

Un análisis genético mejora el tratamiento del cáncer de pulmón

Únicamente los pacientes que tienen mutaciones en el gen EGFR responden a una nueva familia de fármacos

JOSEP CORBELLA
Barcelona

Uno de cada seis pacientes con cáncer de pulmón tiene una alteración genética vulnerable a una nueva familia de fármacos, lo que permite prolongar de manera significativa su esperanza de vida, según una investigación de oncólogos españoles publicada ayer online en la revista *The New England Journal of Medicine*. Pero estos nuevos fármacos no aportan ningún beneficio, e incluso pueden ser perjudiciales, en la mayoría de pacientes que no tienen la alteración genética. Ante estos resultados, los autores de la investigación reclaman que se hagan análisis genéticos sistemáticos a los pacientes con cáncer de pulmón para poder ofrecer los nuevos fármacos a todos aquellos que se beneficiarán de ellos.

“Hemos observado que, en España, un 40% de los cánceres de pulmón que se dan en personas no fumadoras, y un 30% de todos los que se dan en mujeres, tienen mutaciones en el gen EGFR”, explica Rafael Rosell, jefe de servicio del Institut Català d’Oncologia (ICO) en el hospital Germans Trias i Pujol y director de la investigación. Estas mutaciones aceleran la

Una minoría de pacientes que tenían muy mal pronóstico se encuentran bien cuatro años después

proliferación celular característica del cáncer (véase gráfico). Pero la gran mayoría de los pacientes que tienen estas mutaciones responde a los fármacos erlotinib y gefitinib. Por ello, “analizar las mutaciones de EGFR está justificado en todas las mujeres y todos los no fumadores que tienen cáncer de pulmón”, afirma Rosell. En hombres fumadores, la probabilidad de que se den mutaciones en el EGFR se reduce al 5% y “es discutible que el análisis se pueda recomendar de manera sistemática a todo el mundo”, matiza el oncólogo. “Pero incluso en estos casos nos hemos encontrado con sorpresas”.

La sorpresa más agradable que se han encontrado los investigadores es que hay un subgrupo de pacientes que, cuatro años después de iniciar el tratamiento, siguen vivos y mantienen la enfermedad a raya. Algunos de estos pacientes tenían muy mal pronóstico, con una esperanza de vida de pocos meses, cuando se prestaron a participar en la investigación. Y, cuatro años después, “podemos decir que les deben la vida a los análisis genéticos del EGFR y a los fármacos que atacan este punto débil del cáncer”, dice Rosell.

El próximo reto, señala el investigador, es averiguar qué hace especiales a estos supervivientes a largo plazo para tratar de conseguir aumentar la supervivencia también en otros grupos de pacientes.

La investigación realizada sin finan-

Una nueva generación de fármacos se adapta al perfil genético de las células cancerosas

SIN FÁRMACO

Los receptores EGFR, que se encuentran en la membrana, dan a la célula sana la orden de dividirse

