



INNOVAR ES...

Programa de Biomarcadores: colaboración por un diagnóstico preciso del cáncer de pulmón



Entrevista con **MARÍA DEL MAR GARCÍA ORTEGA**, precision medicine partner de Roche México y **YOLANDA RODRÍGUEZ**, gerente de diagnóstico de AstraZeneca.

Imagen: Shutterstock

El cáncer de pulmón es uno de los más diagnosticados y letales. En años recientes, sin embargo, los enormes avances en el terreno de los biomarcadores –pruebas que identifican marcadores biológicos en un tumor, permitiendo anticipar su evolución y elegir el tratamiento idóneo para atacarlo– han abierto la puerta a numerosas aproximaciones terapéuticas personalizadas que ofrecen mejores desenlaces.

Por esto, empresas integrantes de la AMIF decidieron lanzar el Programa de biomarcadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas, un programa único en su tipo en América Latina en el que instituciones públicas, privadas y la industria farmacéutica colaboran para mejorar el diagnóstico de esta enfermedad.

¿Qué es el cáncer de pulmón y a cuántas personas afecta a nivel mundial y en México?

María del Mar García (MMG): Además de ser uno de los tumores más diagnosticados, el cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte por cáncer en México y en el mundo. En 2020 se estimó que había una incidencia de 2 millones de casos nuevos de cáncer de pulmón y 1.8 millones de muertes por esta causa. Casi todos los pacientes que son diagnosticados con la enfermedad fallecen por su causa en un periodo corto de tiempo. En México se diagnosticaron 7,811 casos nuevos y 6,733 muertes por cáncer de pulmón.

El cáncer de pulmón es una enfermedad maligna que se origina cuando las células de cualquier parte estructural de los pulmones o de la vía respiratoria comienzan a reproducirse de forma descontrolada y forman un tumor, que eventualmente adquiere la capacidad de invadir el tejido local y de producir metástasis a otros órganos.

¿Cómo ha evolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón a lo largo de la historia?

MMG: El cáncer de pulmón fue identificado por primera vez a mediados del siglo XIX. Fue una enfermedad relativamente rara durante muchos años, pero su frecuencia fue en aumento a lo largo del siglo XX.

En los años 70 el estándar de tratamiento era la cirugía y, en algunas ocasiones, la radioterapia. Después de la operación se encontraba que el cáncer volvía a nivel local o en alguna otra parte del cuerpo. Entonces surgió la necesidad de desarrollar otros tratamientos que ayudaran a controlar la enfermedad y potencialmente erradicarla; fue entonces cuando comenzaron a utilizarse las quimioterapias.

A partir los años 80 y 90 la quimioterapia y los cuidados de soporte se convirtieron en el tratamiento habitual.

Poco a poco se perfeccionaron los esquemas iniciales, que incluían hasta tres combinaciones de medicamentos, hasta llegar a los que tenemos actualmente. En los años 90 y la primera

década de este siglo se empezó a demostrar el beneficio de usar una segunda línea de quimioterapia que ayudaba a mejorar el pronóstico de los pacientes.

Luego se empezó a hablar de la terapia dirigida, medicamentos que van específicamente contra cierto biomarcador. Aquí se dio un salto que modificó el pronóstico de esta enfermedad. En los últimos años, el siguiente gran hito ha sido la inmunoterapia, que ha venido también a cambiar el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón.

¿Cómo ha mejorado su diagnóstico?

MMG: Lo único que sabíamos antes era que se trataba de cáncer de pulmón. Hasta ahí se quedaba la información que teníamos y todos los pacientes eran tratados exactamente igual. Después pudimos distinguir entre dos grandes grupos: el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, que se comportan y se tratan de formas específicas y distintas entre sí. Dentro de los pacientes de cáncer de pulmón de células no pequeñas logramos luego identificar que los adenocarcinomas no se comportan igual que los pacientes con tumores epidermoides, y que también existe otro grupo que se llama tumores de células grandes. Es decir, otra división de acuerdo a las características histológicas. Esto permitió dar tratamientos y pronósticos diferenciados, pero lo

EN SÍNTESIS



BIOMARCADORES DE CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es uno de los cánceres más diagnosticados y más letales. En 2020, en México se registraron 7,811 casos nuevos y hubo 6,733 muertes por cáncer de pulmón. Se estimó una incidencia de 2 millones de casos nuevos de cáncer de pulmón y 1.8 millones de muertes por esta causa.

Existen diversas opciones terapéuticas para tratarlo. Los biomarcadores, pruebas que detectan características específicas de un tumor, permiten dar un tratamiento personalizado a las necesidades de cada paciente, ofreciendo mejores desenlaces.

El Programa de biomarcadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas pone en manos de los médicos un panel integral para el diagnóstico de biomarcadores en cáncer de pulmón, que arroja información para tomar decisiones terapéuticas en beneficio de los pacientes.

que vino a modificarlo todo fueron los biomarcadores.

