcticament tots els llocs de l'organisme i actuen sobre les cèl·lules benignes i les malignes. Per a cada tumor s'utilitzen esquemes de tractament específics, variant la dosi, afegint-hi altres fàrmacs, etc.

Com actua: Aquesta actua, generalment, en la fase de divisió de les cèl·lules malignes, aturant la seva divisió i destruint-les. Aquest mecanisme permet aturar la metàstasi i, fins i tot, fer desaparèixer la neoplàsia.

La ràpida reproducció de les cèl·lules cancerígenes fa que la quimioteràpia sigui més agressiva en aquestes.

Aquest tipus de tractament pot actuar de diferents maneres depenent del moment que sigui administrat:

<u>Nom</u>	<u>Quan s'administra</u>	<u>Com i on actua</u>
<u>Quimioteràpia neoadjuvant</u>	Abans de la cirurgia o la radioteràpia	Redueix el tamany del tumor i es centra en un lloc en qüestió.
<u>Quimioteràpia adjuvant</u>	Després de la cirurgia o la radioteràpia	Actua eliminant, com a mètode preventiu d'una possible reaparició, qualsevol tipus de cèl·lula cancerosa arreu del cos
<u>Quimioteràpia recurrent</u>	Al moment en el qual el càncer reapareix	Aquesta actua davant un càncer que ha reaparegut eliminant els possibles orígens de nous tumors.
<u>Quimioteràpia metastàsica</u>	Quan, després del tractament en qüestió o abans (per poder realitzar-lo), cal aturar la metàstasi.	Actua, no en el tumor principal, si no en els possibles focus que podrien fer metàstasi. Eliminant les cèl·lules en expansió
<u>Quimioteràpia</u>	Com a únic tractament. En el moment que es detecta.	Actua de manera generalitzada i agressiva, ja que s'administra com a únic tractament. Tracta d'englobar els tumors i els focus de metàstasi.

⁷ Fàrmacs especialitzats en la lluita contra el càncer. Combateixen les neoplàsies formades per aquest.

Com s'administra: La quimioteràpia s'administra en cicles, alternant períodes de tractament i períodes de descans. Aquest procés cíclic és clau en la lluita contra la dolència, permet que les cèl·lules es recuperin de l'agressivitat de la pròpia teràpia i així poder soportar un nou contacte amb toxicitat a la següent sessió. Els períodes varien depenent de l'oncòleg, el pacient, el tipus de càncer, etc. per aquest motiu no hi ha unes pautes preestablertes.

Depenent del tipus de càncer, dels fàrmacs, localització del tumor, etc. s'acostuma a rebre quimioteràpia per via intravenosa o oral.

- Via intravenosa: Els fàrmacs s'introdueixen a l'organisme mitjançant una injecció a la vena (generalment al braç). Per evitar ferir la vena i realitzar més punxades del que cal, es fa servir un catèter⁸. Aquest també evita que alguns dels fàrmacs citotòxics lesionin la vena o causin una inflamació d'aquesta. L'utensili també facilita el fet d'administrar els fàrmacs durant un període més elevat de temps.

A més, per sota el nivell de la pell també es situa un Port-a-cath⁹ que permet el pas del fàrmac a la sang.

Aquest tipus d'injeccions es poden realitzar de diferents maneres i a diverses profunditats. Per aquest motiu podem trobar fàrmacs administrats mitjançant un tipus d'agulles o unes altres.



10

Fig.9

⁸ Tub prim, llarg i flexible que s'introdueix a la vena perifèrica fins a fer-lo arribar a una vena més gruixuda del tòrax o la aurícula.

⁹ Disc rodó de plàstic o metall on es realitza la infusió dels fàrmacs.

¹⁰ **Fig.9** Imatge d'un Port-a-cath

- Via oral: D'aquesta manera el pacient no ha d'anar a l'hospital per rebre la dosi de quimioteràpia pertinent. Tan sols ha de prendre's en forma de comprimits o sobres els fàrmacs. Per via oral nos es poden prendre tots els medicaments ja que hi ha alguns que no poden ser digerits per l'estómac o per l'intestí.

Finalitat: La finalitat de la quimioteràpia pot variar depenent el tipus de tumor, el grau d'avenç i l'estat general del pacient. Tenint en compte això contemplem la quimioteràpia curativa i la quimioteràpia pal·liativa.

- Quimioteràpia curativa: L'objectiu de la teràpia, en aquest cas, és abolir la dolència, és a dir, curar-la. Pot ser administrada amb altres tractaments o única. Per aconseguir que la malaltia es consideri curada cal que no existeixi cap evidència de cèl·lules tumorals en un període determinat de temps.
- Quimioteràpia pal·liativa: En aquest cas, es pretén controlar els símptomes produïts pel tumor per tal de millorar la qualitat de vida del malalt i incrementar la seva supervivència.

Efectes secundaris: Són aquells símptomes que apareixen indirectament degut a l'agressivitat del tractament. Són presents, com ja hem explicat anteriorment, perquè els fàrmacs citotòxics de la quimioteràpia fan malbé tan cèl·lules benignes com malignes. Habitualment els fàrmacs actuen sobre les cèl·lules que més ràpidament es reproduïxen i, per tant, també engloben algunes cèl·lules benignes que es reproduïxen a gran velocitat, com per exemple; les del tub digestiu, les de la medul·la òssia, fol·licles pilosos, etc.

Aquests efectes secundaris no sempre apareixen en el mateix moment, poden iniciar-se hores després de l'administrament dels fàrmacs o, fins i tot, setmanes més tard. No obstant això, gran part d'aquests símptomes desapareixen al finalitzar el tractament.

Els efectes secundaris més comuns són:

- Nàusees i vòmits
- Diarrea
- Restrenyiment
- Alteracions en la percepció dels gustos dels aliments
- Alteracions a la mucosa de la boca
- Descens glòbuls vermells
- Descens leucòcits
- Descens de plaquetes
- Caiguda del cabell
- etc.

A més, també podem veure alteracions neurològiques degudes a l'administrament d'altres dosis de medicament. Aquests poden provocar lesions en els nervis del nostre cos. Així com també poden provocar infertilitat, alteracions cardíques, alteracions en la bufeta urinària, etc.

