



6 preguntas imprescindibles en medicina de precisión

CARLOS CAMPS

Jefe del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Valencia

La medicina de precisión es ya una realidad. Está transformando la investigación clínica y biomédica y la asistencia sanitaria tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico. La medicina de precisión se despunta como una oportunidad extraordinaria para mejorar la salud pública, especialmente en el campo oncológico donde la heterogeneidad tumoral constituye una de las principales barreras a derribar.

El presente artículo tiene como objetivo responder a las principales cuestiones que se generan en torno al abordaje de la medicina de precisión, haciendo hincapié en las ventajas que representa y la vital necesidad de una correcta implantación en nuestro país.

KEY WORDS: medicina de precisión, medicina personalizada, oncología, biomarcadores, ciencias ómicas, secuenciación de nueva generación.

1. ¿QUÉ ES LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN?

Según publicó el *National Research Council* (NRC) de los Estados Unidos en 2011, medicina de precisión es la adaptación del tratamiento médico a las características individuales de cada paciente, lo que no implica la generación de medicamentos o tecnologías médicas únicas para cada uno de ellos, sino la capacidad de clasificarlos en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad a experimentar una determinada enfermedad, en la biología y/o el pronóstico de esta enfermedad, o en su respuesta a un determinado tratamiento. De esta forma, se pueden aplicar intervenciones terapéuticas en aquellos grupos de pacientes que tendrán un beneficio de las mismas, evitando el gasto innecesario y posibles efectos secundarios a aquellos que no lo obtendrán¹.

El concepto y la práctica de la medicina de precisión es un movimiento metódico y sistemático destinado a abordar enfermedades como el cáncer². La oncología de precisión trata de encontrar el tratamiento más preciso y efectivo para cada paciente con cáncer basado en el perfil genético del tumor y del individuo³. Por lo tanto, la oncología de precisión se puede definir como el diagnóstico, pronóstico, prevención y / o tratamiento del cáncer adaptados específicamente a cada paciente en función de su perfil genético⁴. Para ello se utilizan análisis genómicos y otros análisis moleculares aplicados tanto en biopsias tumorales como líquidas. La sensibilidad, rapidez y reducción de costes por muestra hacen que la secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) sea una plataforma muy atractiva en oncología, ya que se puede ser usada como una

herramienta molecular para clasificar tumores de acuerdo a su biología, lo que ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de los mismos y en la búsqueda de nuevos biomarcadores. Poder identificar y atacar las vías de señalización expresadas de manera alterada en el tumor, en lugar de clasificar los tumores únicamente según el origen histológico o anatómico del tejido, es una revolución en la terapéutica del cáncer que ya se está aplicando en algunos tipos tumorales para una mejor clasificación⁵. Todo esto es posible hoy en día gracias a los grandes avances ómicos producidos en estos últimos años, donde la NGS es uno de los más





relevantes, y que junto con la proteómica y metabolómica están permitiendo una mejor caracterización de los pacientes con ayuda de herramientas bioinformáticas para el análisis de grandes cantidades de datos²⁶.

