



EL PAPEL DE LA NGS EN LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

Nos encontramos en una nueva era en la que, el conocimiento clínico, histopatológico y de imagen, junto al estudio genómico, aúnan fuerzas con el objetivo de que los pacientes oncológicos puedan beneficiarse de un estudio exhaustivo y personalizado para un manejo clínico óptimo.



DRA. INÉS CALABRIA, Departamento de Oncología de Health in Code.

MARINA CÍSCAR, Departamento de Oncología de Health in Code.

Durante las dos últimas décadas, hemos visto cómo la secuenciación de última generación (NGS) ha evolucionado rápidamente y se ha instaurado como tecnología estándar en diversos ámbitos, no solo en los centros de investigación, sino también en los hospitales y laboratorios diagnósticos, como una herramienta más en el manejo clínico de pacientes. En el campo de la oncología, esta nueva tecnología ha permitido redefinir las bases genéticas del cáncer y ha propiciado importantes avances en la "oncología de precisión", mejorando los paradigmas del diagnóstico y tratamiento tradicionales.

Tradicionalmente, los tumores han sido clasificados y posteriormente tratados en función de su estratificación patológica y su origen. Sin embargo, la gran heterogeneidad espacio-temporal tumoral que existe en cuanto a su comportamiento tras el tratamiento, o entre tumor primario y metástasis en un mismo individuo¹, sumada a la diversidad entre pacientes, han propiciado un impulso a los esfuerzos para desarrollar nuevas terapias dirigidas que requieren un abordaje individual y específico de cada caso. Es por ello que el concepto de "**medicina de precisión**" en el área de la oncología cobra cada vez más protagonismo, con el objetivo de dirigir la terapia más adecuada a cada paciente teniendo en cuenta, no solo los aspectos clínicos e histopatológicos, sino también el perfil genético y molecular del tumor².

En este contexto, el desarrollo de nuevas tecnologías como la **NGS** ha permitido la caracterización de las alteraciones genéticas tumorales de cada paciente, con una alta sensibilidad, en un plazo breve y a un coste asequible. La NGS permite secuenciar un genoma completo, toda la región codificante de este (exoma) o determinados genes concretos, y puede detectar, en un solo análisis, diferentes alteraciones genéticas clínicamente relevantes, como mutaciones, indels, alteraciones del número de copias (CNVs), reordenamientos, inestabilidad de microsatélites, etc.

Accionabilidad y decisiones terapéuticas

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomienda el uso de NGS en muestras tumorales de cáncer de pulmón no microcítico avanzado, cáncer de próstata, cáncer de ovario y colangiocarcinoma⁴. Cabe destacar que, cuando nos encontramos en un contexto clínico, es importante seleccionar paneles NGS que estén principalmente enfocados en el estudio de aquellos biomarcadores que sean accionables, es decir, para los que existan fármacos aprobados, ensayos clínicos en los que se haya demostrado mayor sensibilidad a un tratamiento, o bien, que condicionen el pronóstico o el diagnóstico molecular del paciente. Otros productos NGS disponibles en el mercado incorporan también biomarcadores cuya implicación clínica está aún en estudio y pueden ser útiles en determinados contextos de investigación, pero no se recomienda tomar decisiones terapéuticas en base a estas.

Además de su aplicación clínica en la caracterización molecular tumoral de cada paciente, la NGS ha jugado un papel muy importante en el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos. Gracias a esta tecnología, el conocimiento sobre genes y vías de señalización alteradas en los diferentes tipos tumorales ha aumentado sustancialmente, lo cual abre la puerta al desarrollo de nuevos fármacos dirigidos a estas alteraciones. Como consecuencia, el número de ensayos clínicos que testan la efectividad de inhibidores de moléculas pequeñas o anticuerpos monoclonales en el tratamiento de diversos cánceres con un determinado perfil molecular aumenta continuamente.

En este contexto, los ensayos convencionales pierden protagonismo y lo ganan los llamados **master protocols**. La aparición de este nuevo concepto de ensayo ha permitido un enorme incremento de la eficiencia en el desarrollo clínico de fármacos, implicando un número menor de pacientes y recursos. En la actualidad, es habitual encontrar ensayos rápidos de fase 1 de escalada

Servicio Webinar Online



ORGANIZAMOS EL SEMINARIO
QUE NECESITE PARA LLEGAR
A LOS PROFESIONALES
DE SU SECTOR



Temática definida por la empresa contratante.

Temas de actualidad abordados por expertos.

Disponibilidad de los contenidos y las ponencias
en nuestras redes sociales.

Participación de los asistentes con preguntas en
directo a los ponentes.

