



EL ANÁLISIS DE HRD PERMITE IDENTIFICAR A PACIENTES CON CÁNCER DE OVARIO QUE SE BENEFICIARÍAN DE LA TERAPIA CON INHIBIDORES DE PARP

La deficiencia de recombinación homóloga (HRD) es la pérdida de uno de los sistemas de reparación del ADN con el que cuentan nuestras células. Su estudio, junto con el de mutaciones en el gen BRCA, está recomendado por las principales guías para prescribir a las pacientes terapias dirigidas a estas alteraciones moleculares, lo que supone un hito en el tratamiento del cáncer de ovario.



INÉS CALABRIA TORRES,
Responsable del Área de Oncología en Health in Code.



MARCIA AJENJO PASTRANA,
Business Manager de Oncología en Health in Code.

La terapia contra el cáncer ha experimentado una notable evolución durante los últimos años, permitiendo tanto la introducción de terapias dirigidas como avances significativos en la quimioterapia tradicional.

Los tratamientos dirigidos se basan en abordar, de forma selectiva, las alteraciones moleculares causantes del cáncer, minimizando los efectos adversos sobre las células normales. Estas terapias pueden estar dirigidas, por ejemplo, a los mecanismos de reparación del ADN o a la regulación hormonal. En el caso de los cánceres urogénitales, especialmente los de ovario y próstata, los inhibidores de la respuesta de daño del ADN, como los inhibidores de la polimerasa poli ADP-ribosa (PARP), han surgido como vías terapéuticas prometedoras. Es el caso del cáncer de ovario, que con mutación BRCA o deficiencia en la

recombinación homóloga (HRD), los inhibidores de PARP como olaparib y niraparib han demostrado su eficacia, lo que ha llevado a su aprobación para indicaciones específicas. Del mismo modo, los pacientes con mutaciones en la respuesta al daño del ADN han mostrado sensibilidad a estos agentes en el cáncer de próstata, lo que anuncia un nuevo hito en el tratamiento de la enfermedad.

Estos inhibidores de PARP actúan selectivamente sobre aquellas células que tienen dañado su sistema de reparación de ADN. Una de las particularidades de nuestro ADN es que éste, al replicarse, se daña y se repara constantemente. Para reparar estos errores, uno de los mecanismos de los que disponen las células es la llamada recombinación homóloga. Cuando las células son incapaces de reparar las roturas del ADN, se habla de deficiencia de



recombinación homóloga (HRD). Esta característica se ha utilizado para desarrollar fármacos que, de manera específica, ataquen a las células tumorales que presentan esta alteración, como los inhibidores de PARP.

La HRD puede deberse a defectos en varios genes y es un evento frecuente, siendo aproximadamente la mitad de las mujeres con cáncer de ovario seroso de alto grado las que presentan HRD, es decir, un alto grado de inestabilidad genómica. En estos casos, los inhibidores de PARP han supuesto una revolución, demostrando importantes beneficios en pacientes con cáncer de ovario que presenten mutación en BRCA y/o HRD. El mecanismo de acción de esta terapia es el bloqueo de la función de PARP en las células cancerosas, lo que significa que no pueden reparar ciertos tipos de daños en el ADN. Es decir, en un tumor HRD positivo en el que las células cancerosas tienen más dificultades para repararse a sí mismas, los inhibidores de PARP bloquean aún más este mecanismo de reparación provocando la muerte de éstas, lo que se conoce como letalidad sintética. De este modo, se puede parar la expansión de estas células cancerosas.

Así mismo, varios ensayos clínicos han demostrado que el estado mutacional de BRCA y HRD afecta a la quimioterapia de primera línea, así como a la respuesta a la terapia de mantenimiento con PARP-i y, por tanto, a la supervivencia libre de progresión y a la supervivencia global.

Hasta la fecha, tanto las principales guías clínicas europeas como las americanas (ESMO, NCCN) recomiendan el análisis de los genes BRCA1/2 en todas las pacientes

diagnosticadas de cáncer de ovario de alto grado, para la búsqueda de mutaciones somáticas y germinales y la realización de un test HRD, con el fin de identificar a las pacientes que obtendrían un mayor beneficio de la terapia con inhibidores de PARP. En consecuencia, existe una necesidad urgente de desarrollar pruebas de HRD cada vez más fiables, superando las limitaciones actuales, ya que desempeñan un papel clave en el proceso diagnóstico y terapéutico, además de tener un valor pronóstico y predictivo para las pacientes.

En EE. UU. se han establecido que los tests diagnósticos únicos recomendados para el diagnóstico molecular HRD sean aquellos tests con marcado FDA (CDx). Sin embargo, en Europa cada laboratorio podrá decidir el test que mejor prefiera. Los criterios de selección del test podrían ser que tenga una validación del algoritmo HRD sustentada con una validación clínica y la facilidad para su puesta a punto en la rutina diagnóstica del laboratorio.

En España concretamente, el pasado mes de enero se publicó el catálogo común de pruebas genéticas en el que se incorpora la obligatoriedad de realizar diferentes diagnósticos genéticos, entre ellos el estudio de HRD para las pacientes con cáncer de ovario. Por tanto, existe tanto una evidencia clínica como una propuesta de incorporación en el manejo clínico. Solo falta proporcionar y facilitar a los hospitales la manera de poder incorporar el diagnóstico de HRD a la rutina diagnóstica, para que las pacientes puedan verse realmente beneficiadas, objetivo hacia el que nos dirigimos.