

Conjunto de guías ESMO para los pacientes

ESMO Medicina personalizada

“¿Qué es la
medicina
personalizada?”

“Le ayudaremos
a entenderla”



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE



Escrito por la Dra. Marina Garassino para ESMO
Revisado por los miembros del Grupo de Estudio
de Medicina Personalizada ESMO:

Profesor Fortunato Ciardiello,
Profesor Andres Cervantes,
Profesor Jean-Yves Douillard,
Profesor Martine Piccart,
Profesor Eric Van Cutsem y
Keith McGregor (PhD)

y por los miembros del
Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer ESMO

Dr. Lorenz Jost, Profesor Raphael Catane,
Sr. Philip Davies, Profesor Francesco De Lorenzo,
Profesor Louis Denis, Sr. Jan Geissler,
Sra. Jola Gore-Booth, Profesora Gabriela Korneck,
Sra. Stella Kyriakides, Sra. Stefania Vallone,
Sra. Anita Waldmann y Sra. Wendy Yared

ESMO Press

Primera edición publicada en 2013 por ESMO Press
© 2013 Sociedad Europea de Oncología Médica

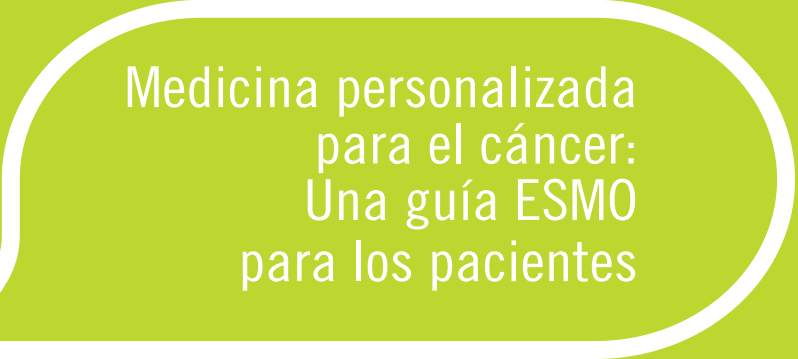
Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reimpresa, reproducida, transmitida ni utilizada de forma alguna en ningún formato electrónico, mecánico o cualquier otro medio, conocido ahora o que se pueda inventar en el futuro, incluyendo fotocopia, microfilm o grabación, ni en ningún sistema de almacenaje o recuperación de información, sin el permiso por escrito del editor o de acuerdo con lo estipulado en la Ley de Copyright, Diseños y Patentes 1988 o bajo los términos de cualquier licencia que permita una copia limitada emitida por el Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, EE. UU. (www.copyright.com/ o en el teléfono 978-750-8400). Los nombres de productos o empresas pueden ser marcas registradas y se utilizan únicamente con fines de identificación y explicación y sin intención de infringirlas.

Este folleto contiene información obtenida de fuentes auténticas y altamente respetadas. El material reimpreso se cita con permiso y se indican las fuentes. Se han hecho esfuerzos razonables por publicar datos e información fiable, pero ni los autores ni el editor pueden asumir la responsabilidad de la validez de todos los materiales ni las consecuencias de su uso.

Aunque se ha intentado por todos los medios garantizar que la información se presenta con precisión en esta publicación, la responsabilidad final recae sobre el médico. No podrá responsabilizarse ni al editor ni al autor de ningún error o de ninguna de las consecuencias derivadas del uso de la información contenida en la presente publicación. Para obtener información detallada sobre la información de prescripción de cualquier producto o procedimiento mencionado en este documento, consulte el prospecto o los materiales didácticos publicados por el fabricante.

Para pedidos, derechos en el extranjero y permisos de reimpresión, sírvase ponerse en contacto con:

ESMO Head Office Via Luigi
Taddei 4
CH-6962 Viganello-Lugano, Suiza
Tel.: +41 (0) 91 973 1900
Correo electrónico: esmo@esmo.org
www.esmo.org



Medicina personalizada
para el cáncer:
Una guía ESMO
para los pacientes

Índice

- 1 Prólogo del Grupo de Estudio de Medicina Personalizada ESMO
- 3 Comentario al prólogo: La ESMO promovió el Día Internacional del Cáncer de 2013 para advertir de que la era de la medicina personalizada para el cáncer aún no ha llegado
- 5 Medicina personalizada para el cáncer: Folleto explicativo
- 7 Medicina personalizada y formación del paciente
- 8 ¿Qué es la medicina personalizada?
- 11 Personalización de los tratamientos oncológicos: la historia
- 14 La nueva era: el descubrimiento del ADN
- 19 Saber cómo personalizar cada tratamiento
- 23 Personalización del tratamiento
- 26 Saber cómo personalizar su enfermedad: tres ejemplos
- 32 ¿Por qué es importante que los pacientes con cáncer conozcan la medicina personalizada?
- 37 Personalización de los hábitos de vida saludables
- 40 Glosario
- 43 Agradecimientos

