



¿Cómo nos afecta el creciente conocimiento genómico?

Genómica del cáncer, biopsias líquidas y medicina personalizada: El impacto en los seguros de vida

Introducción

Desde la finalización de la decodificación completa del genoma humano en 2003¹, se ha producido un crecimiento exponencial del interés y la concienciación sobre los avances genéticos en el sector de los seguros de vida. En particular, la "genómica del cáncer" – el estudio de la totalidad de la secuencia del ADN y las diferencias de la expresión de los genes entre células tumorales y células normales del huésped² – está dando un vuelco a nuestra filosofía del riesgo.

Al "mirar bajo el capó" de un tumor, los médicos -y, a su vez, las aseguradoras- pueden comprender mejor cuál es el problema y por qué un tejido que antes era normal se ha vuelto canceroso. Entender lo más profundo de la mecánica del tumor de un paciente en particular permite a los biocientíficos desarrollar el tratamiento más adecuado y personalizado. El efecto de estas terapias dirigidas puede compararse con el de "apagar el motor del tumor para siempre", lo que conduce a su destrucción definitiva al exponerlo al sistema inmunitario de la persona. Como resultado, los pacientes podrían sobrevivir más tiempo y sufrir potencialmente menos efectos adversos, ya que la evidencia contemporánea apoya su uso sobre los antiguos regímenes de quimioterapia.

Entonces, ¿cómo nos afecta este creciente conocimiento genómico? ¿Qué efecto podría tener en la antiselección?

¿Qué respuesta de aseguramiento se necesitaría con una nueva comprensión de las anomalías genéticas? Además, ¿deberían nuestros "tanquespensadores" desarrollar productos más inteligentes y adecuados en el espacio del cáncer? Este artículo ofrece una visión general de la clasificación del cáncer, las nuevas pruebas y los fármacos dirigidos que están influyendo en la forma de abordar los cánceres, tanto por parte de los médicos como de las aseguradoras.

Clasificación del cáncer

Los cánceres se clasifican convencionalmente según el tipo de tejido histológico y se estadifican mediante diversos sistemas de estadificación, el más común de los cuales es el sistema de estadificación TNM, que se viene utilizando desde su desarrollo a finales de la década de 1940.³

Sin embargo, con la capacidad de analizar los cánceres a nivel genético cambiamos el paradigma en la forma de clasificarlos. Uno de los métodos es el perfil de expresión génica.

La secuenciación genómica es un método de laboratorio utilizado para determinar la composición genética completa de un tipo de célula y puede utilizarse para detectar cualquier cambio en el ADN del tejido normal que haya desencadenado el desarrollo de una enfermedad como un tumor.⁴

¹ National Human Genome Research Institute; The Human Genome Project; retrieved on 22/06/2022

² Nature Portfolio; Cancer Genomics; retrieved on 22/06/2022

³ Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ. 2006;174(2):155-156.

⁴ National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Genomic Sequencing; retrieved on 22/06/2022

El perfil de expresión génica (molecular) es un método de laboratorio que identifica los genes necesarios para fabricar las proteínas que son determinantes para enfermedades como el comportamiento tumoral.⁵

Los perfiles de expresión génica permiten incorporar la "medicina de precisión" a la atención al paciente. La capacidad de analizar determinados genes permite desarrollar fármacos muy específicos dirigidos a los mecanismos defectuosos del tumor. Por muy "sencillo" que parezca, es más complejo, ya que hay múltiples fallos presentes simultáneamente, y la acción terapéutica sobre una vía dirigida a menudo conduce a la regulación al alza de otra vía sinérgica. Esto explica en parte la base de la resistencia al tratamiento que se produce después de un periodo inicial de respuesta al tratamiento con éxito.

Si nos fijamos en el cáncer de mama, siempre hemos clasificado a grandes rasgos estos tumores como carcinomas ductales o lobulares con características de alto o bajo grado, basándonos en los hallazgos histopatológicos. El uso de perfiles de expresión génica ha permitido mejorar la clasificación de los cánceres de mama, es decir, el subtipo Luminal A, Luminal B, HER2/NEU o "triple negativo", que representa la ausencia de estos tres marcadores de superficie.⁶ Esta clasificación puede utilizarse para dirigir el tratamiento y estimar el pronóstico con mayor precisión.

