



El mapa de los biomarcadores o cómo personalizar las terapias contra el cáncer

NIEVES SEBASTIÁN
Redactora en El Global

Durante el transcurso de los últimos años el análisis de los biomarcadores ha sido uno de los grandes aliados de los oncólogos para diagnosticar, elaborar y evaluar los tratamientos en pacientes de cáncer. Nuevos fármacos para biomarcadores ya en uso, o investigaciones sobre nuevos marcadores tumorales abren la puerta a tratamientos más personalizados y, por tanto se espera que más efectivos. En este sentido, el cáncer de pulmón de células no pequeñas viene a marcar la hoja de ruta, para que en otras especialidades los biomarcadores y los tratamientos en base a los mismos vayan cobrando cada vez más relevancia.

KEY WORDS: biomarcadores, inmunoterapia, cáncer, innovación, nuevas tecnologías, fármacos, dianas terapéuticas, medicina personalizada, Real World Data.

Las terapias personalizadas mediante el análisis de diferentes marcadores en cada paciente han sido uno de los grandes avances a la hora de tratar la enfermedad durante los últimos años, lo que además se ha visto acompañado por un gasto a nivel mundial relacionado con terapias contra el cáncer que asciende a los 133.000 millones de euros. Los nuevos hallazgos han supuesto grandes beneficios clínicos para los pacientes, por lo que actualmente hay varios ensayos clínicos en desarrollo para continuar con este progreso.

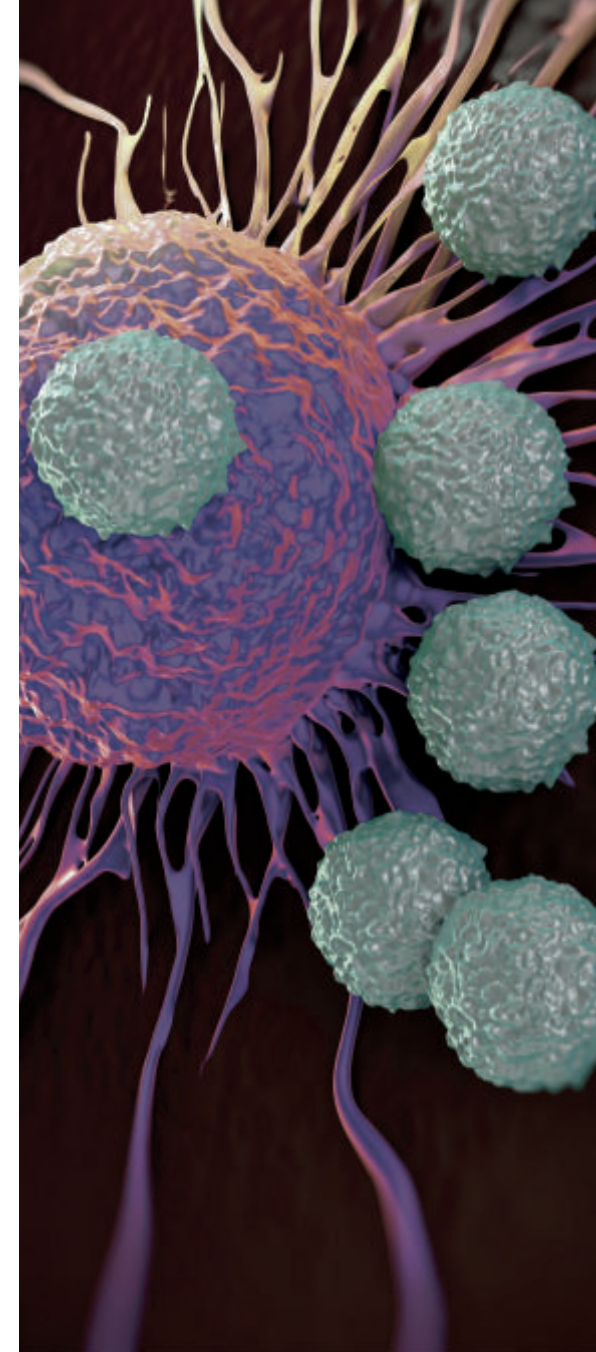
Este avance se demuestra al echar la vista atrás tan solo cinco años: durante el último lustro se han lanzado 63 nuevos medicamentos contra el cáncer para tratar hasta 24 tipos diferentes de esta enfermedad. En el caso de la inmunooncología se ha producido un avance notable, en gran medida por el descubrimiento de los biomarcadores que se pueden analizar para seleccionar la terapia más adecuada en cada caso, que pueda asegurar unos buenos resultados y los menores efectos secundarios posibles para el paciente.