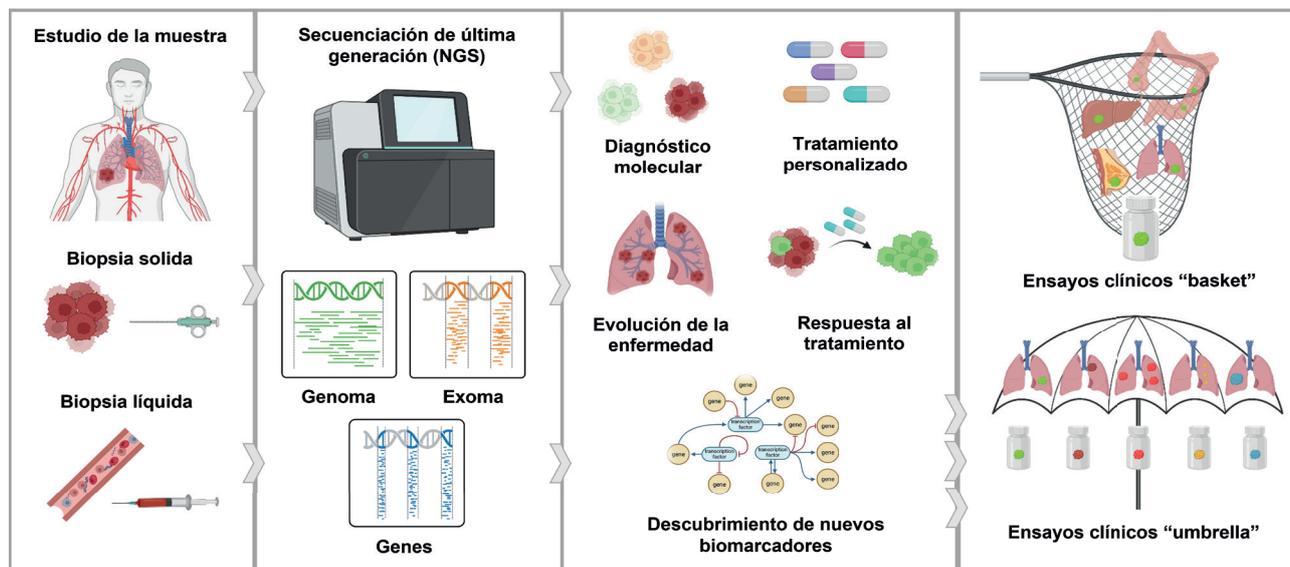
WEBINAR ESPECIALIZADO PARA PROFESIONALES DEL SECTOR

Desde **farmaforum** creamos un microsite del evento y dedicamos nuestros recursos a ofrecerle una difusión del evento a través de nuestros canales habituales, para asegurar el éxito de su seminario.

farmaforum

+34 672 050 625
comercial@farmaforum.es
farmaforum.es

Terapia y diagnóstico génico



de dosis, seguidos de cohortes de pacientes sorprendentemente grandes en las que se operan múltiples estudios paralelos siguiendo un mismo protocolo⁶. Dentro de este nuevo enfoque encontramos los **basket protocols** que evalúan una misma terapia dirigida a diversos tipos tumorales que comparten alteraciones moleculares comunes; los **umbrella protocols**, que testan una batería de fármacos diferentes dirigidos a biomarcadores predictivos conocidos presentes en un único tipo de cáncer; y los **platform protocols**, que analizan varias hipótesis simultáneamente frente a varios tipos de tumores a la vez. Además, este tipo de ensayos pueden permanecer abiertos de forma continua y se pueden añadir o eliminar fármacos o grupos de pacientes cuando se requiera.

Entre los tratamientos dirigidos a biomarcadores moleculares, debemos hacer una mención especial a las terapias dirigidas "**agnósticas de tumor**", que actúan contra tumores que presentan una alteración molecular determinada, con independencia del tipo tumoral del que se trate. Hasta la fecha, la FDA ha aprobado hasta cinco fármacos con indicación agnóstica³. Entre 2017 y 2020, **pembrolizumab** (Keytruda) fue aprobado para tratar pacientes con tumores sólidos e inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), deficiencia en la vía de reparación de errores en el apareamiento de bases del DNA durante la replicación (MMR) o tumores que presentan alta carga mutacional (TMB-H). Entre 2018 y 2019, **larotrectinib** (Vitrakvi) y entrectinib (Rolytrek) fueron autorizados para pacientes pediátricos y adultos con tumores sólidos que presentan una fusión génica del gen NTRK sin mutación de resistencia adquirida. En 2021 fue **dostarlimab-gxly** (Jemperli) el que recibió aprobación americana para su uso en pacientes adultos con tumores sólidos y deficiencia en la vía MMR. Finalmente, en 2022 la FDA acordó el uso de **selpercatinib** (Retevmo) para pacientes adultos con tumores sólidos que presentan una fusión génica en el gen RET. En todos los casos,

estas terapias son una opción cuando el cáncer es avanzado o metastásico o irreseccable, ha progresado con el tratamiento previo o después de él y en caso de no haber otras opciones satisfactorias de tratamiento.

