



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA



Laboratorio de
Quimiosensibilidad
Tumoral LQT

Carta al Oncólogo

Estimado doctor o doctora,

A continuación le presentamos una breve reseña del ensayo de quimiosensibilidad tumoral ATP-TCA y las condiciones clínicas particulares en las que esta podrían convertirse en una herramienta adicional a su práctica clínica:

1. Las guías oncológicas se basan en estudios clínicos generalizados donde un régimen es escogido sobre otros por ofrecer mejoras en la supervivencia de los pacientes a nivel poblacional. Actualmente existen más de 200 drogas aprobadas por FDA para la oncología y cientos de combinaciones posibles. No todas las combinaciones han sido probadas por ensayos clínicos, por lo que las guías oncológicas cubren solo una parte del tratamiento, especialmente cuando las primeras líneas de terapia han fracasado, pero no son claras en situaciones de cáncer avanzado, en especial cuando no hay estudios clínicos disponibles o si se contradicen entre sí.
2. Las pruebas de quimiosensibilidad tumoral *in vitro* se desarrollaron en los 1980s, como un intento inicial de personalizar la terapia contra el cáncer. Se han probado muchas pruebas tanto para tumores sólidos como malignidades hematopoyéticas, con diferentes niveles de predicción de la respuesta clínica para resistencia o sensibilidad.
3. Dentro de estas, la prueba ATP-TCA se desarrolló al inicio de los 1990s por científicos en los Estados Unidos, Reino Unido y Alemania, principalmente por los Drs. Peter Andreotti, Howard Bruckner, Ian Cree, Christian Kurbacher and Christian Sartori. A lo largo de las últimas décadas, la prueba ha sido utilizada en Europa, Estados Unidos y Asia.
4. A diferencia de otros ensayos de quimiosensibilidad anteriores, la tecnología utilizada por el ATP-TCA permite el crecimiento de células tumorales selectivamente pero conserva la contribución de células del microambiente, las cuales se mantienen viables. Al tratarse de un cultivo muy corto de menos de 7 días en presencia de un medio definido (en ausencia de suero), las células tumorales no se diferencian, conservando así muchas de las características del tumor original.
5. Internacionalmente, el ATP-TCA es ahora considerado el ensayo con la tecnología mejor documentada y validada. Este kit está aceptado en Alemania como un IVD (*In vitro diagnostic device*) por CE (análogo europeo de FDA) y es distribuido como tal a 15 países.
6. La prueba ATP-TCA está estandarizada y acreditada por LQRA, cumpliendo con los estándares ISO 9001 e ISO 13485. En nuestro país está inscrita como IVD en el Ministerio de Salud bajo registro sanitario 4101-EMB-16770. El Ministerio de Salud realizó una revisión exhaustiva de la evidencia clínica para otorgar esta aprobación. A la fecha, este es el único ensayo con

capacidad verdadera para una alta predicción de quimiosensibilidad, con un valor predictivo del 93% para la sensibilidad y cercano al 100% para la resistencia. A manera de ejemplo, la prueba de receptor de estrógeno en cáncer de mama tiene una predicción de sensibilidad del 97% pero solo 66% de resistencia.