El subtipo "luminal A", por ejemplo, es más frecuente en mujeres mayores de 50 años y con tumores de menos de 2 cm, mientras que el subtipo "triple negativo" es más frecuente en mujeres menores de 50 años y con tumores de entre 2 y 5 cm.⁷ En consecuencia, existe una relación entre el subtipo de expresión génica, el tratamiento administrado y el pronóstico general.

Los paneles de perfiles de expresión génica basados en el tumor pueden ser valiosos para predecir los resultados clínicos y guiar el tratamiento.⁸ Utilizando perfiles genéticos específicos, las puntuaciones de recurrencia pueden utilizarse para identificar a las mujeres con cáncer de mama en fase inicial (ganglios negativos, receptores hormonales positivos) que podrían beneficiarse de la adición de quimioterapia al tamoxifeno.⁹ Del mismo modo, las puntuaciones pueden ayudar a predecir el riesgo de

metástasis distante a diez años en pacientes con cáncer de mama sin ganglios, lo que permite orientar mejor a las pacientes que podrían beneficiarse de la quimioterapia sistémica.¹⁰ Estas pruebas genéticas moleculares, aunque siguen teniendo un precio considerablemente elevado, se han convertido en la columna vertebral de las "terapias personalizadas".

Biopsias líquidas

La idea de diagnosticar un cáncer en la fase más temprana posible parece lógica, pero sigue siendo un reto en el ámbito clínico. ¿Cómo podemos diseñar una prueba de cribado que pueda detectar todos los cánceres con altas sensibilidades y especificidades, que sea asequible, accesible, segura, fácil de evaluar y que pueda realizarse regularmente en los individuos a lo largo de su vida? Satisfacer todos estos requisitos es un enorme reto.

El estudio de biopsia líquida es una de esas pruebas y puede detectar cualquiera de los siguientes elementos:

- Células, tanto sanguíneas como tumorales circulantes (CTCs)
- ADN libre circulante (cfDNA) - tanto el ADN tumoral circulante (ctDNA) como el ADN del tejido huésped de tipo salvaje
- Vesículas extracelulares
- Proteínas extracelulares

El apelativo de "biopsia" implica que debe dar resultados comparables a los de una biopsia de tejido sólido si se quiere confiar en ella. Las biopsias líquidas detectan mutaciones específicas en el cfDNA y, aunque se comercializaron por primera vez en el año 2000, la detección del cfDNA es posible desde 1994. En junio de 2016, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la primera biopsia líquida que se utiliza como prueba diagnóstica complementaria de cfDNA para detectar el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el ADN obtenido de plasma o tejido tumoral en pacientes con cáncer de pulmón.¹¹ Los pacientes con el gen EGFR son candidatos al tratamiento con nuevos inhibidores de la tirosina quinasa que prolongan la supervivencia. Desde entonces, se han aprobado otras pruebas diagnósticas complementarias. En la Tabla 1 se puede ver una

⁵ National Cancer Institute; NCI Dictionaries, Gene Expression Profile retrieved on 22/06/2022

⁶ Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2019; 49:44-48.

⁷ Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. *Oncotarget*. 2019; 10(46):4786-4801

⁸ Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. *Adv Surg*. 2008; 42:249-260.

⁹ Breastcancer.org; Oncotype DX Tests; retrieved on 22/06/2022

¹⁰ Breastcancer.org; MammaPrint Test; retrieved on 22/06/2022

¹¹ LabCE; The History of Liquid Biopsy Assays; retrieved on 22/06/2022

comparación entre las biopsias de tejido y las biopsias líquidas.¹²

Tabla 1

Biopsia de tejido	Biopsia líquida
<ul style="list-style-type: none"> • No se puede utilizar antes de la formación del tumor • Evalúa el sitio focal del tumor • Se utiliza para el diagnóstico inicial • Orienta la selección del tratamiento • Orienta la evaluación del pronóstico 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejor para la heterogeneidad • Evalúa los tumores focales y metastásicos • Fotografía en "tiempo real" del cuadro clínico; puede cambiar con el tiempo • Se utiliza para evaluar la enfermedad residual • Se utiliza para determinar el riesgo de recaída • Menos invasiva

La aplicación clínica de las biopsias líquidas es triple. En la actualidad, sirven para detectar la presencia de recidivas tumorales, evaluar el riesgo de recaída de un individuo e identificar los objetivos del tratamiento (y controlar sus efectos). En última instancia, se espera utilizarlas para la detección precoz del cáncer.