El uso de la inmunoterapia con otros tratamientos para luchar contra determinados tipos de cáncer es una de las grandes oportunidades que se presentan en esta disciplina, y la expresión de estos marcadores es clave para seleccionar qué medicamentos pueden ser más efectivos, y ya en las fases posteriores se debe realizar un análisis periódico para ver si hay que seguir con el mismo tratamiento y cambiarlo o reforzarlo con otros medicamentos en caso de que sea necesario.

Son muchos los tipos de cáncer que existen en la actualidad, y muchas las subcategorías dentro de cada uno, lo que se suma a las caracte-

terísticas específicas de cada persona que padece esta enfermedad. Es por ello que el uso de terapias personalizadas en función de cada caso concreto va tomando cada vez más fuerza para asegurar el éxito de los tratamientos.

Pero, ¿qué marcadores utilizan los oncólogos a la hora de diseñar y aplicar estos tratamientos? Hay muchos y de muchos tipos. En función de la zona a la que afecte la enfermedad se pueden analizar diferentes muestras para detectar alteraciones genéticas o expresiones anómalas de diferentes proteínas.





En la búsqueda de técnicas cada vez menos invasivas, en determinadas tipologías de esta enfermedad se pueden llegar a realizar análisis de orina o de sangre. Es el caso de linfomas de células grandes, donde se podrá predecir el avance de un tratamiento con un análisis de sangre, en el que se observará el estado del ADN circulante (ctDNA). Esta prueba se utilizará antes del tratamiento (como ya se hace con ciertos biomarcadores en el cáncer de pulmón para ver cuál es el más adecuado) y después, para ver cómo ha funcionado en el paciente en que se aplica. Además de ser más cómodos para los pacientes, de demostrarse la eficacia de estos métodos en los ensayos clínicos que se están desarrollando actualmente, se espera que estos avances que permiten analizar la evolución del cáncer en tiempo real.

Sin embargo, hay dos biomarcadores que comenzaron a analizarse en el año 2014 y para los que se han encontrado inhibidores que funcionan con gran eficacia: PD-1 y PD-L1.

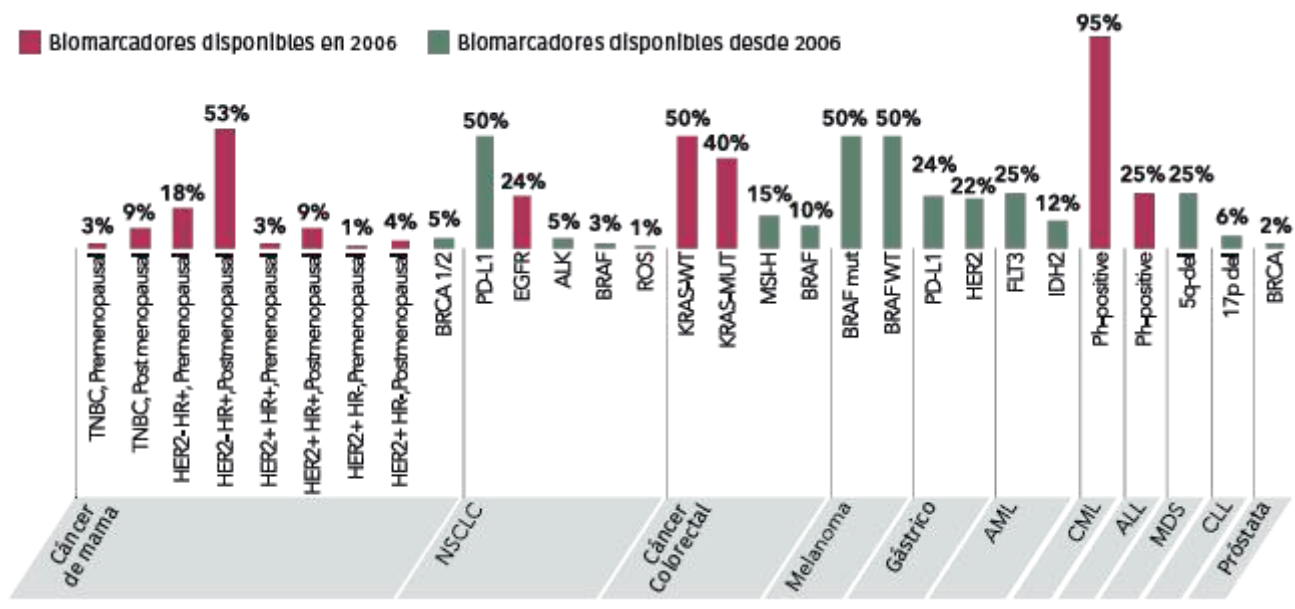
PD-1 es una proteína que se encuentra en las células T y que ayuda a regular la respuesta inmunitaria del cuerpo; en el caso de esta al unirse a la otra proteína que es PD-L1, se desencadena una reacción que evita que las células T no ataquen e intenten destruir las células cancerosas. Al actuar con medicamentos que inhiben estas proteínas, se facilita que las células T puedan destruir las células cancerosas.