1 En algunos cánceres, estos receptores están averiados por alteraciones genéticas...

2 ...y envían al núcleo la orden de dividirse sin cesar

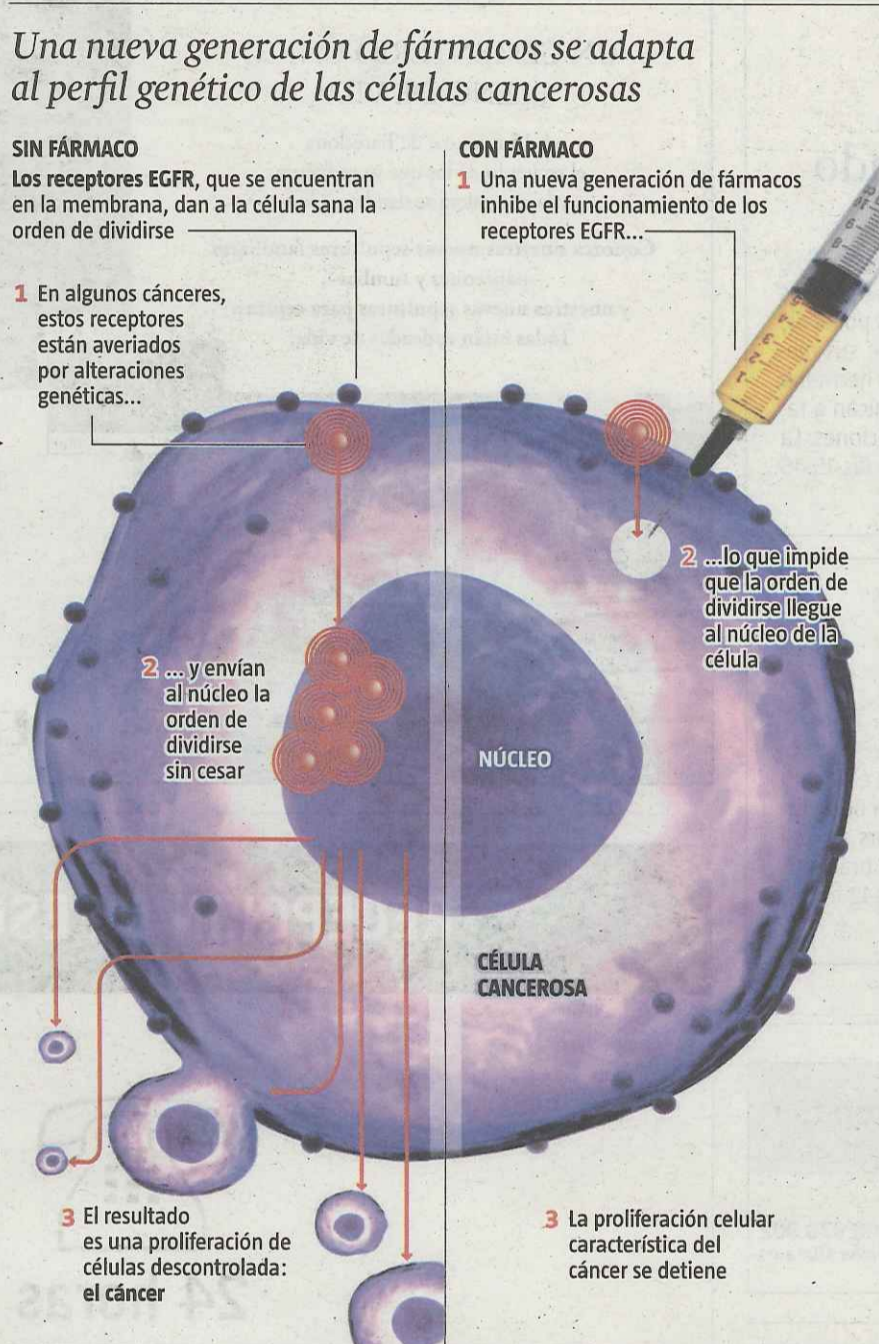
3 El resultado es una proliferación de células descontrolada: el cáncer

CON FÁRMACO

1 Una nueva generación de fármacos inhibe el funcionamiento de los receptores EGFR...

2 ...lo que impide que la orden de dividirse llegue al núcleo de la célula

3 La proliferación celular característica del cáncer se detiene



Alan Jürgens, Raúl Camañas / LA VANGUARDIA

Menos casos en hombres y más en mujeres

■ La mortalidad por cáncer de pulmón en España se redujo un 10,1% anual entre el 2000 y el 2005. La reducción del impacto del cáncer de pulmón se atribuye al descenso progresivo del tabaquismo entre la población masculina en las últimas décadas. Pero, paralelamente, se ha dado una subida de casos entre las mujeres debido a que un número creciente de estas empezó a fumar a partir de los últimos años del franquismo. Dado que gran parte de los daños del tabaco sobre los pulmones se manifiestan a largo plazo, los casos que se diagnostican hoy corresponden en su mayoría a mujeres que se iniciaron en el tabaco en los 70 y 80.

ciación de la industria farmacéutica, se ha basado en 2.015 pacientes reclutados entre abril del 2005 y noviembre del 2008 en 129 hospitales que forman parte de la red del Grupo Español de Cáncer de Pulmón. De ellos, 350 tenían mutaciones en el gen EGFR. Y de estos 350, el 90% se beneficiaron del tratamiento con erlotinib. Estos resultados coinciden con los de otro gran estudio realizado en distintos países asiáticos que también se publicará en *The New England Journal of Medicine*.