“ El Grupo de Estudio de Medicina Personalizada de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) ha promovido esta guía para pacientes como parte de las actividades estratégicas de la ESMO para ayudar a los pacientes, a sus familiares y a sus amistades a conocer con más detalle los factores que pueden influir en el método personalizado para prevenir, diagnosticar y tratar el cáncer.

La atención personalizada del cáncer —que implica que los pacientes reciben el mejor tratamiento acorde a sus circunstancias individuales (entre ellas la genética) y las características moleculares de los tumores— es una materia fundamental para la ESMO en 2013. Es más, es un tema fundamental para los oncólogos en general y en todos los aspectos de la medicina. La integración de la investigación y la innovación centrada en la atención personalizada también es uno de los objetivos del programa de financiación científica Horizonte 2020 de la Unión Europea. Por lo tanto, este libro se publica en el momento oportuno para ofrecer información sin sesgos sobre los conocimientos existentes en la actualidad de la medicina personalizada para el cáncer y sobre los logros y los puntos fuertes de los profesionales de la medicina en la lucha contra el cáncer. Agradecemos sinceramente a los representantes de los diferentes grupos europeos de defensa de los pacientes con cáncer y a los miembros del Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer ESMO, quienes compartieron con nosotros sus opiniones y comentarios sobre diferentes temas de la medicina personalizada para el cáncer que se relatan en este libro.

No pretendemos presentar los logros de la medicina personalizada en cada tipo de tumor ni dar más detalles sobre situaciones en las que aún no forma parte de la atención de referencia. Al contrario, en este material se detalla la situación actual de los principios rectores de esta disciplina, ilustrándolos mediante ejemplos de técnicas de medicina personalizada en diversos tipos de tumores. La medicina personalizada es el futuro de la medicina para el cáncer. Para hacerla realidad en un futuro próximo y poder ofrecer mejores tratamientos, es fundamental el papel que desempeñan los pacientes. La ESMO tiene un compromiso con la formación de los pacientes en este método en plena evolución, de modo que puedan conocer sus principios generales y comprender cómo pueden participar en los avances más importantes. Los pacientes bien informados y las decisiones fundamentadas importan.

Este folleto no pretende sustituir las consultas médicas. Los hechos descritos en el manual no pueden tomarse como recomendaciones médicas y, por tanto, si tiene alguna pregunta sobre su enfermedad o el tratamiento que recibe, póngase en contacto con su médico.

Grupo de Estudio de Medicina Personalizada ESMO



Martine Piccart

Presidenta de ESMO



Fortunato Ciardiello

Presidente del Grupo
de Estudio de Medicina
Personalizada ESMO

Comentario al prólogo

La ESMO promovió el Día Internacional del Cáncer de 2013 para advertir de que la era de la medicina personalizada para el cáncer aún no ha llegado

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) promovió el Día Internacional del Cáncer de 2013 con la intención de acabar con el mito de que la medicina personalizada ya es una realidad para todos los tipos de cáncer y para todos los pacientes con cáncer, subrayando la necesidad de una formación más profunda y una colaboración más generalizada entre los investigadores, los oncólogos y los pacientes.

Básicamente, la medicina personalizada para el cáncer consiste en la posibilidad de administrar el tratamiento adecuado basándose en las características de cada tumor y la genética de cada persona empleando tratamientos dirigidos para eliminar células cancerosas con eficacia.

“La medicina personalizada es el sueño de todo oncólogo y la esperanza legítima de todo paciente con cáncer”, manifestó la Profesora Martine Piccart, presidenta de ESMO. “Sin embargo, hoy en día aún no estamos en la era de la oncología personalizada, sino en la era de la oncología estratificada, lo que implica que somos capaces de clasificar los diferentes tipos de cáncer en función de dianas decisivas contra las que esperamos desarrollar fármacos eficaces. Las tecnologías modernas, como la secuenciación profunda del ADN, serán en el futuro técnicas muy potentes que nos permitirán identificar mutaciones tratables*”.

