



**FEDERICO ROJO,**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA  
DE LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (MÉDICO  
ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA, COM  
MADRID, N° COLEGIADO: 280830898)



**JESÚS GARCÍA-FONCILLAS,**  
DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA  
MÉDICA DE LA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (MÉDICO  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA, COM MADRID,  
N° COLEGIADO: 283105320)

## “EN 2024, EL CÁNCER DE PULMÓN ES EL PARADIGMA DE MEDICINA DE PRECISIÓN EN CÁNCER”

LA MEDICINA DE PRECISIÓN TIENE EN EL CÁNCER UNO DE SUS MEJORES EJEMPLOS. EN 2023, POR PRIMERA VEZ, HEMOS SIDO CAPACES DE ELABORAR UN CATÁLOGO DE BIOMARCADORES, INICIATIVA DEL MINISTERIO DE SANIDAD, EN COLABORACIÓN CON LAS CONSEJERÍAS DE LAS CCAA Y REPRESENTANTES DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS, ENMARCADO EN LA ACTUALIZACIÓN DE LA CARTERA DE GENÉTICA Y GENÓMICA. LA MEDICINA DE PRECISIÓN HA CAMBIADO EL ENFOQUE DE LA MEDICINA Y DEL TRATAMIENTO.

Los avances en el conocimiento de la biología de las enfermedades han permitido establecer y comprender sus mecanismos y bases, identificar biomarcadores que ayudan a mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, y a utilizar tratamientos dirigidos, específicos, contra dianas moleculares.

*“La medicina de precisión tiene en el cáncer uno de sus mejores ejemplos, donde disponemos de una cartera de tratamientos dirigidos que exigen la caracterización de las alteraciones moleculares en las células tumorales y del propio paciente”,* señalan **Federico Rojo**, jefe del Departamento de Anatomía Patológica de la Fundación Jiménez Díaz, y **Jesús García-Foncillas**, director del Departamento de Oncología Médica de la Fundación Jiménez Díaz y director de su instituto oncológico, OncoHealth, y catedrático de Oncología de la Universidad Autónoma de Madrid. Estas alteraciones moleculares, a nivel de proteínas, del ADN o del ARN, es lo que conocemos, de forma genérica, como biomarcadores.

Ese conocimiento de alteraciones moleculares en los distintos tumores, y la necesidad clínica del estudio y determinación de los biomarcadores, no deja de crecer. *“Cada año, incorporamos nuevas herramientas terapéuticas dirigidas, que deben acompañarse del estudio de esos biomarcadores”,* informan. Apuntan que, en 2023, por primera vez, hemos sido capaces de elaborar un catálogo de biomarcadores, iniciativa del Ministerio de Sanidad, en colaboración con las Consejerías de las comunidades autónomas y representantes de las sociedades científicas, enmarcado en la actualización de la cartera de genética y genómica. En junio de 2023, se publicó este catálogo, aprobado por el Consejo Interterritorial, que incluye todos los biomarcadores diagnósticos y de decisión de tratamiento en los procesos onco-hematológicos. *“Desde ahora, disponemos de un documento que garantiza el acceso a todos los ciudadanos a la determinación de los biomarcadores necesarios”,* se congratulan. Es ahora responsabilidad de las comunidades autónomas organizar y articular los sistemas sanitarios para llevarlo a cabo.

Añaden que esta medicina de precisión permite considerar el mejor tratamiento para cada paciente, en función de esas características o biomarcadores moleculares. *“Esta decisión de tratamiento abre la puerta a utilizar el fármaco con la mayor probabilidad de eficacia y de beneficio para el paciente, reduciendo la toxicidad asociada, y evitando el uso de tratamientos que no van a resultar útiles”,* aclaran. Confirman que *“esta medicina de precisión ha cambiado el enfoque de la medicina y del tratamiento”.* Y es un cambio que acaba de comenzar: *“Esperamos en el futuro que la disponibilidad de tratamientos dirigidos y la exigencia de estudio de biomarcadores no haga más que crecer. El reto que anticipamos es que la incidencia o frecuencia de estas alteraciones moleculares es cada vez más baja. El esfuerzo diagnóstico de encontrar estas alteraciones, raras en ocasiones, en el concepto de enfermedad de baja frecuencia, es mayor. Y exige también la utilización de herramientas diagnósticas sofisticadas, de alto rendimiento, no siempre implementables en todos los centros, que deberán acercar la determinación de los biomarcadores a la práctica clínica”.*

Este reto se acompaña con la disponibilidad de esos tratamientos dirigidos. Aseveran que hay que disponer de procesos ágiles, transparentes y objetivos de aprobación y financiación de estos fármacos, *“siempre que demuestren ser eficaces en el segmento de la población diana”.*

Recuerdan que todos los procesos oncohematológicos tienen una base molecular. En cualquier tumor es necesario establecer y definir esas alteraciones, que conocemos como biomarcadores, con el fin de diagnosticar y clasificar adecuadamente cada paciente y para considerar el mejor tratamiento. *“Quizá podemos considerar el cáncer de mama como el primer modelo de tumor en medicina de precisión, por la identificación de las primeras alteraciones moleculares o biomarcadores, y donde hemos podido disponer de los primeros fármacos dirigidos”,* reflexionan. Los receptores hormonales y HER2 les acuden a la memoria como las primeras dianas en este tumor. También KIT en los sarcomas del estroma gastrointestinal y en algunos procesos hematológicos es un ejemplo cásico.