¿Qué son los biomarcadores?

MMG: Son pruebas que permiten identificar genes, proteínas o ciertas sustancias, marcadores biológicos que tiene el tumor. Tienen varios objetivos: algunos biomarcadores permiten saber si un paciente va a tener un peor o mejor pronóstico. Otros son predictivos de la respuesta al tratamiento: si el paciente tiene determinado marcador biológico, hay mayores probabilidades de que responda a una terapia determinada, lo cual permite a los médicos tomar decisiones de tratamiento.

Existen muchísimos biomarcadores, y hay cientos de estudios buscando terapias dirigidas para todos los biomarcadores emergentes. Sin embargo, hoy tenemos evidencia científica solo para unos cuantos: EGFR, ALK, ROS1, RET, HER2, MET, KRAS, BRAF y NTRK son los más relevantes con una terapia dirigida asociada. Otros, como el PD-L1 o la carga mutacional, nos permiten predecir cuáles pacientes se pudieran beneficiar más del tratamiento con inmunoterapia. Pero no dejan de surgir nuevos marcadores emergentes.

El cáncer de pulmón es una de las enfermedades oncológicas en las que más opciones terapéuticas hay. Esto tiene que ver, por una parte, con que es una enfermedad muy prevalente, lo cual permite hacer más investigación en torno a ella. Por otra,

con la propias características biológicas de estos tumores: por lo general presentan muchas mutaciones, lo cual ha permitido identificar los diversos biomarcadores y desarrollar terapias dirigidas para estos.

Saber que un paciente tiene cáncer de pulmón es apenas ponerle el nombre al padecimiento. Ponerle el apellido es responder a cuál es el biomarcador que tiene el paciente, y de acuerdo a eso seleccionar un tratamiento. Ahora ya no nada más se sabe que es un cáncer de pulmón adenocarcinoma, sino que es un cáncer de pulmón de tipo adenocarcinoma EGFR mutado. Identificar estos grupos de pacientes permite hacer una selección de tratamiento mucho más personalizado. Es decir, dar el tratamiento correcto para el paciente correcto en el momento correcto. Ya no estás hablando de un tratamiento generalizado para todos. Con un tratamiento específico, personalizado, hay mejores desenlaces y menos riesgo de toxicidades.

¿Cuáles son en México los retos principales que enfrentamos para ampliar el acceso a este diagnóstico preciso, oportuno, personalizado del cáncer de pulmón?

Fabiola Rodríguez (FR): Uno de los retos más importantes en el tema de medicina de precisión y el uso de biomarcadores es la concientización. Aunque hay una innovación continua en cuanto a las guías de práctica clínica a nivel

nacional e internacional, en México y otros países de Latinoamérica el uso de biomarcadores sigue siendo un área de oportunidad. Por un lado, los pacientes no siempre cuentan con la información oportuna que les permita acceder a tratamientos personalizados. Por otro lado, la educación hacia la comunidad médica puede mejorar. En el terreno del cáncer de pulmón hay una constante evolución en nuevas terapias y nuevos biomarcadores, y se debe educar sobre su existencia y su uso.

Otro reto importante en México es la falta de infraestructura para realizar nuevas técnicas moleculares. Por ejemplo, la inmunohistoquímica es una técnica básica y convencional que se usa para detectar la presencia de antígenos (marcadores) en las células, pero al día de hoy no todas las instituciones de salud cuentan con herramientas como esta para el análisis de ciertos biomarcadores. Lo mismo ocurre con técnicas más sofisticadas, como las de biología molecular. Esta puede ser una barrera o una limitante para que se utilicen los biomarcadores como pruebas de rutina en nuestro país.

Finalmente, otro reto mayor es el acceso a los medicamentos. No en todas las instituciones se cuenta con acceso a las terapias que están asociadas a los biomarcadores.

MMG: A esto se añade la educación en los médicos de primer contacto. Vemos con frecuencia que los pacientes no

son referidos a una institución para ser atendidos por un oncólogo. Todavía existe la idea de que el cáncer de pulmón es una sentencia de muerte inmediata y que el paciente se tiene que ir a cuidados paliativos; hay médicos que asumen que no hay tratamiento posible y mandan a los pacientes a sus casas, coartando la oportunidad de recibir un tratamiento que puede no solo mejorar sino prolongar su vida. La realidad es que muchos pacientes están en posibilidad de recibir distintos tipos de tratamiento: cirugías, radioterapia, quimioterapia, tratamiento dirigido, inmunoterapia.

¿Qué es el Programa de biomarcadores de cáncer de pulmón de células no pequeñas?

FR: El programa surge por la necesidad de apoyar a los pacientes en la detección de los biomarcadores que son relevantes para el cáncer de pulmón. Algo que pasa en el cáncer de pulmón es que las biopsias a partir de las cuales se deben hacer los análisis de biomarcadores son muy pequeñas, y a veces no son suficientes para poder hacer un análisis completo que arroje información a los médicos para la toma de decisiones.