Altres:

Fàrmacs més comuns: Els fàrmacs administrats per combatre la quimioteràpia s'anomenen citotòxics. Aquests són alguns dels més comuns:

- Abraxane (nom genèric: paclitaxel amb albúmina (nab-paclitaxel))
- Adriamicina (nom genèric: doxorubicina)
- Carboplatino (nom comercial: Paraplatin)
- Cytosan (nom genèric: ciclofosfamida)
- Daunorubicina (nom comercial: Cerubidine, DaunoXome)
- Doxil (nom genèric: doxorubicina)
- Ellence (nom genèric: epirubicina)
- etc.

RADIOTERÀPIA

En què consisteix: La radioteràpia és una eina utilitzada freqüentment en l'oncologia. Aquesta lluita contra el càncer és duu a terme mitjançant radiació, és a dir, mitjançant altes dosis de raigs X¹¹, pretén destruir les cèl·lules canceroses fent malbé el seu ADN.

Com actua: La radioteràpia actua emetent una radiació a la zona afectada i destruint les cèl·lules directament o bé interferint en el seu creixement, aquestes ones de radiació varien la seva agressivitat depenent del grau d'avenç del càncer, etc. Les cèl·lules malignes són més vulnerables a aquesta radiació i, per tant, la radioteràpia produeix més efecte en elles que en les cèl·lules sanes.

Aquesta radiació que emet fa malbé l'ADN de les cèl·lules fins que el propi organisme les expulsa.

Distingim els següents tipus de radioteràpia segons el moment en el qual s'administra i la manera d'actuar.

<u>Nom</u>	<u>Quan s'administra</u>	<u>Com i on actua</u>
<u>Radioteràpia radical</u>	Com a tractament únic.	Erradica la malaltia tractant d'eliminar tots els focus de cèl·lules canceroses.
<u>Radioteràpia adjuvant</u>	Després de la cirurgia o la quimioteràpia	Actua combinada amb altres teràpies com la cirurgia, la quimioteràpia, etc.
<u>Radioteràpia preoperatòria</u>	Al moment previ a la operació.	Aquesta actua disminuint la neoplàsia en qüestió per tal de poder realitzar una cirurgia posterior amb més facilitat.

Com s'administra: La radioteràpia, a l'igual que la quimioteràpia, es pot administrar com a únic tractament o com a teràpia associada a altres tractaments. Per administrar-la cal un disseny especialitzat per a cada pacient, és a dir, un estudi del

¹¹ Els raigs X son radiació electromagnètica, de freqüència superior a la visible, emesa per un àtom al produir-se un salt d'un electró cap a una òrbita més interna.

tipus de càncer, localització, grau d'avanç, etc. per així poder exclusivitzar el tractament. Per aconseguir aquesta individualització calen tres processos:

- El primer anomenat simulació consistirà en la immobilització del pacient, la realització d'una TC (Tomografia Computeritzada)¹² i, per últim, l'execució d'unes marques a la pell per tal de poder reproduir el mateix procés sense canvis durant totes les sessions. Aquest és un procés de control i estipulació dels paràmetres d'intervenció generals.
- Tot seguit es realitza la planificació, durant aquesta, l'oncòleg radiològic i els radiofísics determinen la quantitat de dosis de radiació que s'administrarà.
- El tercer procés és una revisió final de les dues etapes anteriors, verifica allà on finalment el pacient rebrà el tractament, es duu a terme mitjançant un sistema radiogràfic que realitza una placa per comprovar la correcta administració de la teràpia. Aquest s'anomena; posada al tractament.

Un cop s'han complert els passos previs, necessaris en la majoria d'intervencions radioteràpiques, l'oncòleg radiològic es disposa a iniciar la radioteràpia, la qual es pot executar depenent dels estudis ja esmentats que tenen en compte la localització, l'estat del pacient, el grau d'avanç, etc. de les formes següents:

- Radioteràpia externa: La radiació s'administra des de l'exterior del cos mitjançant una màquina anomenada accelerador lineal. Aquesta emet radiació específicament sobre el lloc on es vol aplicar el tractament. La màquina pot realitzar alguns moviments durant la teràpia.

¹² Procés semblant a un escàner que permet a l'oncòleg localitzar la part afectada i les estructures sanes que pot protegir de la radiació.



Fig.10

13

- Radioteràpia interna/Braquiteràpia: La radiació s'administra mitjançant materials radioactius especials anomenats "fonts" o "llavors". Aquests es dipositen dins el tumor. En aquest cas, no calen alguns dels passos explicats prèviament ja que la radiació s'introdueix de manera contínua dins el pacient.
- Radioteràpia d'intensitat modulada (IMRT): Aquesta teràpia permet administrar altes dosis de radiació en una zona en concret del pacient, indirectament, també es redueix l'afectació dels teixits del voltant.

El tractament té una durada de 2 a 7 setmanes, tenint en compte la dosi i el número total de sessions. Les sessions són de tan sols uns minuts generalment però poden variar depenent de la tècnica utilitzada.

El tractament estàndard respon a un total de 5 sessions a la setmana, permetent així la recuperació dels teixits sans els 2 dies de descans.

Aquest s'administra en habitacions amb parets de formigó per tal de aïllar la radiació.

Finalitat: Com ja sabem i hem vist anteriorment amb la quimioteràpia, la finalitat del tractament pot variar depenent el tipus de tumor, el grau d'avanç i l'estat general del pacient. Tenint en compte aquests conceptes trobem la radioteràpia curativa i la radioteràpia pal·liativa.

¹³ **Fig.10** Imatge simbòlica de la radioteràpia externa, amb el focus d'incisió en l'organisme.

- Radioteràpia curativa: L'objectiu de la teràpia, en aquest cas, és abolir la dolència, és a dir, curar-la. Pot ser administrada amb altres tractaments o única. Per aconseguir que la malaltia es consideri curada cal que no existeixi cap evidència de cèl·lules tumorals en un període determinat de temps.
- Radioteràpia pal·liativa: En aquest cas, en canvi, es pretén controlar els símptomes produïts pel tumor per tal de millorar la qualitat de vida del malalt i incrementar la seva supervivència.