Hay que tener en cuenta que, en cánceres de pulmón en los que se analice la PD-1, según certifica descubrimientos recientes, la huella epigenética es crucial a la hora de evaluar la respuesta que van a tener los pacientes frente al tratamiento.

Según el informe sobre 'Global Oncology Trends 2018' elaborado por la consultora IQVIA y que analiza la situación de diferentes aspectos de la oncología en el momento actual, los fármacos que inhiben estas dos proteínas son los que han registrado un crecimiento mayor desde 2017, y es que se ha corroborado su eficacia en 23 tipos diferentes de cáncer. (Figura 1)

FIGURA 1

INCIDENCIA DE BIOMARCADORES EN PACIENTES EN FUNCIÓN DEL TIPO DE CÁNCER



Fuente: IQVIA/FDA.

Se espera que el análisis de biomarcadores antes del tratamiento sirva para controlar la evolución del cáncer en tiempo real

EL NSCLC COMO EJEMPLO A SEGUIR

Si hay un tipo de cáncer en el momento actual en el que se ha demostrado una gran efectividad a la hora de aplicar tratamientos en función del análisis de biomarcadores en distintas fases de la enfermedad es el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés).

El doctor Mariano Provencio, presidente del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) y jefe del servicio de Oncología Médica del Hospital Puerta de Hierro de Madrid, cree que las investigaciones sobre biomarcadores pueden ser de gran utilidad puesto que “van a seleccionar, más aún, poblaciones específicas con mejor respuesta a la Inmunoterapia o nuevos fármacos, ya que la mayoría se desarrollan en base a un biomarcador asociado”. A este respecto el doctor Carlos Camps, director de programas científicos de la Fundación ECO y presidente de Aseica destaca el avance de las investigaciones durante los últimos años teniendo en cuenta que “la oncología médica hasta el desarrollo del conocimiento que nos ha otorgado la biología molecular había entrado en una situación de no progreso, que se rompió con el descubrimiento de varias dianas terapéuticas que podíamos ir atacando. Es un camino lleno de dificultades, por circunstancias como la heterogeneidad del tumor que hace que no todas las células sean sensibles al tratamiento, y las que lo son pueden desarrollar más resistencia”. Sin embargo, Camps considera que “esto no nos tiene que desanimar si no todo lo contrario porque es una puerta abierta a la imaginación para desarrollar nuevos tratamientos. Los tumores presentan muchas alteraciones y hay que discernir cuáles son importantes y cuáles no”.

Pero además de estos dos marcadores cuyo uso sigue en expansión, hay en otros tipos de la enfermedad en que se utilizan otros diferentes. En el caso del cáncer de mama sería las alteraciones en los genes HER2- y HR+, sobre todo en pacientes postmenopáusicas, la proteína KRAS asociada al gen homónimo o la presencia de un cromosoma anormal denominado Filadelfia (Ph por su abreviatura en inglés) en el caso de la leucemia crónica mieloide.