Lo que destaca en estos adelantos es la necesidad de formar a los oncólogos desenmarañando la bibliografía existente y esclareciendo los nuevos avances en la investigación. “Ofrecer formación específica y promover la investigación es la vía más segura para hacer realidad por completo la meta de la medicina personalizada en un futuro próximo”, afirmó la Profesora Piccart. “La ESMO se ha comprometido totalmente a tomar todas las medidas necesarias para estimular estos progresos”.

Un aspecto fundamental es la inmensa cantidad de información generada y que sigue acumulándose. “Los oncólogos necesitan ayuda para poder poner esta información en perspectiva con sus pacientes

*Consulte el glosario para conocer las definiciones de los términos marcados con un asterisco.

y para traducir la ciencia a lo que puede constituir un beneficio clínico real para ellos”, advierte Piccart. Para tal fin, la medicina personalizada se ha convertido en uno de los ejes de las estrategias formativas ESMO. El Profesor Fortunato Ciardiello, Presidente del Grupo de Estudio de Medicina Personalizada ESMO, subraya que la personalización de la atención del cáncer es hoy un tema recurrente en todas las actividades ESMO, que ofrecen una fuente abundante de referencias de la cual los oncólogos pueden obtener tanta información valiosa como sea posible.

Un ejemplo son los congresos ESMO sobre las vías de señalización en el cáncer, una serie de reuniones sobre medicina personalizada que versan sobre la valoración de los tumores a nivel molecular y de las vías de señalización, cuyo propósito consiste en arrojar algo de luz sobre la complejidad de las vías moleculares y ofrecer unas guías prácticas para que los médicos clínicos apliquen estos conocimientos en el tratamiento personalizado de sus pacientes.

La Profesora Piccart recuerda que el antecedente de la medicina personalizada como hoy la conocemos se aplicó por primera vez en el ámbito del cáncer de mama, después de descubrir los cánceres hormonodependientes y del desarrollo posterior de medicamentos dirigidos contra los receptores que expresaban.

Ya en la década de los 90 del siglo pasado se presentó un anticuerpo monoclonal muy eficaz contra el receptor HER2 del cáncer de mama que revolucionó la forma de tratar algunos cánceres de mama. De hecho, funciona solo en mujeres cuyos tumores hiperexpresan la proteína HER2 (un receptor de un factor de crecimiento clave situado en la superficie de la célula cancerosa), aproximadamente en el 25 % de los pacientes con cáncer. Además, pronto se detectó resistencia a este medicamento, por lo que la investigación y el desarrollo resultan cruciales incluso para este cáncer con dianas tan bien definidas.

“Existe una necesidad imperiosa de mejorar el cribado molecular en el cáncer de mama como uno de los métodos para detectar mutaciones conductoras que pueden servir como dianas para nuevas estrategias terapéuticas aplicadas al grupo de los diferentes cánceres de mama”.

Mientras tanto, la investigación en otros ámbitos ha avanzado rápidamente, y de forma mucho más notable en el cáncer de pulmón y el cáncer colorrectal.

“Los oncólogos tienen una obligación doble: difundir la existencia de los actuales logros en los tratamientos dirigidos, su enorme potencial y los requisitos necesarios para su aplicación, y asesorar a sus pacientes para buscar ensayos clínicos en los que puedan definir mejor las características de los tumores que tienen para que puedan acceder a nuevos tratamientos”.

Los propios pacientes pueden desempeñar una función destacada en la aceleración del proceso hacia la consecución de una medicina realmente personalizada. La ESMO tiene planes para ayudar a los pacientes a entender cómo pueden contribuir a alcanzar este objetivo. “Los médicos deben asegurarse de que lo que ofrecen a sus pacientes no es casi lo mejor. Por ejemplo, cuando el tratamiento dependa en gran medida de la valoración de los receptores decisivos del tumor, estas delicadas pruebas deben hacerse en laboratorios que utilicen procedimientos con un estricto control de calidad”, puntualizó Piccart.

“Tenemos que dar una buena formación a los oncólogos y a los pacientes, y es nuestra obligación fomentar la investigación”, puntualiza la Profesora Piccart al resumir la función ESMO, que se erige como una referencia natural para los oncólogos médicos en la progresión hacia la personalización del tratamiento para el cáncer. “Avanzamos progresivamente hacia la oncología personalizada, que constituirá un avance enorme para los oncólogos y también para los pacientes con cáncer; podremos escoger el tratamiento adecuado y evitar tanto el infra- como el sobretreatmento. No obstante, es evidente que nos queda un largo camino por delante para alcanzar este fin. Es necesario que colaboremos muy estrechamente con otros compañeros de Europa y de otros lugares y que nos aseguremos de que no nos quedamos anquilosados en el mito de que la medicina personalizada para el cáncer ya es una realidad”.

