

UN MARCADOR PERMITE IDENTIFICAR A AQUELLOS PACIENTES QUE NO SE BENEFICIARÁN DEL TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS

- Un ensayo clínico fase II demuestra la eficacia del PET-misonidazol para identificar a los pacientes en los que los antiangiogénicos no tienen efecto
- Estos resultados suponen un avance hacia la personalización de la terapia con estos fármacos

Madrid, 19 de septiembre, 2016. Muchos pacientes oncológicos reciben como parte de su tratamiento fármacos antiangiogénicos. Sin embargo, la respuesta a estos agentes varía, siendo muy eficaz en algunos casos y, en otros, incluso perjudicial. Por eso es importante identificar lo antes posible en qué situación se encuentra cada paciente. Un ensayo clínico aleatorizado fase II promovido por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) en colaboración con el Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama y 16 hospitales españoles ha demostrado la eficacia de un marcador a la hora de identificar a aquellas personas en las que el uso de estos fármacos es inútil.

Los resultados del estudio, el primer ensayo aleatorizado prospectivo promovido por el CNIO, aparecen en la revista *Clinical Cancer Research* y confirman que el 18F-fluoromisonidazol puede detectar en los primeros compases del tratamiento a aquellos pacientes que no se van a beneficiar del uso de nintedanib –un antiangiogénico de la familia de los TKIs-.

“Llevamos años con esta línea de trabajo en antiangiogénesis”, señala el autor principal del trabajo, Miguel Quintela-Fandino, jefe de la Unidad de Investigación Clínica de Cáncer de Mama del CNIO. “Hay dos problemas

principales: saber de antemano en quien va a funcionar y en quien no; y cuáles son los mecanismos de resistencia”.

La cuestión de fondo es que los antiangiogénicos pueden provocar dos reacciones en el tejido tumoral: normalizar la hipoxia característica de los tumores (es el efecto deseado) o aumentarla. Esta respuesta dual fue demostrada por el equipo de Quintela-Fandino el pasado año. Entonces, mostraron también que medir con PET la presencia de 18F-fluoromisonidazol en los tejidos era un marcador preciso para detectar cuando se producía una situación o la otra.

El objetivo ahora era comprobar que esto que habían observado en ratones ocurría también en pacientes. Para ello se puso en marcha este ensayo, que en su fase II ha incorporado a 130 pacientes con cáncer mama.

Las participantes se dividieron en dos grupos. El primero se sometió a un PET previo a dos semanas de tratamiento con nintedanib, seguidas de otro PET y 12 semanas de quimioterapia y este antiangiogénico. El segundo pasó por un PET y 12 semanas de quimioterapia.

La cuestión era determinar si utilizando el PET era posible monitorizar la hipoxia de los tejidos tumorales antes y después de tratarlos con antiangiogénicos y, así, saber de forma temprana cómo están actuando para decidir si continuar o no con el régimen farmacológico.

Los resultados indican que sí. Aquellas pacientes en las que el biomarcador indicaba que el tejido tumoral permanecía hipóxico tras las dos primeras semanas de tratamiento no se beneficiaron a la larga del uso de nintedanib. Por tanto, esta prueba temprana serviría para personalizar el uso de estos fármacos.

“Usando este marcador, vemos que hay cerca de un 25% de pacientes en los que los TKIs no van a funcionar y, por tanto, no está indicado administrárselos”, señala Quintela-Fandino.

““La eficacia de los fármacos nunca es del 100%””, continúa Quintela-Fandino. ““Por tanto, dado el elevado precio de fármacos de este tipo y que no están exentos de toxicidad, es muy importante cesar la administración de los mismos cuando sabemos que no van a actuar. Hasta

ahora, sólo sabíamos del fallo de un fármaco de este tipo cuando se producía la progresión de la enfermedad””.

Desde el punto de vista preclínico, el grupo de Quintela ha ~~caracterizado~~ descrito ya los mecanismos diferenciales de resistencia a antiangiogénicos tanto cuando estos producen una respuesta hipóxica como cuando la normalizan, publicados ~~en otros manuscritos~~ recientemente. Ambos mecanismos son radicalmente diferentes pero reversibles con distintos compuestos.

En la actualidad, se están realizando estudios piloto de tolerancia y eficacia de las combinaciones de fármacos antiangiogénicos con inhibidores mitocondriales o moduladores de la respuesta inmune, encargados de revertir las distintas respuestas adaptativas del tumor al tratamiento con antiangiogénicos. “”Cuando estos ensayos terminen, se lanzará un ensayo clínico en el que se podrá personalizar por fin la terapia antiangiogénica, monitorizando con PET-misonidazol el tipo de respuesta que cada paciente experimenta y añadiendo los fármacos individualizados en cada caso para inducir una sinergia terapéutica””, concluye Quintela. ~~concluye Quintela.~~

Esta investigación ha sido financiada con fondos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), AVON España y Boehringer-Ingelheim.

Sobre el CNIO

El CNIO fue creado en 1998 por el Instituto de Salud Carlos III y tiene como principal misión desarrollar una investigación de excelencia y ofrecer tecnología innovadora en el ámbito de la oncología. En el último informe de Nature Index, ranking que monitoriza la investigación de excelencia desarrollada en más de 8.000 centros de todo el mundo, el CNIO se encuentra en segunda posición como centro de investigación del cáncer en Europa, solo por detrás del Instituto del Cáncer de Holanda (NKI). En línea con estos indicadores, el Gobierno reconoció en 2011 y en 2015 los recursos científicos y humanos del CNIO con el distintivo de excelencia Severo Ochoa.

María Blasco dirige el CNIO desde junio de 2011. Desde su creación, el CNIO ha establecido varias colaboraciones con empresas nacionales e internacionales. Además, en los últimos años el CNIO ha puesto en marcha dos empresas tipo spin-off: Life Length, una compañía que comercializa tecnología relacionada con la longitud de los telómeros como método novedoso para la predicción de enfermedades, y BiOncoTech, que desarrolla un nuevo tratamiento para combatir el melanoma agresivo.

Para más información: www.cnio.es

Sobre el Grupo GEICAM de Investigación en Cáncer de Mama

GEICAM es el grupo líder en investigación en cáncer de mama en España, y cuenta en la actualidad con un reconocido prestigio a nivel internacional. Actualmente está constituido por más de 800 expertos, que trabajan en 184 hospitales de toda España. Entre sus principales objetivos está promover la investigación, clínica, epidemiológica y traslacional, la formación médica continuada, y la divulgación para facilitar la información a las afectadas acerca de los tratamientos y sus efectos secundarios, y así promover su participación en ensayos clínicos. Desde su constitución en 1995 hasta el momento GEICAM ha realizado más de un centenar de estudios en los que han participado más de 46.000 mujeres.

Para más información: www.geicam.org