A partir de ciertos programas de diagnóstico que diversas empresas farmacéuticas tenían por separado, dirigidos hacia cada uno de sus biomarcadores, vimos la posibilidad de darle al paciente una solución integral y optimizar las biopsias. Con una sola muestra de tejido se analizan diversos

biomarcadores. Este análisis molecular no tiene ningún costo para el paciente.

El programa nació en 2020 y hoy día son parte de la iniciativa Amgen, AstraZeneca, Boehringer, Pfizer, Roche y MSD.

¿A cuántos pacientes se ha beneficiado desde el arranque del programa, y cuál ha sido su impacto?

FR: Se ha beneficiado a más de mil pacientes. El programa impacta de distintos modos. Uno: permite un uso eficiente de recursos, ya que el paciente no tiene que pagar por estas pruebas, ni tampoco las instituciones. También un uso más eficiente de las muestras de tejido, porque a partir de una sola se obtiene la información que necesitan los médicos para tomar decisiones terapéuticas en beneficio de las y los pacientes. Finalmente, se traduce en un menor tiempo de respuesta de los resultados: antes, haciendo las pruebas de forma separada, que un médico tuviera todo el panel podía llevarse hasta 30 días. Con el Programa de biomarcadores recibe esa información en entre 5 y 7 días, lo que permite al paciente iniciar una terapia de forma muy temprana.

La retroalimentación que hemos recibido por parte de los médicos nos indica que ha sido un programa muy positivo, que ha beneficiado a muchísimas personas, no solamente a los pacientes, sino a los familiares, porque sabemos que el cáncer no solo lo vive el paciente, sino que afecta a toda la familia.

¿Cuántos médicos participan?

FR: Hay más de 400 médicos registrados en el programa a nivel nacional, tanto del sector público como del sector privado. Son mayormente oncólogos, pero también participan otros médicos del equipo multidisciplinario como son patólogos, neumólogos, cirujanos de tórax. Esto ha sido fomentado por las labores de concientización y educación médica que se han llevado a cabo para dar a conocer el Programa de biomarcadores y la importancia de poder realizar un diagnóstico molecular de forma oportuna.

MMG: Desde el lanzamiento del programa se lanzó una convocatoria permanente de inscripción dirigida a los médicos. Hay un programa de capacitación para médicos a través de cada una de las empresas que conformamos esta alianza, y además los acompañamos desde que se toma la muestra hasta que se obtiene el resultado. Adicionalmente, trabajamos de forma conjunta con los médicos para apoyarlos en las actualizaciones de la medicina de precisión.

¿Hacia dónde avanzan las investigaciones en cuanto al diagnóstico y el tratamiento del cáncer de pulmón, específicamente?

FR: La evolución que demanda el uso de biomarcadores y de medicina de precisión es ir hacia la secuenciación de nueva generación, es decir, técnicas moleculares más completas que ayuden a proporcionar información de más genes o

un panel más amplio. Eso es algo que está provocando un cambio profundo a nivel mundial, y México no es la excepción. Se está trabajando fuertemente para lograr que estos métodos puedan utilizarse de forma rutinaria.

En este sentido es importante trabajar de la mano con las instituciones para lograr una infraestructura local que permita a los hospitales hacer sus propias pruebas, así como para capacitar al personal. Esto, en su momento, conducirá a la generación de evidencia que ayude a formular nuevas políticas en salud, en beneficio de los pacientes mexicanos.

De nada servirían todas estas técnicas si no hacemos énfasis en la calidad y el buen manejo de los tejidos. Es importante apuntar a la innovación, pero también asegurarnos de que todas las personas que participan en la toma y el manejo de las muestras sigan los procesos y tiempos adecuados para que las muestras tengan la calidad apropiada, y de esa manera obtener un resultado óptimo que impacte en la calidad de vida de los pacientes.

MG: La secuenciación nos va a ayudar muchísimo en los diagnósticos. Ahora, aparte de poder hacer este tipo de pruebas en el tejido, las podemos hacer en sangre, mediante una biopsia líquida en la cual se logran identificar células tumorales y biomarcadores sin necesidad de un procedimiento invasivo que conlleva riesgos.

Esto también sirve para el seguimiento de la enfermedad. Existen mecanismos de resistencia a estas terapias novedosas, y contar con la información de estas mutaciones de resistencia nos ayuda a tomar decisiones en la segunda línea, tercera línea y subsecuentes. Las pruebas de seguimiento ayudan a saber qué pasa con el paciente y orientan las decisiones que se toman a lo largo de toda la enfermedad.

Conocemos cada vez más biomarcadores y la idea es que tengamos opciones de tratamiento para ellos; que podamos tener una lista todavía más larga con resultados tan impresionantes como los que hemos visto con las terapias que tenemos actualmente.



Este artículo fue publicado en el número 9 (marzo / junio 2022) del *Tamiz Cuatrimestral*

[Leer aquí](#)