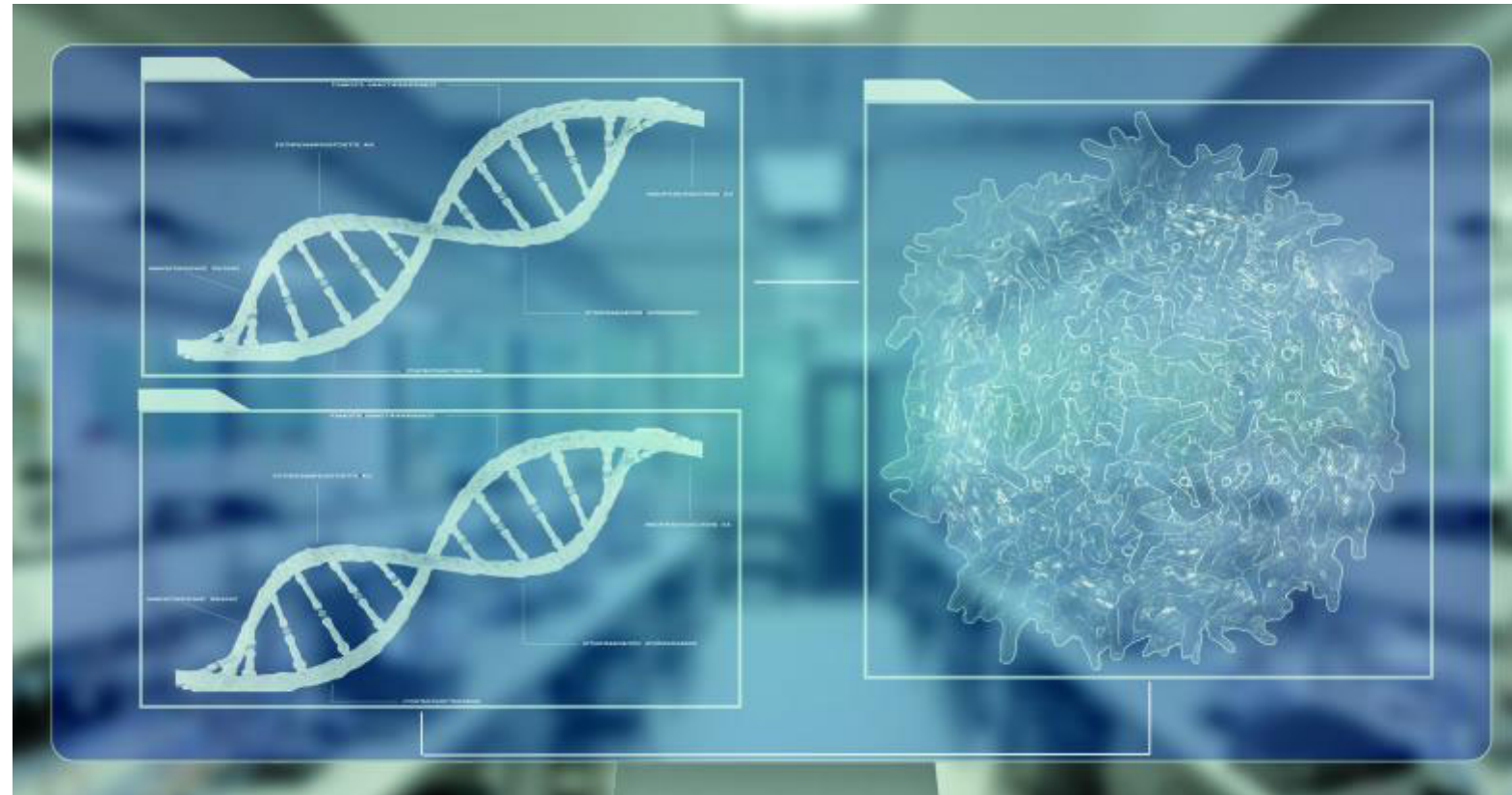
2. ¿POR QUÉ ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN Y NO ONCOLOGÍA PERSONALIZADA?

El concepto de oncología personalizada ha pasado a estar en desuso, ya que el término “personalizada” creaba un poco de confusión a la hora de su entendimiento. Este término se podía malinterpretar llegando a entender que la oncología personalizada diseñaba un tratamiento diferente para cada paciente. Y es que el uso de “precisión” tiene la intención de evitar la implicación de que los medicamentos serían sintetizados personalmente para cada paciente. A su vez, se quiere transmitir un concepto más amplio que incluye adaptar con precisión las terapias a las diferentes enfermedades neoplásicas, a menudo definidas por la genómica⁷.

3. ¿POR QUÉ ES NECESARIA LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN?

El cáncer es una enfermedad común; además está entre las principales causas de muerte a nivel nacional y mundial, y su incidencia aumenta conforme la población envejece. En Europa se registraron 1,75 millones de muertes y 3,45 millones de nuevos casos de cáncer durante el año 2012⁸. En España, se calcula que la mortalidad fue de 102.762 fallecimientos (63.579 casos en varones y 39.183 en mujeres) el número de nuevos casos de cáncer diagnosticados en 2012 fue 215.534, de los cuales 128.550 se dieron en varones y 86.984 en mujeres⁹. También se teme especialmente por sus síntomas y las terapias a menudo tóxicas usadas para tratarlos. Actualmente, gracias a la investigación se han descrito numerosas alteraciones moleculares durante el proceso de formación del cáncer, lo que demuestra que