“Nos encontramos ante un cambio de paradigma en la forma de abordar el cáncer de pulmón”, valora Rosell. “Disponemos de fármacos nuevos que atacan de manera selectiva unos tipos de tumor y tenemos que ir hacia tratamientos más personalizados, diseñados en función de las características concretas del cáncer de cada paciente”. Esta evolución hacia tratamientos más personalizados ya se ha realizado con éxito en otros tipos de cáncer, como el de mama, y es “uno de los aspectos en los que tenemos margen para mejorar en el cáncer de pulmón”, destaca Rosell.●

Susana Quadrado



Eso sí que no

Tener la gripe puede llegar a ser un estado de raro privilegio. La gripe estacional, la común, la que ya conocemos. Una cosa es estar enfermo y otra muy distinta es estar enfermito en cama con gripe. Ante la aparición de los primeros síntomas, corremos a la tienda de libros y, en la medida de lo posible, nos abandonamos en el sofá durante cuatro o cinco días. Y nos reímos de nosotros mismos cuando, frente al espejo y en pantuflas, nos reconocemos ojerosos, pálidos y con un aspecto lamentable, pero enteritos. Con un cuerpo amansado por la fiebre, la boca seca y un martilleo insoportable en la cabeza, entonces pedimos la luna, y casi casi nos la dan. Nos miman. ¡Vaya si nos miman! Prefiero pensar que la gripe A, de aséptico apellido H1N1, puede ser otro raro privilegio, y dejarme llevar por la ternura, no por la paranoia.

Ante la nueva gripe no podemos ni aterrorizarnos ni tratarla con indiferencia. Hasta donde sabemos y siempre que el virus no mute, es relativamente benigna salvo en los casos con patologías previas, aunque su enorme velocidad de difusión la hace muy atractiva para los epidemiólogos. Tan cierto es que en lo que va de mes ha habido más de 26.000 contagiados en España como que la tasa de incidencia de esta gripe respecto a la común es de aproximadamente la mitad.

El otoño vendrá cargado de esta pandemia. Existe una alta posibilidad de que la vacuna empiece a administrarse tarde, cuando los puñeteros virus ya hayan iniciado su carrera ascendente por las estadísticas de afectados. El sistema sanitario tiene que estar preparado, en alerta, para lo que pueda ocurrir, garanti-

Ante la gripe A no hay que aterrorizarse: es mejor dejarse llevar por la ternura que por la paranoia

zar un servicio de atención domiciliar y telefónico que evite los colapsos ambulatorios y distribuir con rapidez la vacuna. Eso es lo que tenemos que exigir. Condenarnos a la fatalidad como algo inexorable es de locos.

De nuestros políticos cabe esperar algo más que supercherías. Hay todavía muchos interrogantes acerca de la comercialización de la vacuna, su efectos o contraindicaciones, y ni siquiera se han concretado todos los grupos de riesgo, más allá de avanzar posibles colectivos susceptibles de vacunarse. Demasiadas dudas por aclarar para andarse por las ramas: Lanzar una campaña con consejos como lavarse las manos, no estornudarle al vecino en la cara o tirar a la basura el pañuelo de papel lleno de mocos se antoja un gasto público inútil. Por mucho tríptico oficial, si uno no tiene estas costumbres entre su ritual diario, no va a incorporarlas ahora. Es una cuestión de urbanidad, no de salud pública.

Y luego está lo de los besos. Eso sí que no. Seremos un tanto estúpidos si renunciamos a una de las expresiones no verbales más universales y tiernas. El virus ha venido para quedarse hasta abril. Si usted quiere mantener la distancia profiláctica aconsejada, hágalo, que yo seguiré besando a quien se deje.

Rafael Rosell

INVESTIGADOR DEL CÁNCER

● El jefe de servicio del Institut Català d'Oncologia en el hospital Germans Trias i Pujol ha dirigido una investigación que ayudará a mejorar el tratamiento del cáncer del pulmón. El estudio de los genes ha sido la clave del trabajo. **PÁG. 21**



Una mutación causa el 16% de los cánceres de pulmón

Un fármaco logra resultados «espectaculares» en los pacientes con el gen alterado

MANUEL ANSEDE
MADRID

— Hace cuatro años, una mujer de 70 años llegó al hospital de Alicante con un cáncer de pulmón. La quimioterapia no funcionó y los médicos dieron su caso por perdido. Sin embargo, a las tres semanas ya llevaba una vida normal y tres años después seguía viva y en buenas condiciones. El secreto de este prodigio estaba en su ADN. La mujer presentaba una mutación en EGFR, un gen localizado en la superficie de las células que, al activarse, puede provocar una división incontrolada que desemboque en un cáncer. La mutación es peligrosa, pero es un blanco fácil para fármacos como el erlotinib, que amordazan al gen mutado de manera “milagrosa”, según los especialistas.