Efectes secundaris: Els efectes secundaris de la radioteràpia apareixen degut a l'agressivitat que comporta aquest tractament al nostre organisme. Així com hem vist prèviament, la radioteràpia elimina les cèl·lules malignes mitjançant radiació, no obstant això, també afecta part del teixit sa proper a la zona on s'aplica. És per aquest motiu que apareixen aquests símptomes anomenats efectes secundaris. No apareixen sempre en el mateix moment al llarg del tractament i, a vegades, poden no ser presents en tota la teràpia.

En el cas de la radioteràpia, els efectes secundaris depenen de diversos factors:

- En primer lloc, al ser un tractament local, aquests varien segons la zona on s'administra la radiació, la dosis total que s'aplica i la dosis particular de cada sessió.
- També és un factor a tenir en compte la susceptibilitat individual de cada persona.

Com ja hem explicat, poden produir-se els efectes mínims o, pel contrari, efectes secundaris de tal magnitud que requereixin un tractament mèdic pel seu control.

Els efectes secundaris més comuns són:

- Fatiga
- Reaccions a la pell (epitelitis o radiodermitis)

- Caiguda de cabell
- Alteracions a la mucosa vocal
- Infecció mucosa vocal
- Pèrdua del sentit del gust
- Dificultat per empassar
- Nàusees i vòmits
- etc.

Reiterem en la idea de que aquests efectes adversos són els més comuns, però, tot i així, apareixen quan la radiació s'emet a prop d'un dels òrgans que realitza el procés en qüestió. És a dir, la caiguda del cabell, per exemple, es produirà en el cas que la radioteràpia sigui administrada a prop de la zona capilar.

CIRURGIA:

En què consisteix: Aquest mètode de tractament és el més antic, fins l'aparició de la radioteràpia, de fet, era l'únic que s'aplicava com a teràpia curativa o pal·liativa. La cirurgia consisteix en una intervenció quirúrgica, que, durant els darrers anys ha evolucionat notablement cap a una agressivitat inferior. Aquesta intervenció permet extreure o reduir el tumor/s en qüestió.

A més, aquest mètode d'intervenció també es pot fer servir com a mètode de diagnòstic, extraient així una part del tumor pel posterior estudi que permetrà concretar les carecterístiques i el tipus de càncer que és.



Fig.11

14

Com actua: Com hem comentat anteriorment la cirurgia actua extraient la neoplàsia de la manera més precisa possible. Sovint, aquesta teràpia no és suficient com per eliminar l'origen del tumor i, per aquest motiu, es combina amb altres per tal de erradicar totalment la malaltia.

Segons la seva invasió a l'organisme i les seves característiques d'intervenció trobem:

¹⁴ **Fig. 11** Imatge d'un tumor essent intervingut mitjançant cirurgia.

<u>Nom</u>	<u>Quan s'administra</u>	<u>Com i on actua</u>
<u>Cirurgia laparoscòpica</u>	Com a tractament inicial en càncers de ronyó, de prostata i ovaris.	Actua milimètricament, habitualment executa l'acció un oncològ amb aparells robòtics que minimitzen l'agressivitat i faciliten la intervenció a petita escala, permeten així l'eliminació del tumor. Forma part de la cirurgia menys invasiva.
<u>Cirurgia làser</u>	Com a tractament prioritari i previ a altres intervencions.	Mitjançant un raig de llum d'alta intensitat l'oncològ extirpa la part cancerosa en qüestió. Forma part de la cirurgia menys invasiva.
<u>Endoscopia</u>	És un mètode de diagnòstic, per tant, previ a qualsevol intervenció per tractar el càncer.	Aquest actua mitjançant un tub introduït a la cavitat rectal, bucal o vaginal. A l'extrem té una càmera i una mena de pinces per extreure la mostra de la neoplàsia. Forma part de la cirurgia menys invasiva.
<u>Criocirurgia</u>	Mètode inicial en un tumor en fase poc avançada i ben localitzat, és a dir, controlat oncològicament.	Actua congelant la neoplàsia aplicant-hi nitrogen líquid. Permet així que el tumor no produeixi metàstasi i, a més, la possible eliminació d'aquest. Forma part de la cirurgia menys invasiva.
<u>Cirurgia oberta</u>	Aquesta actua també com a teràpia inicial d'una manera més incissiva.	Actua de manera més agressiva, el cirurgià executa una operació oberta, extirpan el tumor, el teixit sa del voltant (probablement l'òrgan afecta) i els ganglis limfàtics. ¹⁵

Com s'administra: A diferència de les altres teràpies explicades, la cirurgia no és un tractament cíclic, és a dir, no s'administra de manera recurrent. Aquesta es sol executar a l'inici d'un tractament contra el càncer o com a tractament únic.

Per iniciar l'operació cal saber amb certesa on és el focus de les cèl·lules malignes i, a més, s'ha de valorar si val la pena intervenir. Si el càncer està en una fase avançada no caldrà cap intervenció ja que tot i que el tumor s'elimini ja s'hauria

¹⁵ Estructura que forma part del sistema immunitari i que filtra les substàncies que es desplacen pel líquid limfàtic. Aquests ganglis són extirpats per possible perillósitat d'una futura metàstasi.

produït la metàstasi i, per tant, tornaria a aparèixer en altres localitzacions de l'organisme.

Per tant, podem dir que s'administra de manera precursora o única quan el càncer es diagnostica a temps.

Finalitat: Com ja sabem i hem vist anteriorment amb la quimioteràpia i la radioteràpia, la finalitat del tractament pot variar depenent el tipus de tumor, el grau d'avenç i l'estat general del pacient. Tenint en compte aquests conceptes trobem la cirurgia curativa i la cirurgia pal·liativa.

- Cirurgia curativa: L'objectiu de la teràpia, en aquest cas, és abolir la dolència, és a dir, curar-la. Pot ser administrada amb altres tractaments o única. Per aconseguir que la malaltia es consideri curada cal que no existeixi cap evidència de cèl·lules tumorals en un període determinat de temps.
- Cirurgia pal·liativa: En aquest cas, en canvi, es pretén controlar els símptomes produïts pel tumor per tal de millorar la qualitat de vida del malalt i incrementar la seva supervivència. Eliminant així tumors que puguin causar efectes adversos per la salut o disminuir notablement l'esperança de vida.

