

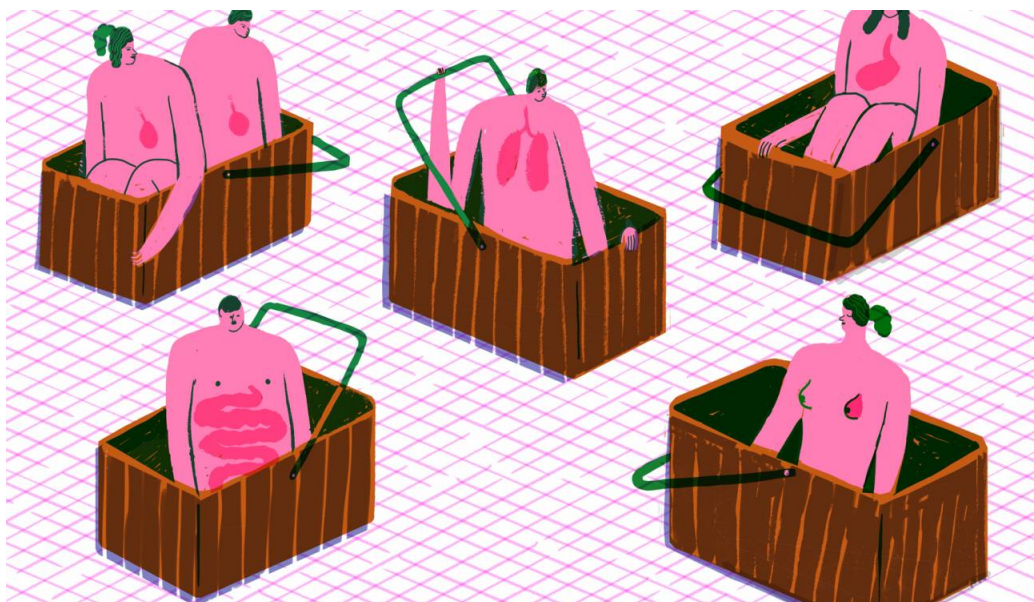
LA MEDICINA PERSONALIZADA AVANZA EN CANASTAS

Ensayos en cestas: cómo multiplicar el poder de los fármacos contra el cáncer

Una de las esperanzas en la lucha contra el cáncer es la medicina de precisión, que ataca cada tumor según su genética. El problema es que tanta puntería limita el número de pacientes candidatos a sus terapias. Para salvar el escollo, los novedosos 'ensayos en cestas' agrupan a los tumores por sus mutaciones, en lugar de por su origen. Con esta estrategia, un rompedor ensayo con participación española ha ampliado los posibles usos de un fármaco contra el cáncer de mama.

Jesús Méndez

6/3/2018 08:00 CEST



Las cestas representan una de las formas más novedosas de hacer avanzar la medicina de precisión. / Cinta Arribas

Durante siglos, el cáncer fue una enfermedad que entraba por los ojos. Su nombre viene de la palabra griega Karkinos (cangrejo) porque a Hipócrates le recordaba a la forma del animal. Y hasta hace un suspiro los tumores solo se distinguían por su lugar de nacimiento y su imagen al microscopio. Ahora, la genética es la estrella: los más modernos ensayos clínicos son casi agnósticos respecto a su aspecto y origen.

Este tipo de ensayos se conoce como **'ensayos en cestas'** (*basket trials*, en inglés), y representan una de las formas más novedosas de hacer avanzar la medicina de precisión. Al contrario que en los procedimientos tradicionales, la selección de los pacientes no se basa en el origen del tumor (mama, pulmón, colon), sino en la genética.

Lo que cuenta es la presencia de una **mutación** para la cual existe un fármaco disponible. Una vez dentro del ensayo, los pacientes se distribuyen para su análisis en 'canastas' o 'cestas', ahora sí ya determinadas por el tejido o el órgano de origen.