7. Dado que la FDA considera que el ensayo ATP-TCA es un ensayo multiplexado, de clase III PMA, su aprobación clínica requeriría al menos un estudio randomizado prospectivo para cada droga o combinación de drogas para cada tipo tumoral. Para una prueba de ATP-TCA standard se utilizan 8 drogas o combinaciones, por lo que se requeriría para su aprobación por FDA (y las guías oncológicas) de 8 estudios prospectivos, cada uno equivalente a un ensayo clínico de drogas en fase III, para cada tipo tumoral. Ha existido muy poco interés comercial de farmacéuticas de conducir estudios clínicos personalizados apoyados por pruebas de quimiosensibilidad como el ATP-TCA.
8. Sin embargo, el ATP-TCA ha ganado muchos méritos como prueba temprana de quimiosensibilidad de tumores incluyendo cáncer de mama, ovario, tracto gastrointestinal, cervix y cuerpo uterino, pulmón, melanoma, gliomas, sarcomas y mesoteliomas. Se han publicado más de 200 publicaciones científicas *peer reviewed* basadas en resultados de TCA para distintos tipos de tumores sólidos, incluyendo ensayos clínicos retrospectivos y prospectivos. Por ejemplo, en dos ensayos clínicos prospectivos en cáncer de ovario altamente pretratado, la quimioterapia seleccionada por el ATP-TCA triplicó las tasas de respuesta y duplicó la sobrevida en comparación con los regímenes escogidos tradicionalmente. Estudios recientes también demuestran el gran potencial predictivo de combinar el ensayo ATP-TCA con la detección molecular de genes de resistencia.
9. Los estudios clínicos más relevantes con el ATP-TCA (incluidos en la tabla adjunta) involucran a más de 1000 pacientes, y en todos los casos han demostrado un aumento en la respuesta a la quimioterapia, nunca una disminución, reafirmando así la seguridad y efectividad del uso del ensayo. Cabe resaltar que en dichos ensayos los resultados se obtuvieron en pacientes con tumores avanzados y altamente pretratados, lo cuál conduce a la aparición de resistencia a la quimioterapia. Por lo tanto, se considera que el uso del ensayo va a ser sumamente exitoso como herramienta adicional para apoyar al oncólogo a tomar la decisión de qué régimen utilizar para tumores menos pretratados.
10. Las aplicaciones más frecuentes del ensayo incluyen apoyo para la selección de quimioterapia entre protocolos alternativos equivalentes, cuando no hay guías establecidas, en tumores primarios de origen desconocido y en terapia de rescate en pacientes previamente multitratados.
11. Para el caso particular del cáncer de mama metastásico, la evidencia clínica demuestra a nivel poblacional que las opciones terapéuticas son altamente equivalentes con diferencias marginales favoreciendo a los regímenes con taxanos (Ghersi D, Willson ML, Chan MMK, Simes J, Donoghue E, Wilcken N. Taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD003366.DOI: 10.1002/14651858.CD003366.pub3.). El orden de aplicación de la quimioterapia adyuvante sugerida por las guías sugiere el uso inicial de protocolos con Antraciclina seguido por el uso de Protocolos con Taxanos. En este caso, un ensayo de quimiosensibilidad tumoral puede tener un gran impacto como herramienta adicional para el oncólogo, en definir el orden en que se pueden administrar estos protocolos de manera personalizada, aumentando así las posibilidades de respuesta para cada paciente.

12. Un estudio de Kurbacher en la revista alemana de Senología (*Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und therapie* 2010; 7-A99. DOI: 10.1055/s-0030-1262071) indican consistentemente con ensayos clínicos que solo un número limitado de pacientes se benefician del uso de nuevos y más caros regímenes de quimioterapia. Ellos presentan un modelo que muestra una posible forma positiva más racional y costo-efectiva para el uso de quimioterapia basado en la prueba ATP-TCA para cáncer primario de mama considerando la seguridad de la aplicación de la quimioterapia.
13. La prueba no pretende excluir el uso de los marcadores moleculares utilizados para dirigir el tratamiento contra el cáncer, si no volverse un complemento adicional para las condiciones clínicas que el oncólogo considere convenientes.
14. Dada la naturaleza del ensayo, la prueba sólo se puede realizar en colaboración cercana con el equipo de médicos oncólogos que lleven el caso del paciente. Nuestro laboratorio no atiende solicitudes de pacientes, si no que se les remite a que discutir la posibilidad de la aplicación de la prueba con su oncólogo.

En conclusión, la prueba ATP-TCA pretende ser una herramienta adicional para apoyarlos a ustedes como oncólogos médicos en Costa Rica a decidir ante protocolos de seguridad y eficacia similares. Esto no implica ningún riesgo extra para el paciente con cáncer ya que la decisión está en manos de ustedes los oncólogos y los estudios clínicos muestran evidencia robusta de una probabilidad incrementada de respuesta con el uso del ensayo.

Si requiere de más información, referencias o alguno de los documentos arriba mencionados, estaremos muy anuentes a proveérselo.

Quisiera aprovechar esta oportunidad para invitarle al Simposio en Terapia Personalizada de Cáncer que se efectuará en la Facultad de Microbiología el próximo 3 de agosto, donde podremos discutir cualquiera de estos puntos en conjunto con los inventores de la prueba que nos visitan desde Estados Unidos y nos ilustraran como utilizar la prueba en condiciones óptimas y en combinación con otras metodologías genómicas. Su contribución es muy importante para nosotros para que podamos juntos en este espacio de discusión decidir acerca del futuro de esta herramienta para el país y quizás permitir que Costa Rica se vuelva pionera, como el primer país latinoamericano en personalizar la terapia contra el cáncer.