Efectes secundaris: Els efectes secundaris de la cirurgia depenen, a l'igual que la radioteràpia i la quimioteràpia, de l'organisme i la seva reacció al tractament. El grau d'afectació, per tant, dependrà de l'estat de la persona abans de l'operació, del grau d'avenç del càncer i de la tècnica realitzada. En tot cas, una operació sempre requereix, com a mínim, un període de recuperació d'entre 1 i 2 setmanes.

En la pròpia operació també podem trobar que s'hagi d'extreure part d'un òrgan o l'òrgan sencer, per tal d'evitar una possible metàstasi o perdre la funció d'aquest. Per aquest motiu la pròpia operació, en el cas que es compliqués, pot comportar la mort del pacient així com ho pot comportar indirectament les altres dues teràpies esmentades.

Els efectes secundaris més comuns són:

- Dolor postoperatori
- Infecció
- Hemorràgia
- Trombosis venosa profunda¹⁶
- Pèrdua d'un òrgan o part d'aquest.

¹⁶ Solidificació de la sang amb el posterior impediment d'un flux normal de circulació de sang.

2.1.3 PART PRÀCTICA: Futures teràpies a Catalunya

A continuació veurem dues teràpies futures sobre les quals s'està investigant a Catalunya. La informació que veurem és extreta de dues entrevistes i dues classes magistrals, aquestes van ser realitzades a dos doctors autors d'articles d'investigació d'aquests tractaments futurs. També observarem informació extreta dels mateixos articles.

Les dues teràpies que explicaré busquen combatre el càncer disminuint els efectes secundaris d'aquests i amplificant el seu % de supervivència des de dos punts de vista.

NANOPARTÍCULES QUÈ SELECCIONEN EL LLOC D'INCIDÈNCIA DELS FÀRMACS

En que consisteix: Aquesta teràpia consisteix en la tècnica anomenada "drug targeting", que fa referència a teràpia dirigida. És a dir, en les teràpies actuals, com hem vist, la solució a la dolència sempre presenta una sèrie força àmplia d'efectes secundaris, gran part d'aquests s'originen degut a la incisió de la propia teràpia en el teixit sà.

Per aquest motiu, el fet de poder centrar la zona en la qual hi produirà l'efecte el tractament en qüestió és una eina clau pel futur dels tractaments de la malaltia. Dirigir la teràpia a una zona en concret no és una feina fàcil d'executar; en primer lloc, cal trobar una característica en comú del genoma de les cèl·lules malignes per a poder diferenciar-les de les benignes.

Durant l'investigació, Antonio Villaverde i altres doctors de centres de col·laboració i hospitals, realitzen un estudi sobre aquestes cèl·lules malignes per tal de trobar una particularitat en comú. Com expliquen a l'article publicat l'any 2012 a la revista International Journal of Nanomedicine; Intracellular CXCR4+ cell targeting with T22-empowered protein-only nanoparticles, la molècula que diferencia la cèl·lula cancerosa és CXCR4+. Aquesta permet dirigir la teràpia a una localització més concreta.

Per tal de seguir, cal trobar què reaccionarà i seleccionarà la molècula en qüestió per aconseguir centrar la incisió. Com observem també a l'article, el bacteri que aportarà la informació d'actuar sobre cèl·lules amb la molècula CXCR4+ s'anomena Escherichia coli. No obstant, la molècula no serà present en tots els tipus de càncers, la podrem diferenciar en un total de 22 càncers.

El pas següent comporta la unió del bacteri o la informació genètica d'aquest que detecten la molècula amb la teràpia. Per facilitar aquest pas es genera una nanopartícula de 20nm que pugui detectar la molècula introduint en ella part de l'ADN que permet diferenciar CXCR4+

La unió es realitza mitjançant enllaços químics entre el fàrmac que es vulgui administrar amb la quimioteràpia i les nanopartícules obtingudes a partir del bacteri seleccionat.

Avantatges i inconvenients: La teràpia dirigida és una de les línies d'investigació en les quals es recolza molt pes de la lluita contra el càncer. Malgrat això, pot haver-hi altres teràpies que també tractin de disminuir els efectes secundaris al màxim. En aquest espectre de tractaments, trobem la teràpia que utilitza anticossos per accelerar la resposta del sistema immune amb la posterior eliminació de la cèl·lula. Aquest mètode però, pot comportar una resposta exagerada del sistema immune en localitzacions no desitjades com el fetge. Es realitza aquesta comparació ja que les nanopartícules presenten una avantatge respecte els anticossos. Aquestes fan que els fàrmacs introduïts en el cos actuïn únicament sobre les cèl·lules seleccionades amb la molècula CXCR4+, de manera que no farien malbé altres òrgans. Per aquest motiu l'avantatge principal davant altres mètodes de lluita seria el fet de seleccionar amb precisió les cèl·lules on actuaria el fàrmac.

Les nanopartícules també presenten desavantatges ja que no estan formades per proteïnes humanes i, per tant, el sistema immune també actua sobre elles tractant de destruir-les.

Requerencies: El procés prèviament detallat requereix d'uns recursos notablement alts i complicats, tant econòmics com d'experimentació. A més, també implica un període de temps de més de 15 anys entre investigació i fases clíniques.

Suposa una col·laboració multidisciplinària tan d'empreses externes de sanitat com d'hospitals i empreses encarregades de l'administració de noves teràpies, de consellers, etc. En aquest cas, com a col·laboració hospitalària, trobem l'Hospital de Sant Pau.

Conclusió de l'entrevista a Antonio Villaverde: L'objectiu de l'entrevista era conèixer l'evolució de l'investigació del doctor així com entendre en què es basava la seva recerca. Les preguntes estaven enfocades per tal de poder contextualitzar l'explicació del seu possible tractament futur i entendre també quines avantatges presentaria respecte les teràpies actuals.

Les conclusions de l'entrevista són les següents: En primer lloc, puc afirmar que presenta unes avantatges clares respecte les actuals degut a que permet seleccionar la localització on actuarà el fàrmac. En segon lloc, voldria destacar la diferenciació de les cèl·lules canceroses ja que és la clau de l'investigació i, per últim, vull afegir el concepte de l'ús d'una teràpia actual però millorada, ja que, els fàrmacs administrats són presents en la quimioteràpia però en aquest cas se'ls suma el concepte de selecció del lloc on actuaran.