cada neoplasia tiene su propia firma genómica, con algunas características específicas y otras comunes entre los diferentes tumores. En el 2001, se publicaron datos de un estudio donde se analizaron perfiles moleculares de diferentes tumores primarios, identificándose grupos de genes cuya expresión tipificaba cada tipo tumoral. Esta firma específica de cada tipo tumoral predecía la localización anatómica en el 90% de los casos, demostrando la fiabilidad de predicción del origen del tumor en el contexto de múltiples tipos de neoplasias¹⁰. Estos estudios pueden ser muy útiles en los casos de tumores de origen desconocido, ya que existen diferentes estudios donde mediante análisis genómico del tejido metastásico se ha podido dilucidar el tejido de origen del tumor primario en un porcentaje elevado de casos mejorando



Muchas terapias dirigidas han demostrado tener beneficio clínico sobre las terapias convencionales

así el diagnóstico y el tratamiento en este tipo de pacientes^{11,12}.

Por otra parte, aunque el cáncer es en gran medida una consecuencia del daño genómico acumulado durante la vida, las variaciones genéticas heredadas contribuyen al riesgo de padecer cáncer^{13,14}. Este nuevo entendimiento de los mecanismos oncogénicos ha comenzado a influir en la evaluación de riesgos, categorías diagnósticas y estrategias terapéuticas, con un incremento en el uso de fármacos y anticuerpos diseñados contra moléculas implicadas activamente en el proceso de carcinogénesis¹⁵. La base de la oncología de precisión son precisamente las terapias dirigidas, desarrolladas por primera vez a finales de los años 90, donde el *imatinib*, un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL, supuso un cambio en el paradigma de los tratamientos antineoplásicos^{16,17}. Muchas terapias dirigidas desarrolladas hasta el momento han demostrado tener un beneficio clínico sobre las terapias convencionales aumentando la supervivencia de los pacientes, algunas de ellas con resultados espectaculares¹⁸, como sucede en el caso del cáncer de pulmón, donde el 80% de los pacientes diagnosticados se encuentran en estadios avanzados y la supervivencia tras la quimioterapia a los 5 años era de 1-2%, y actualmente con el uso de las terapias dirigidas en las poblaciones seleccionadas como los adenocarcinomas ha permitido aumentar la supervivencia de los pacientes a 3,5 años, en el caso de la presencia de mutaciones con estas terapias específicas. Además, con la llegada de la inmunoterapia se han conseguido en algunos casos como melanoma o el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) muy buenas tasas de respuestas siendo del 40% y 25%, respectivamente. Además, existen evidencias de que la carga mutacional tumoral (TMB, por sus siglas en inglés) en neoplasias como melanoma y CPNM o la inestabilidad de microsatélites en cáncer colorrectal y otras neoplasias pueden llegar a ser verdaderos predictores de beneficio clínico en este tipo de terapias¹⁹, y como la NGS está permitiendo estos avances en este tipo de estudios con resultados robustos.



4. ¿TIENE UN ABORDAJE ADECUADO LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN?

Con todo lo que hemos visto en el apartado anterior se puede llegar a mejorar la forma en que anticipamos, prevenimos, diagnosticamos y tratamos el cáncer. Sin embargo, para hacerlo realidad se requieren muchos esfuerzos. Para lograr un conocimiento más amplio del cáncer y descubrir herramientas adicionales para el diagnóstico molecular, se necesitan estudiar muchos más genomas del cáncer, para ello se debe analizar un mayor número de tipos tumorales ampliando el número de pacientes de estudio, además de aunar esfuerzos para analizar e interpretar los resultados obtenidos de la secuenciación. De esta manera se ampliarán los datos aportados por el *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), donde se han secuenciado genomas de 33 tipos de cáncer, secuenciando tumores de más de 11.000 pacientes, algunos de ellos con muestra de tejido normal pareada. Todo esto con la finalidad de acelerar la adopción de nuevas terapias, donde se necesitan más ensayos clínicos con diseños novedosos²⁰ y modelos más fiables para las pruebas preclínicas^{21,22,23}.

Sin embargo, se necesita construir una red de conocimiento sobre el cáncer para almacenar los datos moleculares y médicos resultantes en forma digital (lo que hoy conocemos como *big data*) y analizarlos e interpretarlos, de manera exhaustiva, por científicos y trabajadores de la salud.