La selección de los pacientes no se basa en el origen del tumor (mama, pulmón, colon), sino en la genética

Basándose en el perfil de mutaciones, un nuevo ensayo internacional con participación española ha expandido los posibles usos de un fármaco contra el **cáncer de mama**. No solo podría ser útil para más pacientes con esta enfermedad, sino también para tumores de la **vesícula biliar** o de **cuello de útero** que crecen por mutaciones semejantes. Lo publican [en la revista *Nature*](#).

"Creo que la publicación es un reconocimiento a la rapidez del trabajo y al enorme esfuerzo que ha supuesto, porque *Nature* no suele publicar estudios como este", comenta Cristina Saura, jefa de la Unidad de Cáncer de Mama en el **hospital Vall d'Hebron**, en Barcelona, y una de las firmantes del artículo.

Una búsqueda entre miles de tumores

El [ensayo](#), denominado **SUMMIT**, se propuso averiguar si el neratinib – aprobado para determinadas pacientes con cáncer de mama– podría ser útil también en otros casos y en diferentes tipos de tumores.

"Entre un 15 y un 20% de las pacientes con cáncer de mama tienen varias copias del gen HER2, que se encuentra mucho más activo", comenta Saura. "Para ellas existen fármacos como el trastuzumab o el más moderno neratinib. Lo que queríamos ver era si el fármaco también podría ser útil en

pacientes que no tenían más copias, sino una mutación en el gen", explica a Sinc.

Sin embargo, no hay muchos tumores con [las mutaciones buscadas](#): en ninguno su frecuencia supera el 10% y en algunos se encuentra alrededor del 1%. Para localizar a los pacientes se necesita invertir grandes recursos en programas de *prescreening* que permiten analizar miles de casos y encontrar aquellos pocos que sean candidatos.

Para localizar a los pacientes del ensayo hay que analizar miles de casos. Muy pocos pueden ser candidatos

Es lo que han desarrollado en el Instituto Oncológico del Vall d'Hebron, que dispone de un panel de 60 genes; en la **Fundación Jiménez Díaz** y en el **Centro Oncológico Clara Campal**, estos últimos en Madrid y participantes en el ensayo. Como también lo han hecho en el hospital **Memorial Sloan Kettering**, de Nueva York, que con su programa [MSK-Impact](#) ha buceado ya en más de 20.000 tumores buscando dianas que les hagan aspirantes a alguno de estos ensayos.

Entre todos los centros participantes identificaron y reclutaron a 125 pacientes con mutaciones en HER2. Todos ellos tenían cánceres metastásicos, habían pasado por múltiples tratamientos y no disponían ya de alternativas eficaces. Se diseñaron nueve cestas, cada una compuesta por pacientes con un tipo determinado de tumor, y una cesta final compuesta por casos diversos, considerados raros. Las conclusiones, en algunos casos, son esperanzadoras. En otros, servirá para mejorar el conocimiento disponible y enfrentarse mejor a las dificultades.



[Infografía:](#) José Antonio Peñas | Sinc

Las esperanzas: una de cada tres pacientes con cáncer de mama respondió al tratamiento. “La mediana de tiempo hasta que el tumor volvía a progresar fue de unos cuatro meses”, comenta Saura. “Pero el ensayo sigue en marcha. Ahora estamos incorporando más pacientes a las que además se les añade un inhibidor de estrógenos, porque podría mejorar la respuesta”.

Unas puertas se abren, otras se cierran

Se calcula que entre un 2 y un 4% de los cánceres de mama tienen estas mutaciones, por lo que podrían beneficiarse del fármaco si se confirman los resultados. Además, se mostró eficaz en ciertos pacientes con tumores de **vesícula biliar**, **salivares** y de **cuello de útero**. Y, aunque no disminuían de tamaño, algunos tumores de pulmón se mantuvieron estables durante más de un año. “Todavía no sabemos exactamente por qué”, reconoce la oncóloga.

“Es un estudio interesante”, apunta Ramón Salazar, jefe del Servicio de Oncología Médica del Instituto Catalán de Oncología (ICO). “Necesitará ensayos nuevos que confirmen los resultados, pero ayuda a entender en qué casos puede ser útil el fármaco”.