Fig.12

17

¹⁷ Fig.12 Imatge posterior a l'entrevista amb el doctor Antonio Villaverde

MICROBACTERI USAT PEL TRACTAMENT IMMUNOLÒGIC DEL CÀNCER DE BUFETA, SENSE RISC A INFECCIONS

En què consisteix: Generalment les teràpies pretenen eliminar el càncer directament, tracten d'aconseguir-ho mitjançant fàrmacs com a l'explicada anteriorment, mitjançant radiació o, en altres casos, extraient directament el tumor. Aquesta teràpia, en canvi, consisteix en la resposta del sistema immune¹⁸ davant una sobreestimulació d'aquest mitjançant bacteris que acceleren la seva resposta, és a dir, no pretenen eliminar com a tal la neoplàsia, el que fan és, de manera simplificada, advertir a l'organisme d'un perill per fer-lo actuar sobre la zona en qüestió i així eliminar els focus de cèl·lules malignes de la localització. Aquesta eradicació del tumor es produeix degut a la pluja de molècules que deixa anar el sistema immune.

El que es pretén és trobar un bacteri que permeti fer reaccionar el sistema immune de manera que actui eliminant indirectament la neoplàsia.

Per aconseguir-ho calia trobar un bacteri que estimulés el sistema immune, de manera que aquest reaccionés eliminant les cèl·lules malignes del voltant. Aquest procés de busqueda del bacteri que compleixi les característiques que es demanen es va perllongar fins a 7 anys, arribant al bacteri anomenat, *M. bovis* (BCG). Aquest podria fer la funció explicada anteriorment, no obstant, al ser un bacteri patogen no es podria introduir a l'organisme sense precaucions. Així doncs, es realitza amb el bacteri un procés semblant al de la vacunació, s'aconsegueix inhibir els seus efectes per a que no siguin contraproductes però tampoc deixin de produir un efecte d'alarma sobre el sistema immune.

Hem parlat del bacteri, però no de la localització on seria situat per tal de fer reaccionar el sistema immune. La resposta de l'organisme no es podria donar en qualsevol part de l'organisme, per aquest motiu aquest tractament només es podrà

¹⁸ Conjunt d'estructures i processos biològics d'un organisme que permeten mantenir unes condicions d'equilibri intern estàndards.

aplicar en càncers superficials de bufeta. La bufeta és una cavitat controlada i permet rebre una resposta del sistema immune en un lloc aïllat relativament.

El tractament del sistema immunològic mitjançant microbacteris consisteix, per tant, en situar el bacteri definit en un lloc controlat i de manera controlada, allà on es troba el tumor i permetre una resposta del sistema immune capaç de fer malbé les cèl·lules malignes que componen la neoplàsia.

Avantatges i inconvenients:

Les avantatges d'aquest tractament responen a qüestions com l'eficàcia, ja que, tot i que encara no s'hagi realitzat proves determinants, podem definir que si la teràpia s'administra en unes condicions concretes el tant per cent d'efectivitat serà força alt. A més, a l'igual que la teràpia explicada a l'apartat anterior "drug targeting", és una teràpia controlada ja que s'aplica en una localització en concret. No obstant, al ser un mètode de lluita contra el càncer que encara s'està desenvolupant, podem dir que també presenta una sèrie d'inconvenients que, tot i no ser igual de perjudicials pel pacient que els de les teràpies actuals, també poden perjudicar de manera notable la seva salut. El bacteri que s'utilitza per estimular el sistema immune és un bacteri patogen, el que vol dir que pot causar infeccions i, per tant, pot empitjorar la zona o, fins i tot, contagiar la infecció a altres òrgans vitals. Degut a això part de la recerca recau sobre un bacteri alternatiu amb les mateixes característiques però no és patogen, així doncs, s'està investigant exhaustivament el *M. brumae* però com encara no es poden determinar les seves propietats no es pot observar com a alternativa.

Altres inconvenients són les reaccions adverses que pot provocar el bacteri en l'organisme. Aquest s'introduiria en el cos inhibit, així com a les vacunes, però sense deixar de produir un efecte d'alarma sobre el sistema immune. Per això i, a l'igual que passa amb les vacunes, podria provocar una sèrie d'efectes adversos que empitjorarien l'estat del pacient.

Requerencies: Les requerencies per poder aplicar el tractament, a més de la despesa similar al tractament anterior, els anys dedicats i la gran quantitat d'institucions que intervenen; hospitals, centres d'investigació, altres universitats... Les quals respondrien a un esquema similar a la teràpia ja explicada del doctor A.Villaverde.

En aquesta, però, trobem com a requerència les condicions les quals ha de complir el càncer per tal de poder ser tractat d'aquest mode.

Aquest ha de ser un càncer superficial, ja que , en el cas contrari, la pluja d'anticossos¹⁹ del sistema immune no podrien eliminar la neoplàsia totalment, l'arrel romandria en la seva localització inicial. Només seria capaç d'actuar de manera tan agressiva si a més del bacteri, s'afegís un antígen²⁰ que produís una resposta més exagerada per part de l'organisme. Aquest fet s'ha contemplat però encara no s'ha investigat amb profunditat.

Un altre dels requeriments que cal per poder aplicar el tractament en el pacient, és que la malaltia sigui present a la bufeta, ja que és l'única localització on pot actuar degut a la seva situació en l'organisme, al ser una cavitat relativament aïllada permet reaccionar al sistema immune sense causar infecció o altres danys als òrgans del voltant.

Conclusions de l'entrevista d'Esther Julian: L'objectiu de l'entrevista era conèixer l'evolució de la investigació de la doctora així com entendre en què es basava la seva recerca. Les preguntes estaven enfocades per tal de poder contextualitzar l'explicació del seu possible tractament futur i entendre també quines avantatges presentaria respecte les teràpia actuals.

Les conclusions de l'entrevista són les següents: en primer lloc puc afirmar que aquest tractament presenta unes avantatges clares respecte les teràpies actuals, parla d'una resposta del sistema immune que no suposaria efectes secundaris ni intervencions tan agressives com les actuals. En segon lloc, també observem la particularitat de ser un tractament que només es pot aplicar a càncer superficial de

¹⁹ Glicoproteïnes utilitzades pel sistema immune per a combatre els antigens.