Medicina personalizada para el cáncer: Folleto explicativo

El cáncer como problema mundial
A pesar de los avances que se han dado en el diagnóstico y el tratamiento durante los últimos 20 años, el cáncer sigue siendo la segunda causa principal de muerte.

Medicina personalizada: definición general

La atención personalizada se considera el futuro de la asistencia sanitaria del cáncer: una medicina que pretende dar a los pacientes el mejor tratamiento posible en función de sus antecedentes médicos personales, su estado fisiológico y las características moleculares de los tumores.

Abordaje reciente del cáncer

Hasta hace muy poco, los investigadores y los médicos clínicos pensaban que todos los cánceres que procedían del mismo punto eran similares biológicamente y clasificaban la enfermedad en función del tipo de células (determinado mediante un análisis al microscopio), el tamaño y la presencia o ausencia de ganglios regionales o metástasis, además de otras características que se pueden observar en una muestra del tumor. La cirugía ha sido y sigue siendo el pilar del tratamiento de la mayoría de los pacientes con cáncer en asociación con la quimioterapia y la radioterapia. Estos tratamientos tienen sus inconvenientes y sus efectos secundarios, especialmente la quimioterapia y la radioterapia que, al matar las células que se dividen rápidamente, eliminan las células cancerosas pero también afectan gravemente a muchas células sanas, de modo que ofrecen una eficacia parcial y provocan efectos secundarios indeseables.

Nuevos datos en la biología del cáncer

Actualmente resulta evidente que los tumores que proceden del mismo órgano pueden diferir sobremanera, si bien los parámetros diagnósticos “antiguos” siguen siendo elementos fundamentales a la hora de tomar las decisiones terapéuticas.

En los últimos años han aumentado en gran medida los conocimientos que se tienen sobre la biología tumoral. Uno de los avances consiste en la posibilidad de clasificar los cánceres en función de las dianas moleculares decisivas identificadas gracias a la investigación aplicada de gran calidad que ha tenido lugar en las últimas décadas.

¿Qué son los tratamientos dirigidos?

Se han desarrollado fármacos que actúan de forma selectiva contra determinadas dianas moleculares de las células cancerosas —denominados tratamientos dirigidos— y que se utilizan para contrarrestar algunos tipos de cáncer en determinados pacientes, pero aún quedan por descubrir muchas más dianas y todavía deben desarrollarse o mejorarse muchos fármacos.

Un ejemplo de tratamiento dirigido

Un ejemplo de tratamiento dirigido es la identificación en las mujeres con cáncer de mama de la diana HER2, cuya presencia o ausencia indica al médico el tratamiento concreto que debe prescribir. Pese a este gran avance, desafortunadamente se ha observado que apenas la mitad de las mujeres con cánceres de mama con HER2 responden a los tratamientos dirigidos contra esta diana, lo que redundará en la necesidad de conocer con más detalle la biología de los tumores para aumentar la selectividad de los tratamientos a estas dianas específicas.

Medidas que deben tomarse de aquí en adelante

Queda claro que es fundamental invertir esfuerzos en la investigación del cáncer y recoger información detallada sobre cada tipo de tumor para poder identificar todas las dianas implicadas y, así, determinar el tratamiento más adecuado para cada tipo de tumor y cada paciente —ya se utilice para curar, para reducir la proliferación de las células cancerosas o para aliviar los síntomas.

Datos que deben saber los pacientes

La información importante sobre el tipo de cáncer del paciente se obtiene mediante muestras de sangre y de tejidos, que conlleva la extracción de una o más muestras de tejidos y del tumor.

Estas muestras pueden someterse a diversos análisis. Aunque existe la posibilidad de que retrasen el tratamiento, estos análisis son extraordinariamente valiosos para caracterizar el tumor y, por tanto, para decidir el tratamiento más adecuado.

El momento de extracción de las muestras dependerá del tipo de cáncer y del estadio en el que se encuentra. Las muestras biológicas pueden ser de hecho muy útiles en las primeras fases de la enfermedad, pero también es muy importante que los pacientes sepan que pueden ser igualmente útiles en caso de que el cáncer recurra, si bien también puede ocurrir que se necesite otra muestra nueva si vuelve a aparecer. Los pacientes deben asegurarse de que las muestras biológicas que hayan donado se conserven en un biobanco al que pueden acceder en todo momento.