NGS (secuenciación de próxima generación): tecnología de secuenciación que ofrece un rendimiento ultra alto para determinar una porción de la secuencia de nucleótidos del genoma de un individuo, con capacidad para procesar múltiples secuencias de ADN en paralelo.¹³

PCR (reacción en cadena de la polimerasa): técnica utilizada para "amplificar" pequeños segmentos específicos de ADN.¹⁴

La detección de ctADN permite realizar más pruebas de NGS o PCR para identificar diversas aberraciones genéticas, como deleciones o inserciones genéticas, translocaciones, mutaciones puntuales, amplificaciones de genes y epigenética.¹⁵ Estas representan los factores que impulsan el tumor y sus detalles están fuera del ámbito de este artículo.

Una prueba de biopsia líquida en particular, destinada a detectar la presencia de un tumor en fase inicial antes de que se extienda, lleva más de una década en preparación.

Evalúa entre 8 y 16 tipos de cáncer con una gran precisión, y se dice que detecta los cánceres en fase inicial en una media del 70% de los casos.¹⁶ Aunque es poco probable que un análisis de sangre sustituya a los métodos de cribado actuales, su mayor potencial podría residir en la detección precoz de los cánceres de páncreas, ovarios, hígado, estómago y esófago, que suelen presentarse en una fase avanzada.

Un gran ensayo exploratorio prospectivo realizado en 2020 evaluó el valor de utilizar un análisis de sangre inicial para examinar a más de 10.000 mujeres de entre 65 y 75 años sin antecedentes de cáncer. Además de las que se encontraron con cáncer a través del cribado estándar, 26 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer que fue detectado por primera vez por el análisis de sangre. Según los investigadores, "lo único que podemos concluir con seguridad en la actualidad es que un análisis de sangre mínimamente invasivo puede utilizarse de forma segura para detectar varios tipos de cáncer en pacientes que no se sabía que lo tenían".¹⁷

Otra prueba que identifica el cfDNA circulante en sangre y que, mediante la secuenciación de nueva generación, está siendo sometida actualmente a diversos ensayos para determinar su capacidad de detectar varios tipos de cáncer. Los hallazgos preliminares han mostrado una alta especificidad de más del 99%, aunque las tasas de detección de los 12 tipos de cáncer especificados en diversos estadios fueron mucho más bajas.¹⁸

Del mismo modo, una prueba que detecta los patrones de metilación del ADN y que está diseñada para identificar cánceres en individuos asintomáticos, se probó durante un estudio de una década en participantes que utilizaban muestras de plasma y tejidos cada tres años. La prueba mostró una especificidad del 96% para 5 tipos diferentes de cáncer. Resulta significativa la tasa de detección del 95% de los participantes asintomáticos a los que se les diagnosticó uno de los respectivos cánceres en los 4 años siguientes a su inscripción. Aunque no es capaz de localizar el cáncer con exactitud, esta prueba (si se valida) podría convertirse en un paso inicial en el cribado, con la

¹² Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. *Hum Genomics* 13, 34 (2019).

¹³ National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Next-generation Sequencing; retrieved on 22/06/2022

¹⁴ National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; retrieved on 22/06/2022

¹⁵ Heidrich, I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. *International Journal of Cancer*. 2021; 2021; 148(3): 528-545.

¹⁶ Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. *Science*. 2018 Feb 23

¹⁷ Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. *Science*. 2020. 3;369(6499), eabb9601.

¹⁸ Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. *Am J Manag Care*. 2020; 26:S292-S299.

realización de otras pruebas de diagnóstico en caso necesario.¹⁸

Terapia génica

La terapia génica es el tratamiento o la prevención de una enfermedad mediante la corrección del problema genético subyacente.¹⁹ Recientemente, dos terapias génicas dominantes han aparecido en los titulares. Una de las terapias génicas es el tisagenlecleucel, una terapia CAR-T que funciona como una terapia inmunocelular única y se fabrica individualmente para cada paciente. Las células T se extraen mediante un proceso especializado de filtración de la sangre denominado leucaféresis y, a continuación, se rediseñan genéticamente y se programan para reconocer y destruir las células cancerosas antes de devolvérselas al paciente, lo que provoca la muerte de las células tumorales. Este revolucionario tratamiento recibió la aprobación de la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA) en 2018 para tratar eficazmente dos tipos agresivos de cáncer de células sanguíneas:

1. Pacientes pediátricos y adultos jóvenes de hasta 25 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) precursora de células B refractaria a otras terapias y con recaída clínica
2. Pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes en recaída o refractario tras dos o más líneas de tratamiento sistémico

La aprobación de la TGA se basó en dos ensayos clínicos pioneros en los que la terapia proporcionó tasas de respuesta completa y sostenida a pacientes que, de otro modo, tenían escasas posibilidades de remisión.²⁰

Otra terapia génica es el axicabtagene ciloleucel, utilizado para el tratamiento de linfomas de células B grandes o foliculares que han recaído o han mostrado una mala respuesta tras un tratamiento inicial con al menos otros dos tipos de terapias sistémicas.²¹ Esta terapia también mostró resultados de supervivencia asombrosos, incluyendo pacientes que no requirieron ningún otro tratamiento, datos que sugieren que es potencialmente curativa.²²

Conclusión

A medida que avanza el torbellino de la investigación genética, es casi inevitable que los cánceres se diagnostiquen antes. Los consumidores tendrán un mejor acceso a las pruebas comerciales y existe el peligro de que se agraven las desigualdades sanitarias, tanto dentro de los países como entre los países ricos y los pobres. Pero lo más favorable es que se producirá una mejora general de los resultados del cáncer.

Aunque los líderes en sistemas de estadificación del cáncer, como el American Joint Committee on Cancer (AJCC), siguen basándose en el sistema TNM, es probable que la genética molecular modifique la forma de clasificar los cánceres, pudiendo incluso dar lugar a que la genética molecular se superponga a diferentes sistemas de clasificación por órganos. Sin embargo, las aseguradoras están sujetas a diversos requisitos legislativos y reglamentarios, como las suspensiones a pruebas genéticas, y es posible que no puedan utilizar los resultados de las pruebas de panel predictivo o los perfiles moleculares en la fase de suscripción. En los casos en los que se permite, las aseguradoras tendrían que considerar la forma más adecuada de adquirir esta información para poder utilizarla dentro del marco normativo aplicable.

Es probable que un menor número de cánceres satisfagan la definición de enfermedad terminal de 12 meses con el movimiento hacia la medicina personalizada y las terapias farmacológicas dirigidas que están demostrando resultados de supervivencia prolongados. Mientras que las actuales definiciones de cáncer en los productos de Enfermedades Graves siguen dependiendo generalmente de las pruebas histológicas para confirmar el diagnóstico de un determinado cáncer, la disponibilidad comercial de una biopsia líquida podría dar lugar a un comportamiento antiselectivo acompañado de un siniestro temprano. En el lado positivo, podríamos esperar ver resultados más favorables en los supervivientes de cáncer y una reducción de la duración de la discapacidad. Significativamente, parece que las aseguradoras tendrán margen para utilizar los avances genéticos para diseñar productos innovadores que puedan beneficiar al cliente tanto antes de la póliza como durante la misma y en la fase de siniestro.

¹⁹ National Library of Medicine; MedlinePlus; What is gene therapy?; retrieved on 22/06/2022

²⁰ Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; retrieved on 22/06/2022

²¹ Kite Pharma; Yescarta; retrieved on 22/06/2022

²² Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017; 377:2531-2544.

Autora



Monique Esterhuizen
Chief Medical Officer
Tel. +612 9251 6911
monique.esterhuizen@hlra.com.au



Síguenos en **LinkedIn** para estar actualizado con las últimas noticias de Vida y Salud.

hr | equarium

🔗 Descubre qué soluciones de hr | equarium se enfocan en genética.

Referencia

(1) National Human Genome Research Institute; Date of Retrieval 22/06/2022; The Human Genome Project; Retrieved from: <https://www.genome.gov/human-genome-project>

(2) Nature Portfolio; Nature; Date of Retrieval 22/06/2022; Cancer Genomics; Retrieved from: <https://www.nature.com/subjects/cancer-genomics#:~:text=Cancer%20genomics%20is%20the%20study,cells%20and%20normal%20host%20cells>

(3) Brierley J; National Cancer Institute of Canada Committee on Cancer Staging. The evolving TNM cancer staging system: an essential component of cancer care. CMAJ. 2006;174(2):155-156. doi:10.1503/cmaj.045113 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1329448/>)

(4) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Genomic Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/genomic-sequencing>