Además se deben abordar algunos de los obstáculos que ya se han detectado en la implantación de la oncología de precisión de manera integral como son: resistencia inexplicada a los medicamentos, heterogeneidad genómica tanto intra como intertumoral, medios insuficientes para prolongar las respuestas y evitar las progresiones tumorales, conocimiento limitado sobre el uso de combinaciones de drogas y carencia de biomarcadores más eficaces para la selección de pacientes.

Se necesita construir una red de conocimiento sobre el cáncer para almacenar los datos moleculares y médicos resultantes en forma digital y analizarlos e interpretarlos

5. ¿EXISTEN ESTRATEGIAS DE MEDICINA DE PRECISIÓN A NIVEL MUNDIAL?

En los últimos años, varios países están implementando estrategias e iniciativas de medicina de precisión. En este apartado se resumen las conclusiones extraídas de algunas de estas iniciativas implantadas a nivel internacional y europeo²⁴⁻²⁶:

- Varios países vecinos, están implementando estrategias e iniciativas de medicina de precisión, donde muchas cuentan con el compromiso del Gobierno, un presupuesto específico y una financiación adecuada para su incorporación en los sistemas de salud. Por ejemplo Francia y la red que tiene con centros específicos donde se realiza la secuenciación, aunque es un modelo de muy difícil aplicación en España.
- Impulsar la investigación e innovación para generar nuevos avances con aplicabilidad en la práctica clínica habitual.
- Aplicar la medicina de precisión en la práctica clínica se percibe como un nuevo paradigma, que supone un cambio en la asistencia sanitaria, con la introducción y comprensión de un gran volumen de datos obtenidos de la NGS.
- Abordar la aplicación de la medicina de precisión a la, diagnóstico y en la monitorización del tratamiento de la enfermedad.
- Reconocer el valor de la medicina de precisión para garantizar la sostenibilidad de los sistemas sanitarios, así como la implementación de la NGS y la biopsia líquida.
- Generar información sobre resultados en salud, que permita evaluar las iniciativas en condiciones reales, y formar a profesionales sanitarios y a la sociedad. Así como la introducción de biólogos moleculares e inmunólogos a los servicios de oncología.
- A nivel Europeo, diferentes grupos trabajan en la emisión de recomendaciones para armonizar las políticas, introducir estándares de calidad y generalizar las buenas prácticas en relación a las condiciones éticas y el acceso seguro a información compartida.
- Integrar la información clínica de diferentes fuentes (ciencias ómicas, tecnologías de imagen, hábitos de vida y del entorno social, lo que se conoce actualmente como *big data*) así como el desarrollo de historias clínicas interoperables.
- Consolidar a los Centros Nacionales de Computación como herramienta para dar respuesta a las necesidades de almacenamiento, gestión y explotación del elevado volumen de datos generados.
- La necesidad de estudios de co-desarrollo conjunto de fármaco y biomarcador, y el análisis de *big data* para la generación de nuevo conocimiento.



6. ¿CUÁLES SON LAS PERSPECTIVAS FUTURAS DE LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN?

La oncología de precisión como ya hemos visto anteriormente tiene utilidad clínica a día de hoy, pero se prevé que en un futuro sea mucho mayor. Con las rápidas mejoras en la tecnología, ha aumentado la capacidad de analizar más allá de las mutaciones puntuales del ADN llegando a otros componentes moleculares que influyen en el comportamiento del tumor permitiendo detectar dianas para nuevas terapias. Los datos obtenidos mediante estas tecnologías permitirán diseñar nuevos ensayos clínicos, agregar datos moleculares y clínicos, a bases de datos reales, y analizar minuciosamente asociaciones relevantes entre diana y agente. Además de la NGS, los avances en el campo de la biopsia líquida están permitiendo estudiar la biología de tumores que presentan dificultad para obtener muestra de tejido.

Con todo, el oncólogo debe esforzarse por comprender el poder y las limitaciones del panorama actual de pruebas y tratamientos para ayudar a los pacientes a tomar las mejores decisiones.

