

## ¿Qué implicaciones tiene conocer las mutaciones de tu tumor?

### Oncología de precisión

Como ocurre con cualquier célula de nuestro cuerpo, las que se encuentran formando parte de un tumor, también tienen su propia información genética, su ADN. Y es aquí, en el núcleo de estas células cancerosas, donde tenemos que buscar las respuestas. Uno de los objetivos de la oncología de precisión es analizar este ADN, es decir, los genes, de las células malignas que han dado lugar a un tumor. Actualmente hay diferentes proyectos de investigación en marcha para conocer el genoma del cáncer. El Atlas del Genoma del Cáncer, también conocido como TCGA (acrónimo de The Cancer Genome Atlas, en inglés), es un proyecto iniciado en 2005 y supervisado por dos de los más importantes institutos de investigación del cáncer americanos, cuya finalidad es identificar y catalogar el mayor número posible de alteraciones que sean responsables de la aparición de cáncer. Esta iniciativa permite mejorar la diagnosis, el tratamiento y la prevención del cáncer al comprender mejor la base genética de la enfermedad. Cada tumor es único y conocer el máximo de información nos permite personalizar el tratamiento y adecuarlo a las características específicas de cada paciente.

Estas alteraciones que mencionamos son lo que conocemos como **mutaciones**. En el caso del cáncer, cuando las células se dividen, este error se copia de una célula a la otra. Para saber cuáles son las mutaciones de un tumor en concreto, debemos analizarlo mediante una **biopsia y aplicando la técnica denominada “secuenciación genómica”**. Hoy en día conocemos una lista de genes que juegan un papel importante en el desarrollo de un tumor. En Tabla 1. vemos el listado de genes en los que se han identificado alteraciones relacionadas con el cáncer de mama (1). ¿Y qué encontramos en esta secuenciación? Como analizamos muchos genes a la vez, al final nos encontramos que el resultado es diferente en cada paciente.

Tabla 1. “Listado de genes en los que se han identificado alteraciones relacionadas con el cáncer de mama” (1).

Genes accionables	Tipos de alteración	Frecuencia de la alteración	Comentarios
11q	Amplificación	15%	
AKT1	Mutaciones	2-4%	
CDKN2A	Eliminación	3-4%	
ERBB2	Mutaciones / Amplificaciones	13%	
ESR1	Mutaciones	10%	ER+ Cáncer de mama, muestras metastásicas y no primarias (marcador de resistencia a terapia de antiestrógenos)
FGFR1	Amplificación	10-15%	
FGFR2	Amplificación	4%	
MAP2K4	Mutaciones	2-7%	
MAP3K1	Mutaciones	4-13%	
NF1	Mutaciones	2-4%	
NTRK3	Fusión	92%	Cáncer de mama secretor

PIK3CA	Mutaciones	9-45%	
PIK3CA	Amplificación	4-5%	
PIK3R1	Mutaciones	2%	
PTEN	Mutaciones / Eliminación	3-8%	
RB1	Mutaciones / Eliminación	5-6%	Marcador de resistencia a inhibidores CDK 4/6

### ¿Para qué conocer la mutación de mi tumor?

En oncología de precisión debemos distinguir entre las mutaciones heredadas y las no heredadas, a las que nos referimos como “adquiridas”. Estas últimas, que suponen la gran mayoría de casos, son las que se desarrollan por azar, por factores ambientales o a consecuencia de malos hábitos como el tabaco, y provocan el crecimiento de un tumor espontáneo. Pero también es importante determinar si estas mutaciones pueden transmitirse o no a nuestros hijos. En algunos casos podemos heredar de nuestros padres algunas alteraciones, y podemos desarrollar lo que llamamos **cáncer hereditario**. En el caso del cáncer de mama ocurre con cierta frecuencia y se asocia sobre todo a dos genes en concreto, BRCA1 y BRCA2.

Desde hace dos décadas, se han desarrollado fármacos específicos para algunas de estas mutaciones, que son las **terapias dirigidas**. Pero sólo son eficaces en aquellos pacientes que tienen esa mutación en concreto. Por eso es necesario conocer, en cada caso particular, qué mutación o mutaciones (pueden haber más de una a la vez), tiene el tumor del paciente. Tener **esta información le permite al médico proporcionar la terapia disponible que mejor encaje en cada situación**.

El principal beneficio a nivel individual es poder administrar un fármaco específico para tratar la mutación. Sin embargo, si juntamos los resultados de todo el listado de genes analizados en el tumor, obtendremos lo que llamamos **perfil molecular**. Los expertos han encontrado que podemos clasificar el cáncer de mama en grupos diferentes según este perfil molecular. Si conocemos el perfil al que pertenecemos se pueden determinar aspectos como el riesgo de una recaída, tendremos más certeza sobre la probabilidad que en una terapia convencional (no dirigida o quimioterapia) sea más o menos beneficiosa o incluso sabremos con mayor exactitud si podemos padecer efectos adversos a una clase de fármacos.

### Paradigma actual

Cada vez es más factible el análisis rutinario del cáncer avanzado gracias a la creciente disponibilidad de las técnicas de genómica en muchos hospitales. Así pues, la selección del tratamiento a partir de las características moleculares del tumor de un paciente es una realidad y el número de ensayos que seleccionan los participantes según sus características genómicas va en aumento. Los beneficios de seleccionar las terapias en función del perfil molecular de un tumor son una evidencia científica. Sin embargo, las plataformas de pruebas genómicas evolucionan rápidamente, que juntamente con la aparición de nuevas tecnologías, hacen que la interpretación de los informes de este tipo de pruebas requiera una actualización constante de los profesionales. Uno de los retos esenciales es conseguir que **los servicios de apoyo a la toma de decisiones oncológicas sean más sofisticados**. (1)

El cáncer de mama engloba un grupo de enfermedades heterogéneas con diferentes cursos clínicos y capacidades de respuesta al tratamiento. Analizando el perfil molecular integral de los cánceres de mama, se demostró que el 80,4% de los tumores albergan una mutación genómica en alguno de los ocho circuitos o vías celulares para los que conocemos tratamientos potenciales.

A diferencia de los métodos tradicionales de secuenciación de ADN, las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS – Next Generation Sequencing) también pueden detectar otras alteraciones genómicas clínicamente relevantes. Y aquí aparece otro de los grandes retos. **Los costes son una barrera continua para la oncología de precisión.** Aunque los costes de las técnicas NGS están disminuyendo, como hemos dicho, las nuevas tecnologías avanzan y se desarrollan continuamente. Esto supone un aumento tanto de la cantidad de datos como de la frecuencia en que deben analizarse. Mantener la infraestructura de apoyo a la toma de decisiones también eleva los costes. (1)

En este contexto surge el estudio HOPE, estudio a través del cual, entre otros objetivos, SOLTI quiere superar todas estas barreras para poner la tecnología de secuenciación del tumor al alcance de más pacientes y que no les suponga coste alguno.

### Referencias

(1) Kurnit KC, Dumbrava EE, Litzenburger B, Khotskaya YB, Johnson AM, Yap TA, Rodon J, Zeng J, Shufean MA, Bailey AM, Sánchez NS, Holla V, Mendelsohn J, Shaw KM, Bernstam EV, Mills GB, Meric-Bernstam F. Precision Oncology Decision Support: Current Approaches and Strategies for the Future. Clin Cancer Res. 2018 Jun 15;24(12):2719-2731. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2494. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29420224; PMCID: PMC6004235. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420224/>

En colaboración con:



© FundacióniSYS 2021