(5) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Gene Expression Profile; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/gene-expression-profile>

(6) Al-Thoubaity FK. Molecular classification of breast cancer: A retrospective cohort study. Ann Med Surg (Lond). 2019;49:44-48. Published 2019 Dec 6. doi:10.1016/j.amsu.2019.11.021

(7) Hamdan D, Nguyen TT, Leboeuf C, Meles S, Janin A, Bousquet G. Genomics applied to the treatment of breast cancer. Oncotarget. 2019;10(46):4786-4801. Published 2019 Jul 30. doi:10.18632/oncotarget.27102

(8) Bao T, Davidson NE. Gene expression profiling of breast cancer. Adv Surg. 2008;42:249-260. doi:10.1016/j.yasu.2008.03.002 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775529/>

(9) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; Oncotype DX Tests; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/oncotype-dx>

(10) Breastcancer.org; Date of Retrieval 22/06/2022; MammaPrint Test; Retrieved from: <https://www.breastcancer.org/screening-testing/mammaprint-test>

(11) LabCE; Date of Retrieval 22/06/2022; The History of Liquid Biopsy Assays; Retrieved from:

https://www.labce.com/spg1560905_the_history_of_liquid_biopsy_assays.aspx#:~:text=It%20was%20in%201994%20that,the%20CELLSEARCH%2%AE%20CTC%20test

(12) Chen, M., Zhao, H. Next-generation sequencing in liquid biopsy: cancer screening and early detection. Hum Genomics 13, 34 (2019). <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0220-8>

(13) National Cancer Institute; NCI Dictionaries; Date of Retrieval 22/06/2022; Next-generation Sequencing; Retrieved from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/next-generation-sequencing>

(14) National Human Genome Research Institute; Fact Sheets about Genomics; Date of Retrieval 22/06/2022; Polymerase Chain Reaction (PCR) Fact Sheet; Retrieved from: <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets/Polymerase-Chain-Reaction-Fact-Sheet>

(15) Heidrich I et al. Liquid Biopsies: Potential and challenges. International Journal of Cancer. 2021; 148(3): 528-545. <https://doi.org/10.1002/ijc.33217>

(16) Cohen JD, Li L, Wang Y, Thoburn C, et al. Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science. 2018 Feb 23;359(6378):926-930. doi: 10.1126/science.aar3247. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29348365; PMCID: PMC6080308

(17) Lennon, A. M., et al. Feasibility of blood testing combined with PET-CT to screen for cancer and guide intervention. Science. 2020. 3;369(6499), eabb9601. <https://doi.org/10.1126/science.abb9601>

(18) Beer, T.M. Novel Blood-Based Early Cancer Detection: Diagnostics in Development. Am J Manag Care. 2020; 26:S292-S299.

(19) National Library of Medicine; MedlinePlus; Date of Retrieval 22/06/2022; What is Gene Therapy?; Retrieved from: <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/therapy/genetherapy/#:~:text=G ene%20therapy%20is%20a%20medical,of%20using%20drugs%20or%20su rgerly>

(20) Novartis Media Relations (Novartis Pharmaceuticals); PeterMac Callum Cancer Centre; Novartis Media Release; Date of Retrieval 22/06/2022; Kymriah® (tisagenlecleucel), CAR-T therapy from Novartis, receives TGA approval for treating two aggressive blood cancers; Retrieved from: https://www.petermac.org/sites/default/files/media-uploads/Kymriah_TGA_0.pdf

(21) Kite Pharma; Date of Retrieval 22/06/2022; Yescarta; Retrieved from: <https://www.yescarta.com/>

(22) Sattva S, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med. 2017; 377:2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447

La información proporcionada en este documento no constituye en modo alguno asesoramiento legal, contable, fiscal u otro tipo de asesoramiento profesional. Si bien Hannover Rück SE sé ha esforzado por incluir en este documento información que considera segura, completa y actualizada, la compañía no hace ninguna representación o garantía, expresa o implícita, en cuanto a la precisión, integridad o estado actualizado de dicha información. Por lo tanto, en ningún caso Hannover Rück SE y sus compañías afiliadas o directores, funcionarios o empleados serán responsables ante nadie por cualquier decisión o acción tomadas, o por cualquier daño relacionado con la información de este documento.

© Hannover Rück SE. Todos los derechos reservados. Hannover Re es la marca de servicio registrada de Hannover Rück SE.