²⁰ Molècula no reconeguda per l'organisme capaç de fer reaccionar al sistema immune per a la posterior producció d'anticossos.

bufeta ja que no permet extreure el càncer des de l'arrel. Com a darrera conclusió, entenem que tot i la seva efectivitat, té algunes limitacions pels seus possibles efectes adversos, com la limitació de només poder-se aplicar a la bufeta per ser un lloc controlat o la possible infecció en cas de no inhibir correctament el bacteri.



Fig.13

3. EL FUTUR EN MANS DE LES NOVES TERÀPIES

A continuació veurem l'exemplificació de com, probablement, es combatrà un càncer en uns anys tenint en compte les teràpies explicades durant el treball:

Dades del pacient:

Nom i cognoms	Ramiro Gutierrez de la Torre
Edat	60 anys
Malaltia	Càncer
Diagnosticat	07/08/30 (fa 2 mesos)
Tipus de càncer	Càncer de bufeta
Estat del càncer	Càncer superficial
Altres malalties	No
Altres factors de risc	No

Tractament aplicat:

Davant un càncer de bufeta en estat superficial que encara no mostra símptomes de metàstasi ni té arrels molt profundes en la propia cavitat de la bufeta, la teràpia òptima és l'estimulació del sistema immune mitjançant el bacteri no patogen *M.brumae*. Aquest microorganisme actuarà de manera molt menys agressiva que la radioteràpia o la quimioteràpia. Tanmateix, l'intervenció en quant al pacient també serà menys invasiva que la cirurgia.

S'introduirà el bacteri dins la cavitat controlada de la bufeta i s'esperarà la resposta del sistema immune davant aquesta acció. Les cèl·lules del sistema immune actuaran sobre el bacteri però també sobre les cèl·lules malignes de la neoplàsia produint la posterior destrucció de la mateixa. L'eficàcia respon a unes dades molt elevades degut a les característiques del pacient, ja que, a l'edat de 60 anys i mantenint unes condicions físiques adequades com les que presenta, la resposta del

seu sistema immune sera pràcticament immediata i letal per les cèl·lules tumorals. Les cèl·lules mortes seran expulsades per l'organisme i el pacient haurà de recórrer a proves analítiques i de diagnòstic d'imatge per comprovar que s'ha eliminat tot el nucli de cèl·lules tumorals.

Avantatges respecte tractaments actuals

El tractament explicat presenta una sèrie d'avantatges que el fan més adient per a càncers de bufeta que les teràpies actuals. Aquest no causarà infeccions ja que és un bacteri no patogen, a més, al ser una cavitat controlada, permetrà al sistema immune actuar de forma dirigida i centrada eliminant el focus de cèl·lules situat al voltant del bacteri, produint així una actuació molt més controlada i menys invasiva que els tractaments com la quimioteràpia, la radioteràpia o la cirurgia. Una altra avantatge respecte aquests és la quantitat de vegades a les quals el pacient estarà sotmès a tractament i les condicions en les quals haurà d'estar degut al tractament. A més de l'agressivitat, els altres tractaments requereixen d'un període de recuperació o d'un seguit d'exposicions cícliques a radiacions o a diversos fàrmacs. En canvi, en aquest tipus de tractament, no caldrà una recuperació pròpiament dita ni suposarà exposar al cos a factors de risc.

* Tractament revisat per la doctora Esther Julián, cap del laboratori de Micobacteriologia del departament de genètica i microbiologia de la Universitat Autònoma de Barcelona.

4. CONCLUSIÓ FINAL

La hipòtesi del treball tenia present la combinació de dos conceptes en una mateixa teràpia, aquests dos conceptes eren: la teràpia dirigida (drug targeting) i la posterior resposta del sistema immune. És a dir, parlava d'unificar la manera d'actuar i dirigir el tractament, mitjançant marcadors cèl·lulars, cap a una zona en concret per fer-hi actuar el sistema immune.

Després de la recerca realitzada i la informació adquirida puc formular la primera conclusió: 1) Les línies de recerca no s'allunyen massa de la meva hipòtesi ja que les dues investigacions de la lluita contra el càncer mantenen idees versemblants amb aquesta:

- En primer lloc, la teràpia del doctor A.Villaverde planteja una diferenciació de la molècula present en 22 tipus de càncers. L'objectiu és dirigir els fàrmacs mitjançant nanopartícules que distingeixen la molècula en qüestió. Donant peu a la teràpia dirigida, concepte esmentat a la hipòtesi.
- En segon lloc, la teràpia d'Esther Julián, reflexa un tractament que es basa en la resposta del sistema immune, estimulando-lo mitjançant bacteris que provoquen una resposta per part del mateix. Reiterant en la idea de la hipòtesi de l'actuació del sistema immune de l'organisme.

No obstant, la manera de plantejar aquests dos conceptes era errònia. La segona conclusió del treball és: 2) La combinació dels dos conceptes, "drug targeting" i resposta del sistema immune és, encara, una utopia. Això és degut a que el tractament d'una malaltia tan complexa com el càncer, no es pot sintetitzar en una única teràpia. Com veiem en la part inicial del treball, és una malaltia que engloba dolències amb característiques diferents, per aquest motiu no es pot formular una teràpia generalitzada

Com he dit, és difícil concretar en un únic tractament però si puc concloure que el meu treball de recerca reflexa dues branques que, sense dubte, protagonitzaran línies d'investigació futures que permetran avançar notablement en la lluita contra aquesta malaltia, el càncer.