Además, los pacientes ayudan a otros futuros pacientes cuando permiten que sus muestras de sangre y de tejidos se utilicen en la investigación experimental. Sin embargo, obligar a que los pacientes tengan que volver a dar su consentimiento cada vez que se utilizan sus datos es un escollo que actualmente restringe las posibilidades de los investigadores.

Los pacientes tienen que ser conscientes de que la medicina personalizada se basa en los análisis realizados en laboratorios de diagnóstico molecular y que, por lo tanto, es posible que no se disponga de este equipamiento en todos los centros médicos.

Expectativas de los pacientes mientras reciben el tratamiento

La mejor forma de gestionar la atención personalizada se basa en una relación de confianza entre el paciente, el médico y —también muy importante— el equipo multidisciplinario que le atiende. Un método holístico debe tener en cuenta no solo las características biológicas del tumor, sino también el estado fisiológico y psicológico del paciente a lo largo de su vida.

Algunos problemas que resolver

Los retos que surgen con los tratamientos personalizados abarcan otros aspectos, como el derecho de todo paciente a acceder a tratamientos dirigidos de gran eficacia y asumibles económicamente y la necesidad de difundir estos conocimientos entre los médicos y también entre los pacientes y los profesionales sanitarios que los atienden.

Necesidad de formación e investigación

El objetivo de la medicina personalizada de ofrecer “el tratamiento apropiado para el paciente adecuado en el momento oportuno” solo se alcanzará con formación específica y con avances continuos en la investigación.



Medicina personalizada y formación del paciente



Lorenz Jost

Presidente del Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer, ESMO

☞ Cuando se habla de medicina personalizada, hablamos de escoger un tratamiento en función de los resultados de los análisis biológicos o moleculares del tumor que pueden indicar otra opción terapéutica además del tratamiento de referencia disponible.

Entre los pacientes existen falsas esperanzas y miedos, y también expectativas desmesuradas en cuanto a la respuesta, la supervivencia o la capacidad de curación que estos tratamientos pueden llegar a ofrecer; desafortunadamente, incluso cabe la posibilidad de que apenas una pequeña parte de los pacientes tenga un tumor que se pueda emplear como diana en la medicina personalizada.

También me topo con algunos miedos generalizados en los pacientes, especialmente en Europa: los pacientes temen que se les exponga a algún tipo de sustancia genomodificada y tienen sus reservas a este respecto. Un paciente me dijo: “No tomo alimentos modificados genéticamente, ¿por qué tendría que recibir estas inyecciones?”

Además, también hay otros escollos. Existen dificultades para obtener los materiales necesarios para los análisis que requiere la medicina personalizada, aunque puede ser molesto para los pacientes, ya que tienen que someterse a varias biopsias con el fin de recoger material suficiente para efectuar los análisis.

Asimismo, también hay dificultades para acceder a la medicina personalizada, ya que no siempre se dispone de los fármacos específicos en todos los lugares y, además, su precio es alto. Sufragar esos costes puede representar un problema incluso en los países con rentas altas, de modo que a veces es muy difícil superar los problemas de financiación de la medicina personalizada.

Todos estos inconvenientes deben tratarse en el Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer ESMO y en otras organizaciones, que tienen que explicar la situación a los pacientes y ofrecerles un relato realista de lo que pueden esperar de la medicina personalizada.

¿Qué es la medicina personalizada?

La medicina personalizada puede describirse como: “el medicamento apropiado para el paciente adecuado en el momento oportuno.”

En 2012 hubo 2,6 millones de personas en la Unión Europea (UE) con un diagnóstico reciente de cáncer.

Aunque la detección temprana y la mejora de los tratamientos están salvando vidas, el cáncer sigue siendo la segunda causa más frecuente de muerte y provoca 1,3 millones de muertes anuales en la UE. Con una población que envejece, se prevé que la morbimortalidad del cáncer siga aumentando hasta los 3,2 millones de nuevos diagnósticos de cáncer y 1,7 millones de muertes por cáncer en 2030. En 2008, se hicieron 12,7 diagnósticos nuevos de cáncer que provocaron la muerte de 7,6 millones de personas en todo el mundo, y en los EE. UU. se detectaron 1,4 millones de casos nuevos y 0,6 millones de muertes por esta causa.