Un equipo de investigación formado por 266 oncólogos españoles presenta hoy el primer estudio europeo a gran escala sobre el impacto de esta mutación en el tratamiento del cáncer de pulmón. Según estos científicos, reunidos en el Grupo Español de Cáncer de Pulmón, el 16% de los 2.100 pacientes analizados presentaba esta alteración. Y el efecto del fármaco erlotinib fue, en muchos casos, “espectacular”, según el jefe de laboratorio del servicio de oncología médica del hospital Germans Trias i Pujol de Badalona, Miquel Tarón. Los enfermos con el gen EGFR mutado tratados con esta droga tuvieron una supervivencia media de entre 14 y 27 meses, casi un año más que los que recibieron quimioterapia tradicional.

Para Tarón, este es “el primer salto cualitativo” que se da hacia la personalización del tratamiento de los diferentes tipos de cáncer de pulmón,



Cada año se detectan en España 20.000 nuevos casos de cáncer de pulmón. JUPITER

Los enfermos tratados con erlotinib vivieron casi un año más

«Hemos estado dando palos de ciego», se lamenta un oncólogo

una enfermedad de la que se diagnostican unos 20.000 nuevos casos cada año en España, con un grado de curación muy bajo. “Hasta ahora hemos tratado igual todos los cánceres de pulmón, con quimioterapia, y esto no puede ser. Hemos estado dando palos de ciego”, se lamenta.

El éxito de los fármacos que inhiben el gen EGFR ha abierto una prometedora vía hacia la curación de estos tumores. Aproximadamente el 40% de los pacientes con cánceres pulmonares presenta algún tipo de mutación genética, ya sea en EGFR o en otros genes, como K-ras y BRAF. El equipo de Tarón está trabajando junto

con otros hospitales españoles en la búsqueda de fármacos que silencien estas teclas. “Si vamos encontrando los inhibidores de estos genes podemos llegar a tratar con éxito el 50% de los cánceres de pulmón. Incluso llegar al 99%, ¿por qué no?”, explica esperanzado.

El presidente del Grupo Español de Cáncer de Pulmón, Rafael Rosell, también es optimista. A su juicio, el nuevo estudio, que se publica hoy en *The New England Journal of Medicine*, demuestra que “los pacientes con mutaciones genéticas pueden beneficiarse de un tratamiento temprano e individualizado”. •

Científicos españoles definen un nuevo subtipo de cáncer de pulmón

- Una mutación en el gen EGFR determina la respuesta a un fármaco ya disponible
- Los pacientes con esta alteración logran respuestas tres veces superiores a lo habitual
- El gen está mutado más frecuentemente en mujeres, asiáticos y no fumadores

Actualizado jueves 20/08/2009 02:18 (CET)

MARÍA VALERIO

MADRID.- Una de las principales revistas de medicina, 'The New England Journal of Medicine' (NEJM), trae esta semana dos noticias para los españoles; una buena y otra mala. La buena es que un grupo de oncólogos patrios dedicados casi en exclusiva al cáncer de pulmón ha confirmado que un análisis genético permite elegir a los pacientes candidatos a un tipo de tratamiento. La mala nueva es que el test no está disponible en todos los hospitales españoles.

La publicación de esta semana, firmada por los principales miembros del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP), [encabezados por Rafael Rosell](#), despeja cualquier duda que aún pudiese quedar en las consultas de oncología sobre la relación entre una mutación (en el gen EGFR) y la respuesta de estos pacientes a **un fármaco ya disponible en las farmacias de los hospitales**, erlotinib (comercializado como Tarceva por su fabricante, Roche).

La pega es que, hoy por hoy, no todos los hospitales españoles disponen de los medios ni el personal necesario para analizar de rutina la mutación en EGFR y decidir el mejor tratamiento para sus pacientes con cáncer de pulmón (una enfermedad de la que **se diagnostican unos 18.800 nuevos casos al año**). Ese análisis se viene realizando desde 2005, gratuita y altruistamente, en los laboratorios del Instituto Catalán de Oncología (ICO), donde se analizan las mutaciones de pacientes de toda España remitidos por sus oncólogos. Los resultados suelen estar listos en una media de siete días.