5. BIBLIOGRAFIA

-Anònim. Asociación Española Contra el Càncer. [En línea] [Consulta: 17 d'agost de 2019] Disponible a:

https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tratamientos?gclid=CjwKCAjwk93rBRBLEiwAcMapUelciFXvVJBdwNWK6AGlgs8wyIBVKKZJz0QVxLBgfOIQAWPEbMSbYBoC9vMQAvD_BwE

-Anònim. Desarrollo histórico del tratamiento del cáncer. [En línea] [Consulta: 29 d'agost de 2019] Disponible a:

<http://www.info-farmacia.com/medico-farmaceuticos/revisiones-farmaceuticas/desarrollo-hist>

-Anònim. Hospital Universitari General de Catalunya. [En línea] [Consulta: 2 de setembre de 2019] Disponible a:

https://www.generalcatal-biobarica.es/web/radioterapia-quimioterapia/?gclid=CjwKCAjwmZbpBRAGEiwADrmVXkqeyB_yN-LwB6PTIxhPRYisJMAynKfhGjoQcbD0kJCByRKUbi-clhoCXnIQAvD_BwE

-Anònim. Institut Català d'Oncologia. [En línea] [Consulta: 19 de juny de 2019] Disponible a: http://ico.gencat.cat/ca/el-cancer/coneixer_el_cancer/

-Anònim. (IMOR) Institut Mèdic Onco-Radioteràpia. [En línea] [Consulta: 4 de setembre de 2019] Disponible a:

https://imor.org/?gclid=CjwKCAjwnrjrBRAMEiwAXsCc4_w1oPJDJeM8_1iSeTUslS0qMv7t_9Zv2lcOdsijF8KcRYO5EX8ORoCYIUQAvD_BwE

-Anònim. Instituto Nacional del Càncer. [En línea] [Consulta: 14 de juny de 2019] Disponible a:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica>

-Anònim. Lo mejor de la sanidad (ISANIDAD). [En línea] [Consulta: 23 d'agost de 2019] Disponible a:

<http://isanidad.com/108971/espectacular-evolucion-del-tratamiento-contra-el-cancer-se-traduce-en-destacable-mejora-de-la-salud-del-paciente/>

-Anònim. MayoClínic. [En línia] [Consulta: 2 de juny de 2019] Disponible a:

<https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/symptoms-causes/syc-20370588>

-Anònim. OMS. [En línia] [Consulta: 26 de maig de 2019] Disponible a:

<https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>

-SAWYERS, Charles. "Targeted cancer therapy". *Nature*. 2004, núm. 432, p. 294-297.

-VILLAVARDE, Antonio. "Intracellular CXCR4+ cell targeting with T22-empowered protein-only nanoparticles". *Int J Nanomedicine*. 2012, núm. 7, p. 4533-4544.

-JULIAN, Esther. "Nonpathogenic *Mycobacterium brumae* Inhibits Bladder Cancer Growth In Vitro, Ex Vivo, and In Vivo". *European Urology Focus*. 2016, núm. 2(1), p. 67-76.

6. ANNEX

ENTREVISTES:

INVESTIGADOR UAB: ANTONIO VILLAVERDE.

Nanopartícules que seleccionen el lloc d'incidència dels fàrmacs i frenen el desenvolupament de les cèl·lules que acceleren la metastasi.

1. En què es basa la teva recerca.

Es basa en nanopartícules que, unides als fàrmacs mitjançant una unió química, puguin diferenciar una molècula en concret de les cèl·lules canceroses de determinats càncers. És a dir, nanopartícules que permetin als fàrmacs actuar només sobre les cèl·lules malignes.

1.1 Podries explicar breument l'evolució de la recerca fins a arribar a aquest concepte

L'evolució d'aquest procés va constar de tres grans passos.

En primer lloc, l'objectiu era trobar una característica de cèl·lules canceroses que permet diferenciar-les de les cèl·lules benignes. Al trobar la molècula present en 22 càncers: CXCR4, vam poder aïllar-la i comprovar que era comú en els 22 càncers en qüestió i no era present en les cèl·lules benignes.

Posteriorment, vam haver de trobar un bacteri que actués sobre aquesta molècula en concret; Escherichia coli.

Per últim, calia concretar en la unió del fàrmac amb la nanopartícula i realitzar les proves pertinents per a poder assegurar l'eficàcia d'aquest mètode. Aquest últim procés recau sobre molts investigadors i departaments de sanitat... dada que fa que la seva durada s'extengui més de 8 anys.

Com aquestes nanopartícules poden realitzar la distinció entre cèl·lules tumorals i benignes? Un cop les tens seleccionades, com selecciones la zona a la qual s'estàn expandint aquestes cèl·lules?

Com ja he comentat anteriorment, la distinció entre cèl·lules és gràcies a la relació entre la molècula CXCR4 i el bacteri incorporat en la nanopartícula unida al fàrmac. El bacteri és l'encarregat de sintetitzar la molècula en qüestió.

Seleccionés la zona d'expansió amb l'estudi oncològic realitzat avui en dia, que, mitjançant el diagnòstic per imatge, etc. ens informa cap a on es produirà la metàstasi. D'aquesta manera podries administrar el fàrmac de manera més directa permetent una actuació encara més concreta d'aquest.

2. NANOPARTÍCULES: Quins components tenen aquestes nanopartícules que frenen la metàstasi.

Els components no són presents a les nanopartícules, aquests s'adhereixen als fàrmacs que eliminen les cèl·lules fent malbé l'ADN de les mateixes. La particularitat que atribueixen les nanopartícules tan sols és de seleccionar les cèl·lules en les quals actuaran.

3. Aquest tractament es pot aplicar en tot tipus de càncers. Per què?

Com he comentat anteriorment, només es podrà aplicar en un total de 22 càncers en els quals les cèl·lules malignes presenten la molècula ja descrita. Per aquest motiu el tractament només seria efectiu en un d'aquests.

4. Quines avantatges presenta aquest tipus de tractament i quins inconvenients.

La lluita contra el càncer, sovint, respon a una agressivitat tan extrema que el pacient no pot suportar el tractament. Per aquest motiu, l'avantatge principal d'aquesta teràpia seria disminuir aquesta agressivitat, ja que, els fàrmacs de la quimioteràpia només actuarien sobre les cèl·lules malignes evitant la mort de cèl·lules benignes.

En aquest nou tractament l'inconvenient seria el mateix que l'actual, en el cas que la selecció no hagués estat correcta. A més, tenint en compte que les nanopartícules són formades per proteïnes no humanes, podria comportar una resposta del sistema immune com a reacció davant els considerats anticossos.

5. Com s'introdueixen aquestes nanopartícules al cos humà. Com arriben fins les cèl·lules tumorals.

Aquestes nanopartícules s'administrarien al cos humà de la mateixa manera que la pròpia quimioteràpia, ja que, el que lluitarà posteriorment contra la dolència, serà el mateix fàrmac. Les partícules s'uniran amb els fàrmacs mitjançant enllaços químics (sense concretar).