Biopsia líquida

Tradicionalmente, las muestras obtenidas para llevar a cabo el diagnóstico molecular tumoral mediante NGS provienen de biopsias de tejido tumoral primario o metastásico. Sin embargo, puede ocurrir que la muestra tumoral no sea accesible para su biopsia, no haya cantidad suficiente, no sea representativa del tumor o que la toma de muestra suponga un alto riesgo para el paciente. Para dar solución a estos y otros problemas de la biopsia sólida, surge la **biopsia líquida**, una técnica emergente considerada en algunos contextos como alternativa a la biopsia tradicional.

La biopsia líquida se realiza a partir de una muestra de sangre, orina u otro fluido corporal, con el objetivo de buscar células cancerosas o pequeños fragmentos de ADN, ARN u otras moléculas liberadas por las células tumorales en los fluidos corporales del paciente. La NGS aplicada a la biopsia líquida permite identificar las alteraciones genéticas tumorales más representativas, tanto del tumor primario como metastásico, de forma rápida, sensible y mínimamente invasiva. Además, dado que se trata de un método mínimamente invasivo, la biopsia líquida permite tomar múltiples muestras a lo largo del tiempo.

Esta característica representa una importante ventaja respecto a la biopsia sólida, ya que permite estudiar la evolución molecular del genoma tumoral "a tiempo real", proporcionando información muy valiosa en cuanto al tipo de cambios genéticos o moleculares que se están produciendo en el tumor y detectar precozmente recaídas. Esto, a su vez, va a ser determinante para elegir el tratamiento más adecuado en cada momento, monitorizar la eficacia

del tratamiento, detectar resistencias a este y anticipar recidivas en los pacientes⁵. Por otra parte, uno de los objetivos más ambiciosos de la biopsia líquida, aunque aún se debe avanzar a nivel técnico en este campo, es la detección precoz del cáncer en población asintomática.

Actualmente, la FDA contempla el uso de la biopsia líquida para la identificación de pacientes con cáncer de pulmón y próstata que podrían beneficiarse de ciertas terapias dirigidas³. Sin embargo, hoy en día, la implementación de la biopsia líquida en la práctica clínica requiere todavía una mejora en la estandarización tanto de la propia técnica, como de su combinación con otras herramientas moleculares o de imagen.

Todavía quedan múltiples desafíos que encarar dentro de la oncología de precisión, como la resistencia a las terapias dirigidas, la falta de información sobre el efecto de ciertas alteraciones moleculares y la variabilidad en cuanto a toxicidad o eficacia de fármacos dirigidos según tipos y subtipos tumorales. No obstante, estamos ya inmersos en una nueva era en la que el conocimiento clínico, histopatológico y de imagen, junto al estudio genómico, aúnan fuerzas con el objetivo final de que los pacientes oncológicos se puedan beneficiar de un estudio exhaustivo y personalizado para un manejo clínico óptimo.

Referencias

1. Zhu L, Jiang M, Wang H, et al. A narrative review of tumor heterogeneity and challenges to tumor drug therapy. *Ann Transl Med.* 2021;9(16):1351-1351. doi:10.21037/ATM-21-1948.
2. Mateo J, Steuten L, Aftimos P, et al. Delivering precision oncology to patients with cancer. *Nat Med* 2022 284. 2022;28(4):658-665. doi:10.1038/s41591-022-01717-2.
3. U.S. Food and Drug Administration. Accessed January 26, 2023. <https://www.fda.gov/>
4. Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2020;31(11):1491-1505. doi:10.1016/J.ANNONC.2020.07.014.
5. Alix-Panabières C, Pantel K. Liquid Biopsy: From Discovery to Clinical Application. *Cancer Discov.* 2021;11(4):858-873. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-1311.
6. Garralda E, Dienstmann R, Piris-Giménez A, Braña I, Rodon J, Tabernero J. New clinical trial designs in the era of precision medicine. *Mol Oncol.* 2019;13(3):549-557. doi:10.1002/1878-0261.12465.

Líder europeo desde hace más de 60 años, **IONISOS** aporta su experiencia en el desarrollo de soluciones adaptadas a sus necesidades y en el seguimiento de sus proyectos.

Gracias a nuestras **3 modalidades** (rayos gamma, rayos beta y óxido de etileno) y a nuestros **10 centros en Europa**, garantizamos el éxito del tratamiento de todos sus productos:

Productos médicos | Productos farmacéuticos
Productos veterinarios | Envasado de alimentos
Cosméticos | Productos industriales

Para más información,
póngase en contacto con nosotros:

www.ionisos.com | info@ionisos.com | 969 320 496

Rocinante, 50 • 16400 Tarancon - Cuenca