Se calcula que entre un 2 y un 4% de los cánceres de mama tienen estas mutaciones, por lo que podrían

beneficiarse del fármaco

En general, las respuestas dependen del tipo exacto de mutación y, sobre todo, del tejido o el órgano del que procede. El ensayo era agnóstico respecto al origen, pero chocaba al final con su importancia. Por ejemplo, aunque los tumores de vejiga incluidos presentaban el tipo de mutaciones que teóricamente más deberían responder al tratamiento, el fármaco era del todo ineficaz.

Los ensayos de este tipo encierran una paradoja. Son potencialmente muy útiles, pero obvian en su génesis el papel del microambiente, las señales que reciben las células del entorno en el que crecen y cuya importancia se antoja cada vez más relevante en el desarrollo tumoral. “Esas señales condicionan cómo se expresa el genoma, que es otro factor importantísimo además de las mutaciones en el ADN”, explica Salazar.

El otro punto que modificaba la respuesta era el paisaje genético del tumor, los cambios que acompañaban a la mutación diana y que influían en su respuesta al fármaco. Se abre una inmensa puerta ante la idea de predecir la respuesta a un tratamiento a partir del genoma en global y no solo de una mutación en particular. Una quimera casi más propia de la física en la que, conociendo las condiciones iniciales, podrían deducirse y anticiparse la práctica totalidad de las finales.

“Ojalá las cosas en la biología fueran más simples –comenta Saura– pero casi nunca es así”.

Un cambio de paradigma

La medicina personalizada o de precisión es una de las grandes promesas contra el cáncer. Sin embargo, su mera naturaleza implica dificultades para hacerla avanzar. Al basar los tratamientos en características particulares, solo pueden dirigirse a porcentajes reducidos de pacientes. En el fondo, cada tumor se subdivide y [casi cada uno de ellos puede pasar a considerarse una enfermedad rara](#). Eso complica las investigaciones y exige esfuerzos ímprobos para seleccionar a los pacientes candidatos.

Ante estas dificultades, los *basket trials* tienen ventajas respecto a los ensayos tradicionales. Aunque precisan de una intensa búsqueda previa, “son mucho más ágiles y flexibles, lo que permite acortar los plazos y hacerlos más eficientes”, comenta Saura.

Otra ventaja está en que la existencia de cestas supone un estímulo para la inversión de la industria farmacéutica, porque diversifica la apuesta y aumenta las posibilidades de éxito. Y posibilita, con poco gasto añadido, la inclusión de tumores raros para los que apenas se diseñan ensayos exclusivos. “Creo que es una aproximación inteligente –opina Saura– porque mejora la relación coste-efectividad”.

Las cestas permiten probar fármacos contra
tumores raros para los que apenas se diseñan
ensayos exclusivos

También tienen inconvenientes. Sobre todo por su diseño y por el escaso número de pacientes incluidos, “hay que tener en cuenta que se trata de estudios preliminares, de concepto”, destaca Saura. El ensayo SUMMIT podría dar acceso al uso compasivo del fármaco cuando no hay ninguna otra alternativa, pero aún no modificará los protocolos establecidos.

Ahora mismo hay en marcha una gran cantidad de trabajos de este tipo – algunos enormes como el NCI-Match, en EE UU, que pretende analizar a más de 3.000 pacientes– y se corre el riesgo de que se abuse del modelo por el interés de la industria.

“Son estudios muy útiles, valiosos para saber por dónde avanzar, pero necesitarán otros más específicos que los confirmen”, dice Saura. Así lo ve también Salazar: “Serán parte del futuro, pero una parte complementaria. En general, necesitaremos aplicar mucha más ciencia en el laboratorio. Eso nos permitirá hacer ensayos más dirigidos”.

Por muy modernas que sean las herramientas, no se libran de algunas de las exigencias más tradicionales.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

CÁNCER | ENSAYOS | INVESTIGACIÓN |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)