Sin embargo, el avance no para en este sentido y se están encontrando otros biomarcadores con resultados prometedores en ensayos clínicos como es el caso del Tumor Mutation Burden); sin embargo, a pesar de los datos positivos son muchos los expertos que coinciden en la necesidad de seguir investigando sobre este biomarcador de una forma prudente hasta que se compruebe su efectividad.

El TMB es un marcador sobre el que se está investigando activamente y que cuenta con opiniones contradictorias por parte de los expertos; por ejemplo, mientras que miembros de la Foundation Medicine confían mucho en los avances que puede suponer el uso de este marcador, otra corriente de oncólogos discrepa. En este caso, el doctor Provencio cree que, de los que se están investigando es el “más prometedor” ya que “los primeros resultados son muy



prometedores, selecciona con gran fiabilidad los pacientes que responden a la inmunoterapia”, mientras que Camps mantiene una visión más prudente y opina que es un “largo camino por recorrer en el que quedan muchos esfuerzos intelectuales, organizativos y económicos”.

Pero además de las previsiones de futuro, hay otros biomarcadores que ya están más consolidados, sobre todo para medir el avance de los tratamientos que se aplican. Bajo el punto de vista del doctor Provencio, los más fiables son “aquellos que son binarios en cuanto a la respuesta cuando está presente la mutación y cuando son homogéneos, constantes a lo largo del tiempo”. En este sentido especifica que “son las mutaciones de EGFR, traslocaciones de ALK, y ROS”; también sobre la fiabilidad de los marcadores habla Camps, afirmando por su parte que serían “las alteraciones moleculares, mutaciones receptor epidérmico, marcadores de la proteína ALK, de los cuales hay en estos momentos unos seis”. Sobre el PD-L1 señala que “es uno de los que se utilizan para seleccionar a pacientes para inmunoterapia pero es muy poco sensible, estamos buscando marcadores en el mundo de la inmunología que no sean únicos si no que se haga una mezcla de diferentes marcadores que nos ayuden a poder seleccionar los pacientes con mayor posibilidad de mejorar en términos de supervivencia”.

FÁRMACOS Y DIANAS TERAPÉUTICAS

Según los resultados presentados en la última edición del congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), las compañías que desarrollan fármacos para esta patología, han centrado sus esfuerzos en la inhibición de diferentes alteraciones genéticas, proteínas u otros marcadores que puedan analizarse periódicamente durante el desarrollo de la enfermedad.

Teniendo en cuenta el escenario actual respecto al mapa de biomarcadores es Keytruda, desarrollado por MSD, el que se llevaría la medalla de oro en el tratamiento del NSCLC, según datos recopilados por EvaluatePharma. El fármaco actúa contra las proteínas PD-L1 en aquellos casos en que la expresión de la misma es mayor al 50%,

Las tendencias de futuro marcan que los nuevos tratamientos se combinen con tecnologías como el uso del Real World Data o la Inteligencia Artificial