*“Pero quizá, en 2024, el cáncer de pulmón es el paradigma de medicina de precisión en cáncer, por la disponibilidad de fármacos dirigidos y por el gran número de biomarcadores a estudiar en estos pacientes, muchos de ellos con frecuencias o incidencias inferiores al 5%, o incluso al 1%”,* puntualizan. En cualquier tumor, matizan, puede existir la necesi-

dad de identificar de biomarcadores para tomar decisiones de tratamiento.

## ¿Qué es un biomarcador?

Un biomarcador es una característica medible, de forma objetiva, en el paciente o en la célula tumoral. En general, los biomarcadores recogen o estudian alteraciones a nivel del ADN (mutaciones o variantes del genoma), o a nivel de expresión de genes o proteínas. *“Ello obliga a estudiar en profundidad a cada paciente, mediante técnicas de alto rendimiento, significando ese esfuerzo diagnóstico extraordinario para cada caso, con el fin de prescribir el mejor tratamiento”,* sostienen. La disponibilidad de fármacos dirigidos, pensando incluso en la propia inmunoterapia, está viviendo un crecimiento exponencial. La mitad de las aprobaciones en los últimos años por las agencias reguladoras se basa, precisamente, en fármacos asociados a biomarcadores.

Así, *“el uso de los biomarcadores permite identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de respuesta a un tratamiento dirigido, reduciendo el uso de fármacos que no vayan a ser eficaces”.* La base conceptual es establecer o definir la condición biológica del paciente y de la célula tumoral para el uso de fármaco. Una mutación en el genoma de las células tumorales puede acumular (o sobreexpresar) una determinada proteína o molécula que puede ser bloqueada por esos tratamientos específicos. Es decir, *“se trata de encontrar la llave (fármaco) adecuada para cada cerradura (biomarcador o mutación) en el tumor que permita apagar o desconectar los procesos biológicos de la célula maligna”.*

Los biomarcadores detectan alteraciones a nivel del ADN del genoma de la célula tumoral (mutaciones, inserciones, deleciones, traslocaciones, amplificaciones de genes), de ARN (sobreexpresión de genes) y de proteínas (pérdida de expresión o sobreexpresión de proteínas). Algunas características genómicas del propio paciente, del huésped, también permiten determinar la condición del paciente y considerar el contexto del mismo para establecer la probabilidad, fundamentalmente de toxicidades a ciertos tratamientos, o de riesgo de desarrollar la enfermedad en el ámbito del riesgo familiar.

Esta heterogeneidad en los biomarca-

dores "obliga a combinar diferentes técnicas para su estudio a nivel clínico, para dar respuesta a todas las necesidades del paciente en la toma de decisiones de tratamiento".

### Suficiente evidencia

Es esencial que los biomarcadores tengan suficiente nivel de evidencia. ¿Cómo asegurar esa evidencia? Rojo y García-Foncillas contestan que el máximo nivel de evidencia se basa en el diseño de estudios prospectivos, regulados (ensayos clínicos), que asocian un biomarcador a la demostración de la actividad de un fármaco dirigido. Obviamente, "este nivel de evidencia es extraordinariamente complejo de objetivar y conseguir, y el número de biomarcadores que lo alcanzan es relativamente reducido". Otros biomarcadores están más relacionados con el ámbito diagnóstico, y no se asocian a un tratamiento concreto. Esta evidencia se evalúa a nivel de grupos de expertos, de comisiones científicas o paneles de expertos, que elaboran guías clínicas o consensos sobre qué incluir y determinar en cada tipo de tumor o de paciente. Es necesario, por tanto, "apoyar estos grupos de trabajo que evalúan y elaboran las guías de recomendación clínica".

Finalmente, la aprobación de fármacos dirigidos ligados a biomarcador, incluyen este criterio, y deben ser de obligada determinación en los pacientes para considerar la prescripción de estos tratamientos. Todos los biomarcadores incluidos en la cartera antes mencionada cumplen estos criterios de evidencia.

Indudablemente, vamos hacia una medicina segura y eficiente que la actual. "La comprensión de la biología de la enfermedad y el estudio de los biomarcadores tiene como objetivo abrir el uso de fármacos dirigidos contra dianas moleculares y en la selección de la población con mayor probabilidad de beneficio", comentan. Esto tiene como consecuencia reducir o minimizar el uso de terapias no activas en los pacientes que no presentan alguna de esas alteraciones, y aumentar la probabilidad de éxito en aquellos pacientes con la alteración, incrementando la eficacia de los tratamientos.

Por la tanto, "la medicina de precisión tiene como objetivo incrementar la eficiencia de la terapia, mejorar el uso de recursos y reducir la toxicidad y complicaciones derivadas de los fármacos". Claramente, "el futuro de la medicina pasa por el prisma de la medicina de precisión, la comprensión de la biología de la enfermedad y de la caracterización molecular de estos biomarcadores, que son la base de la aplicación de la misma".

Posiblemente, "la aplicación de la inteligencia artificial puede mejorar la identificación con mayor precisión de aquellas dianas con mayor efecto en la modulación del comportamiento biológico del cáncer lo cual permitirá alcanzar tratamientos con un mayor rendimiento terapéutico y una menor toxicidad". Asimismo, "la incorporación de la inmunoterapia celular a través de la ingeniería genética sobre las células inmunológicas del propio paciente puede conducir a un modelo más avanzado y personalizado de la inmunoterapia consiguiendo no solo unos resultados más eficaces sino también con más duraderos en el tiempo". +