6. Com vas verificar l'eficàcia d'aquestes partícules.

Verificar l'eficàcia d'aquesta teràpia requereix un període de temps d'aproximadament 8 anys com a mínim. A més de passar per diferents etapes les quals suposen l'incorporació de l'investigació en empreses privades...

L'evolució d'un tractament d'aquesta rellevància s'inicia en experiments "in vitro" seguit d'un "in vivo" i el posterior estudi de supervivència de l'ésser. Aquest estudi es repetirà en éssers més propers biològicament a un humà fins a poder administrar-ho a persones.

Aquest procés té un cost total d'uns 15 milions d'euros. L'UAB només pot assolir l'investigació inicial abans de derivar-ho a empreses especialitzades en sanitat.

7. Quin és el temps d'actuació que requereixen?

El temps d'actuació es veuria lleugerament modificat per l'increment d'incidència del fàrmac en les cèl·lules malignes. Tot i així, aquest seria semblant al temps d'actuació de la teràpia actual.

També cal tenir en compte que al no ser tan agressiu es podrien administrar més dosis de manera que acceleraria el procés.

Article: UAB researches have found a mycobacterium that is more effective in treating superficial bladder cancer and does not cause infections, unlike those used up to now.

1. En què es basa la teva recerca?

Es basa en la obtenció d'un bacteri que es pugui introduir en la cavitat en qüestió on es troba el càncer i, el sistema immune, pugui reaccionar de manera que elimini el tumor que ha d'estar localitzat i controlat prèviament.

Per tant, la meua recerca es basa en trobar aquest bacteri que sigui l'adient per poder fer reaccionar el sistema immune de manera controlada, evitant produir infeccions o altres reaccions adverses.

1.1 Podries explicar breument l'evolució de la recerca fins a arribar a aquest concepte?

Inicialment, com ja he explicat, es pretenia trobar un bacteri que pogués fer reaccionar el sistema immune perquè aquest respongués amb una pluja de molècules per combatre el tumor.

Per aconseguir-ho calia tenir en compte diversos factors:

En primer lloc, cal trobar quin tipus de càncers es podrien combatre mitjançant aquest mètode, ja que, hauria de ser una cavitat controlada per tal de no afectar a altres òrgans amb la resposta del sistema immune. És llavors quan es va concloure que el càncer de bufeta seria adequat ja que la bufeta és un espai controlat i relativament aïllat d'altres òrgans.

En segon lloc, s'havia de procurar que l'ADN del bacteri tingués les característiques que fessin reaccionar al sistema immune de manera controlada i suficientment agressiva per lluitar contra la neoplàsia.

Un cop realitzats aquests dos passos vam trobar que el bacteri adient per aquest tractament era el Mycobacterium Bovis. Aquest sí era patògen però responia de manera força precisa als altres requisits i, a més, és un bacteri el qual se'n coneix força gràcies, també, a l'estudi que vaig realitzar 7 anys enrera del genoma d'aquest bacteri..

2. Com aquest bacteri pot realitzar la distinció entre cèl·lules tumorals i benignes? Un cop les tens seleccionades, com actua en aquestes?

El bacteri és afegit a la cavitat en qüestió, és a dir, a la bufeta directament, per tant, no ha de diferenciar entre cèl·lules malignes ni benignes ja que es situarà directament al tumor. Un cop allà no és ell qui actua, el que fa és fer reaccionar al sistema immune fent caure una pluja de molècules que destrueixen el tumor fent malbé l'ADN de les cèl·lules d'aquest.

3. Aquest tractament es pot aplicar en tot tipus de càncers. Per què?

Aquest tractament només és aplicable en càncer superficials produïts a la bufeta. Fins ara no s'ha arribat a demostrar que es podria administrar també en altres càncers amb localitzacions igual de controlades que la bufeta.

Ja que el que combat la neoplàsia és el sistema immune, entenem que si el càncer és gaire avançat no serà efectiu el tractament degut a que el sistema immune no tindrà la força de penetrar el teixit de la bufeta on es trobaria l'altre part del tumor en el cas que aquest fos d'estat avançat.

4. Quines avantatges presenta aquest tipus de tractament i quins inconvenients?

Les avantatges que presenta aquest tipus de càncer són el fet de produir una estimulació controlada del sistema immune i, per tant, una resposta eficaç i precisa d'aquest i, a més, en el cas que el càncer de bufeta no estigui gaire desenvolupat, l'eficàcia és força alta.

Com a inconvenients; el bacteri és patògen, per tant, podria causar algun tipus d'infecció. A més, a l'introduir a l'organisme un bacteri desconegut pot produir un 70% de reaccions adverses a més de l'estimulació del sistema immune. Per aquest motiu es necessita la màxima precisió en la manera en la qual s'introduirà el bacteri en l'organisme, així com si fos una vacuna, ja que en el cas contrari, podria ser contraproductiu.

Com vas verificar l'eficàcia d'aquests microbacteris?

L'eficàcia d'aquest tractament encara no està definida, no obstant, es podria afirmar amb seguretat que segons les proves realitzades amb ratolins... l'eficàcia serà d'un tant per cent força elevat. Ja que les condicions en les quals s'administrarà el càncer seran òptimes per a la seqüència de processos ja esmentats.

Quin és el temps d'actuació que requereixen?

El temps d'actuació està encara per determinar ja que no s'han pogut realitzar proves prou específiques. Tot i això, no serà gaire elevat el període d'actuació ja que l'estimulació del sistema immune i l'espera de la seva resposta no són processos gaire llargs. També cal tenir en compte que depenent del grau de resposta del sistema immune la duració serà una o una altra, ja que, pot ser que el tumor no sigui erradicat al 100% i s'hagin de complementar amb alguna altra teràpia.

Com s'eviten els efectes secundaris?

Els efectes secundaris es basen majoritàriament en el bacteri. Per aquest motiu s'estan buscant altres bacteris no patògens que poguessin suplir la funció del *M. bovis*.

Els darrers anys s'ha parlat del *M. brumae*, no obstant, no es coneixen amb tanta precisió les característiques del seu ADN i, per tant, no es pot aplicar fins a saber les propietats d'aquest.