Por tanto, es una necesidad obtener la máxima información posible en cada paciente con el mínimo consumo de muestra tumoral; ya que los avances que se producen y la introducción de nuevas terapias está creciendo de manera vertiginosa. Los avances tecnológicos, el abaratamiento de los costes de la secuenciación masiva, así como la implementación de la biopsia líquida están resultando de gran relevancia para esta nueva era de la oncología de precisión; donde un mejor manejo de la enfermedad, las disminuciones de las progresiones y el aumento de la supervivencia son los principales objetivos a cumplir. No obstante, se necesitan más análisis genómicos de los diferentes tipos tumorales, para poder desarrollar nuevas dianas terapéuticas más eficaces que lleven a un aumento en la supervivencia de los pacientes oncológicos y un mejor manejo de la enfermedad. ■



Referencias

1. National Research Council. Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease. Washington, DC: National Academies Press, 2011 (<http://www.nap.edu/catalog/13284/toward-precision-medicine-building-a-knowledge-network-for-biomedical-research>).
2. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med*. 2015;372(9):793-5.
3. Seung Ho Shin, Ann M. Bode and Zigang Dong. Precision medicine: the foundation of future cancer therapeutics. *npj Precision Oncology* 1. 2017.
4. Ann M. Bode, Zigang Dong. Precision oncology- the future of personalized cancer medicine? *npj Precision Oncology* 1. 2017.
5. Ashley EA. The precision medicine initiative: a new national effort. *JAMA*. 2015;313(21):2119-20.
6. Kumar-Sinha C, Chinnaiyan AM. Precision oncology in the age of integrative genomics. *Nat Biotechnol*. 2018 Jan 10;36(1):46-60.
7. Morere JF. Oncology in 2012: from personalized medicine to precision medicine. *Targ Oncol*. 2012;7:211-212.
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
9. Las cifras del cáncer en España 2016. www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESP_2016.
10. Su AI, Welsh JB, Sapinoso LM, et al. Molecular classification of human carcinomas by use of gene expression signatures. *Cancer Res*. 2001;61(20):7388-93.
11. J Bridgewater, R van Laar, A Floore et al. Gene expression profiling may improve diagnosis in patients with carcinoma of unknown primary. *British Journal of Cancer*. 2008;98:1425-1430 (22 April 2008)
12. Hainsworth JD, Pillai R, et al. (2011) Molecular Tumor Profiling in the Diagnosis of Patients with Carcinoma of Unknown Primary Site: Retrospective Evaluation of Gene Microarray Assay. *J Mol Biomark Diagn*. 2011;2:106.
13. Webster RD, Ross JL, Arun BK. The changing landscape of hereditary cancer genetic testing. *Cancer*. 2018;124(4):664-666.
14. Soto JL, Blanco I, Díez O, et al. Consensus document on the implementation of next generation sequencing in the genetic diagnosis of hereditary cancer. *Med Clin (Barc)*. 2018 Feb 10.
15. Millner LM, Strotman LN. The Future of Precision Medicine in Oncology. *Clin Lab Med*. 2016;36(3):557-73.
16. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1038-42.
17. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001 Apr 5;344(14):1031-7.
18. de Bono JS, Ashworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature*. 2010;467(7315):543-9.
19. Chan TA, Wolchok JD, Snyder A. genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockage in Melanoma. *N Engl J Med*: 2015; 373(20):1984.
20. Abrams J, Conley B, Mooney M, et al. National Cancer Institute's Precision Medicine Initiatives for the new National Clinical TrialsNetwork. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014:71-6.
21. Krepler C, Xiao M, Sproesser K et al. Personalized Preclinical Trials in BRAF Inhibitor-Resistant Patient-Derived Xenograft Models Identify Second-Line Combination Therapies. *Clin Cancer Res*. 2016 Apr 1;22(7):1592-602.
22. Federico L, Chong Z, Zhang D, et al. A murine preclinical syngeneic transplantation model for breast cancer precision medicine. *Sci Adv*. 2017 Apr 19;3(4):e1600957.
23. Heo EJ, Cho YJ, Cho WC, et al. Patient-Derived Xenograft Models of Epithelial Ovarian Cancer for Preclinical Studies. *Cancer Res Treat*. 2017 Oct;49(4):915-926.
24. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015;126(1):42-9.
25. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018 Mar 2.
26. Birnbaum DJ, Bertucci F, Finetti P, et al. Molecular classification as prognostic factor and guide for treatment decision of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2018 Feb 27.