Saludos cordiales,

Dr. Rodrigo Mora, MQC, PhD

Dr. Steve Quirós, MQC, PhD

Profesores Asociados
Laboratorio de Quimiosensibilidad Tumoral
CIET/Facultad de Microbiología

e-mail: rodrigo.morarodriguez@ucr.ac.cr / steve.quirós@ucr.ac.cr
Website: www.ciet.ucr.ac.cr

Tabla 1. Ensayos clínicos más relevantes del ensayo ATP-TCA

Tipo de tumor	Número de pacientes	Evaluabilidad	Grupo tratado de acuerdo al ensayo	Grupo Control	Referencia
Cáncer ovárico recurrente resistente a platino	180	147 pacientes	94 pacientes (randomizado) Respuesta objetiva: 40.5% Sobrevida libre de progresión: 104 días	84 pacientes (randomizado) Respuesta objetiva: 31.5% Sobrevida libre de progresión: 93 días	(Jan A Cree, Kurbacher, Lamont, & Hindley, 2007)
Cáncer de mama	116	97%	Predicción del 76% de las respuestas	Respuestas variables	(I A Cree et al., 1996)
Cáncer ginecológicos	111	Alrededor de 80%	70 pacientes tratados de acuerdo al ensayo		(C M Kurbacher, Mallmann, Kurbacher, Hübner, & Krebs, 1996)
Melanoma metastásico	82	53/57 pacientes	22 pacientes sensibles Respuesta objetiva: 36.4% Arresto de progresión: 59.1% Sobrevida global: 14.6 meses	31 pacientes resistentes Respuesta objetiva: 16.1% Arresto de progresión: 22.6% Sobrevida global: 7.4 meses	(Ugurel et al., 2006)
Carcinoma hepatocelular	73		21 pacientes Supervivencia libre de enfermedad a 12 meses: 80%	52 pacientes Supervivencia libre de enfermedad a 12 meses: 52%	(G.-H. Chen et al., 2004)
Cáncer de ovario y mama	59		Triplica tasas de respuesta Duplica sobrevida		(Christian M Kurbacher et al., 2003)
Cáncer de ovario recurrente	55	Alrededor de 100%	25 pacientes Respuesta objetiva: 64% Progresión libre de enfermedad: 50 semanas Sobrevida global: 97 semanas	30 pacientes Respuesta objetiva: 37% Progresión libre de enfermedad: 20 semanas Sobrevida global: 69 semanas	(C M Kurbacher et al., 1998)
Carcinoma ovárico recurrente altamente pretratado	46	44 pacientes (97%)	Respuesta global: 59% Sobrevida libre de enfermedad: 6.6 meses Sobrevida global media: 10.4 meses	Respuestas típicas bajas, sobrevida libre de enfermedad menor de 5 meses.	(Sharma et al., 2003)
Carcinoma	43	91%	23 pacientes	20 pacientes	(T. Chen et al.,

hepatocelular			Tasa de progresión libre de enfermedad: 60% Respuesta objetiva: 61% Sobrevida libre de progresión: 31 semanas. Sobrevida global: 79 semanas	Tasa de progresión libre de enfermedad: 13% Respuesta objetiva: 30% Sobrevida libre de progresión: 4.8 semanas Sobrevida global: 27 semanas	(2005)
Melanoma metastático uveal	14		Tratado con treosulfán+gemcitabina de acuerdo a ensayo Respuesta objetiva 28.6% Sobrevida libre de enfermedad 28.5 semanas Sobrevida global 61 semanas	Baja tasa de respuesta	(Pfähler et al., 2003)
Cáncer ovárico recurrente	63		Pacientes identificados como sensibles Sobrevida libre de enfermedad: 187.1 días Sobrevida global: 476.7 días	Pacientes identificados como resistentes Sobrevida libre de enfermedad: 60.3 días Sobrevida global: 237.5 días	(Zhao, Wu, Li, et al., 2010)
Cáncer de ovario estadio FIGO III	93	89%	Pacientes identificados como sensibles: Sobrevida libre de enfermedad: 28.4 meses Sobrevida global: 46.1 meses	Pacientes identificados como resistentes: Sobrevida libre de enfermedad: 12.6 meses Sobrevida global: 17.6 meses	(Konecny et al., 2000)
Total	1028 pacientes		Tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global siempre incrementadas		