

Addendum:**Teràpia antiangiogènica al càncer: passat, present i futur.**

La investigació en angiogènesi es desenvolupa a tal velocitat que qualsevol afirmació feta avui pot tornar-se discutible ben aviat. En els seus inicis, s'havia augurat un futur més que brillant als tractaments antiangiogènics pels fonaments teòrics de la universalitat de la presència de vascularització als tumors sòlids i per la pressumpta absència de resistències ja que el teixit a tractar - l'endoteli - no era el neoplàstic. La majoria d'experiments en models animals semblaven a més recolzar aquesta impressió. Això va estimular la investigació i el descobriment o síntesi de múltiples agents antiangiogènics aplicables a l'Oncologia.

La introducció de molts d'aquests agents antiangiogènics als assaigs clínics amb persones no està acomplint però les expectatives inicialment generades. De fet, no s'ha aconseguit encara cap agent que sigui realment eficaç, i encara no n'hi ha cap d'aprovat (excepte aquells quimioteràpics clàssics als que se'ls ha descobert certa activitat antiangiogènica). Actualment, els múltiples assaigs clínics en fases II i III aconsegueixen demostrar una baixa toxicitat en general, però una eficàcia clínica dubtosa.

Els problemes principals amb què es troben els investigadors són la dificultat de trobar marcadors fiables de l'eficàcia del tractament antiangiogènica *in vivo* (Davis, 2003), l'heterogeneïtat demostrada tant de les cèl.lules tumorals com de les endotelials, l'impacte del microentorn tumoral, les respostes tumorals compensadores al tractament antiangiogènica, el fet que el creixement tumoral pot fer-se angiogènesi - independent, els problemes farmacocinètics per a fer arribar de forma adequada el fàrmac al tumor, la teòrica toxicitat a llarg plaç d'un tractament antiangiogènica administrat de forma continuada i el fenotip i història natural particular de cada tumor i pacient.

Tots aquests entrebancs, i d'altres que no coneixem, han desinflat les expectatives inicials, plantejant nous i importants reptes als investigadors. Sembla clar avui en dia que és molt improbable que l'actuació sobre un sol factor angiogènica aconsegueixi l'èxit desitjat, tot i que hipotèticament sempre podem aspirar a descobrir un inhibidor "universal".

Per a eliminar la resistència al tractament antiangiogènica, caldrà entendre els seus mecanismes per a poder superar-la. El futur pròxim es planteja amb les següents alternatives:

- a) Emprar els tractaments convencionals amb intencions antiangiogèniques. És la quimioteràpia a baixes dosis (metronòmica), desplaçant el concepte de dosi màxima tolerada.
- b) Combinar agents antiangiogènics amb règims standard de quimioteràpia.

ADDENDUM

- c) Simultanejar múltiples tractaments antiangiogènics.
- d) Barrejar agents antiangiogènics amb altres agents biològics.
- e) Aplicar el tractament antiangiogènic com a tractament adjuvant
- f) Administrar el tractament antiangiogènic de forma dirigida, establint prèviament el perfil molecular del tumor abans de tractar-lo.

Excel.lents revisions sobre les perspectives del tractament antiangiogènic en Oncologia es poden trobar a diversos treballs recents (Davis, 2003; Miller, 2003; Sweeney, 2003; Drevs, 2003; Bachelot, 2003; Coomber, 2003).