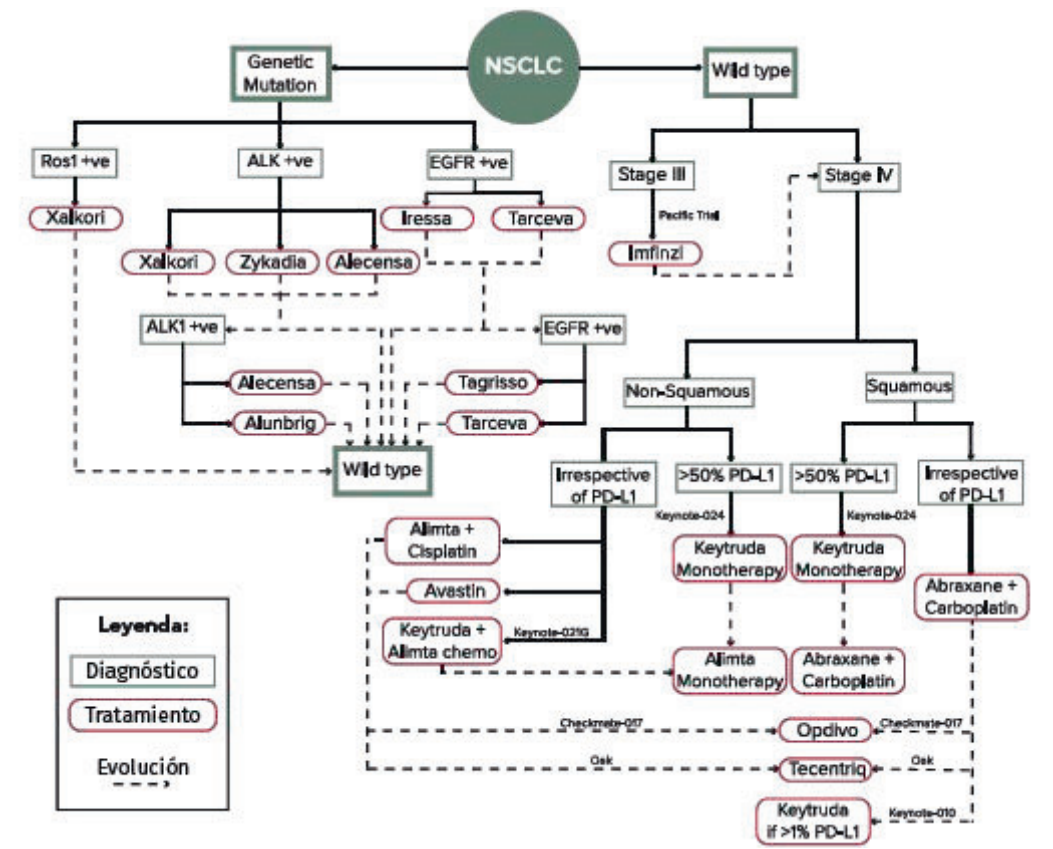
donde se recomienda su uso en monoterapia tanto en cánceres escamosos como no escamosos, y en el caso de los escamosos también se puede combinar con el fármaco de quimioterapia Alimta, independientemente de la expresión de PD-L1 que exista. El punto principal que certifica el éxito de Keytruda es que se ha demostrado un aumento en el índice de supervivencia en los pacientes tratados con este medicamento.

Teniendo en cuenta que, aunque la apuesta por el análisis de diferentes biomarcadores genera gran aceptación por parte de los oncólogos, PD-L1 y TMB son excluyentes, la importancia de este segundo puede ir cobrando relevancia según se obtengan nuevos resultados. Es por ello que hay muchos ojos puestos sobre Opdivo, de la farmacéutica Bristol-Meyer Squibb, que actúa sobre la carga mutacional de los tumores. Aun así, el sector está expectante ante los resultados que se presenten en la próxima edición de ASCO sobre este marcador y ver la evolución que tiene en el futuro. (Figura 2).

Como concreta el doctor Camps, las mutaciones genéticas también son un buen indicador para llevar a cabo diferentes tipos de tratamientos en NSCLC. Por ello, fármacos como Iressa (AstraZeneca) o Tarceva (Roche), que actúan contra la mutación EGFR, encuentran su lugar en el mercado.

FIGURA 2

TRATAMIENTOS EN BASE AL ANÁLISIS DE BIOMARCADORES EN NSCLC



Fuente: PharmaEvaluate.

Como ya señalaba James Allison, uno de los creadores de la primera inmunoterapia eficaz contra el cáncer, por el momento este tratamiento no es la única vía de salida para luchar contra el cáncer, y en muchos casos es más efectiva al combinarse con radioterapia o quimioterapia.

Además, el informe de IQVIA refleja que tanto en este como en otros tipos de cáncer, además de los tratamientos de inmunoterapia, quimioterapia o radioterapia, irrumpen las nuevas tecnologías, permitiendo sumar los avances en tratamientos ya en desarrollo con métodos más novedosos como el uso del Real World Data, la Inteligencia Artificial y otros dispositivos tecnológicos. Como ya sucede con otras patologías como

puede ser el caso de la diabetes, se espera que el uso de las aplicaciones móviles sea de gran utilidad para controlar el avance de los pacientes y su adherencia a los tratamientos en caso de que no se realicen en el ámbito hospitalario.

Atendiendo al factor económico, uno de los grandes retos es solucionar las inequidades entre territorios geográficos para asegurar que todos los pacientes tienen acceso a terapias innovadoras en el caso de que sea necesario. Y es que, aunque el gasto global en tratamientos para luchar contra el cáncer ha aumentado considerablemente, casi el 50% de esta cuantía se queda en los Estados Unidos, repartiendo la cuota restante entre el resto de países del mundo. ■