Gracias a esa colaboración entre especialistas de toda España, dispuestos a remitir las muestras de sus pacientes a otro centro, ha sido posible reunir los datos de 2.105 tumores de pulmón de células no pequeñas diagnosticados en 129 centros de todo el país entre 2005 y 2008. De ellos, como explica el doctor Miquel Tarón, jefe de Laboratorio en el servicio de Oncología Médica del ICO, 350 (un 16,6%) tenían una mutación en el receptor del factor del crecimiento epidermoide (EGFR). Esta circunstancia **hace que la célula sea especialmente sensible a la acción de fármacos** inhibidores de la tirosinquinasa, como es el caso de erlotinib o gefitinib (Iressa), que atacan la misma diana. La alteración es más frecuente en mujeres, no fumadores, quienes padecen un adenocarcinoma (un subtipo de cáncer pulmonar) o la población asiática.

Un año más de supervivencia que con 'quimio'

La mutación es más frecuente en las mujeres, los no fumadores y los asiáticos

Como ya se había apuntado en trabajos anteriores, la investigación española confirma que quienes portaban la mutación respondieron al medicamento muy por encima de lo que se hubiese esperado con la quimioterapia estándar. De hecho, el

grupo tratado (217 pacientes) tardó una media de 14 meses en experimentar una recaída, cuando esta cifra no supera los cinco meses en un paciente con cáncer de pulmón avanzado después de recibir el tratamiento estándar. "Su supervivencia media global rondó los 27 meses, es decir, casi tres veces más que los 10 u 11 meses de media que podemos esperar en esta enfermedad", señala el investigador catalán.

"Este trabajo contribuye a definir con claridad un subgrupo diferente de cáncer de pulmón, una enfermedad específica, con un mecanismo de acción diferente y una alternativa de tratamiento que ofrece respuestas inhabituales para este tumor", resume por su parte el doctor Bertomeu Massuti, jefe de la Sección de Oncología Médica del Hospital General de Alicante. Y aunque se ha visto que la mutación es más frecuente en **mujeres, no fumadores o asiáticos**, aclara, no vale con asumir que por sus características clínicas van a responder al fármaco anti-EGFR, "sino que es necesario hacer el análisis de la mutación. Porque una mujer asiática, con adenocarcinoma, pero que no tenga mutado EGFR, no va a responder al fármaco".

¿Están los hospitales españoles preparados para asumir las conclusiones de esta investigación? "Ésa es la pregunta del millón", reconoce el doctor Tarón, "el Ministerio de Sanidad, los hospitales, tendrán que tomar nota y ponerse las pilas". Desde el ICO, donde hoy por hoy se realiza el análisis, el jefe del laboratorio sospecha que hay dos posibles opciones: "Buscar centros de referencia a nivel nacional, o potenciar en los hospitales los kits diagnósticos y el personal necesario para analizar EGFR y otras mutaciones que también determinan la respuesta a los tratamientos [como Kras para cetuximab en cáncer de colon]".

Aunque es difícil hacer un cálculo exacto en este terreno, analizar si una muestra de tejido de un paciente tiene mutaciones en EGFR puede costar **entre 300 y 600 euros**, según el número de análisis, la automatización de las pruebas o la preparación del personal del laboratorio.

Los especialistas apuestan por crear centros de referencia para hacer este análisis en el futuro

"Un sistema público como el nuestro debería centralizarlo, porque no tiene mucho sentido que un hospital que ve dos mutaciones a la semana tenga toda la técnica", añade por su parte el doctor Massuti, cuyo servicio también remite rutinariamente sus muestras a Badalona. "El estudio demuestra que esto es factible y España es el país que mejor lo ha hecho, y de manera más amplia. Estas conclusiones son un argumento más para convencer a los oncólogos que aún puedan ser reticentes a hacer la determinación de la mutación".

El español no es el único trabajo alrededor de EGFR que ve la luz. Coincidiendo con su publicación, otro equipo de investigadores japoneses ha demostrado que otro antitumoral, Iressa (que también es un inhibidor de la tirosinquinasa), puede tener su hueco en un subgrupo de pacientes con la misma mutación. De hecho, todo indica que después de su precipitada retirada por culpa de los efectos secundarios que se descubrieron con su uso, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) podría reconsiderar la aprobación de Iressa para tratar a pacientes con cáncer de pulmón con mutación en EGFR.

Como concluye Tarón, ambos trabajos **deben suponer a partir de ahora un cambio en la práctica clínica**, de manera que todos los pacientes con cáncer de pulmón sean analizados antes de decidir su tratamiento. "Y aunque es posible que se encuentren con algún oncólogo aún reacio, en España somos pioneros en esta materia".