En los últimos años hemos sido testigos de muchos avances en el tratamiento de la mayoría de los tumores que han posibilitado el aumento de las tasas de supervivencia y han mejorado la calidad de vida de las personas afectadas. Se han dado muchos pasos en el cáncer de pulmón, el cáncer de mama y el cáncer de colon, cuya incidencia conjunta es de las más altas, pero también se ha progresado con otros tumores más raros.

Concretamente, en la última década hemos visto cómo se presentaba y se apoyaba el concepto de tratamiento personalizado, en el sentido de “personalizado” que consiste, idealmente, en administrar el mejor tratamiento para cada paciente. La medicina personalizada se suele considerar como un cambio de rumbo con respecto a la “talla única que vale para todos” hacia una atención sanitaria que se basa en las características biológicas individuales en un contexto sociocultural y ambiental específico. La promesa de la medicina personalizada a más largo plazo no solo es tratar con más eficacia a los pacientes, sino también evitar la enfermedad basándose además en el estado fisiológico del paciente a lo largo de su vida y no en la predicción genética únicamente.



Fortunato Ciardiello
Presidente del Grupo
de Estudio de Medicina
Personalizada, ESMO

¿Qué es la medicina personalizada?

Déjeme intentar explicar lo que los oncólogos médicos pensamos que significa la medicina personalizada. En primer lugar, la medicina personalizada no implica hacer lo que queramos con un paciente en concreto, sino que el tratamiento se sigue fundamentando en el mismo método de medicina factual que ha convertido a los tratamientos eficaces en el tratamiento de referencia o de vanguardia.

La medicina personalizada surge de los resultados del trabajo de investigación efectuado durante los últimos veinte o treinta años para comprender la complejidad del cáncer. Existe una gran heterogeneidad, tanto entre los diferentes tipos de tumores y de órganos como dentro de cada tipo de tumor.

Como consecuencia, el método de ofrecer el mismo tipo de tratamiento a los mismos pacientes solo

porque los tumores surgen en el mismo órgano —sea de mama, de pulmón, de próstata o cualquier otro— resultará eficaz en general, pero desafortunadamente no funciona para todo el mundo.

Lo que hemos aprendido en los últimos cinco o diez años es que podemos estratificar, dentro de un tipo de tumor concreto, diferentes grupos de pacientes y de características patológicas en las que difieren algunos aspectos moleculares, algunos biomarcadores o algunas alteraciones genéticas. Por ejemplo, se ha identificado un subgrupo de pacientes con cáncer de mama que presentan una amplificación génica y una hiperexpresión del HER2, para los cuales existen tratamientos que son eficaces. No obstante, este es solo el primer paso en la búsqueda de la medicina personalizada.

Actualmente la investigación se centra en el análisis de mutaciones y de expresión y, con las tecnologías de que disponemos en la actualidad, podemos profundizar aún más en la descripción, por poner un ejemplo, del motivo por el cual, desafortunadamente, solo un tercio o la mitad de las mujeres con cánceres de mama con resultados positivos en el análisis del HER2 responden a los tratamientos selectivos contra el HER2 o por qué aparecen los mecanismos de resistencia al tratamiento. Así, la meta de personalizar la medicina es conocer con más detalle la biología y la anatomopatología del tumor de cada paciente en concreto. El factor fundamental es que pasar de una enfermedad orgánica (cáncer de mama) a una enfermedad estratificada (tumor con HER2 o sin HER2), a un tumor con resultado positivo del HER2 en un paciente con todas estas características de activación génica, puede ayudarnos a saber cuál es la estrategia terapéutica más eficaz y si disponemos de fármacos eficaces para acometerla.

¿Cuál es el objetivo de la medicina personalizada?



Sabine Tejpar
ESMO Faculty

El objetivo de la medicina personalizada es, evidentemente, aumentar la eficacia del tratamiento administrado a los pacientes. Un paso muy, muy pequeño en este proceso consiste en intentar identificar la base molecular principal del tumor que tienen. Debemos entender que los pacientes son diferentes entre ellos aunque tengan el mismo tipo de tumor; por ejemplo, cada paciente con cáncer de mama o cáncer intestinal tendrá un tumor único. Estos son conocimientos completamente nuevos, así que lo que pretendemos hacer ahora entre los profesionales de la medicina es detectar el tipo de enfermedad que sufre cada paciente y luego darles el fármaco que funcione mejor en su caso.



Solange Peters
ESMO Faculty

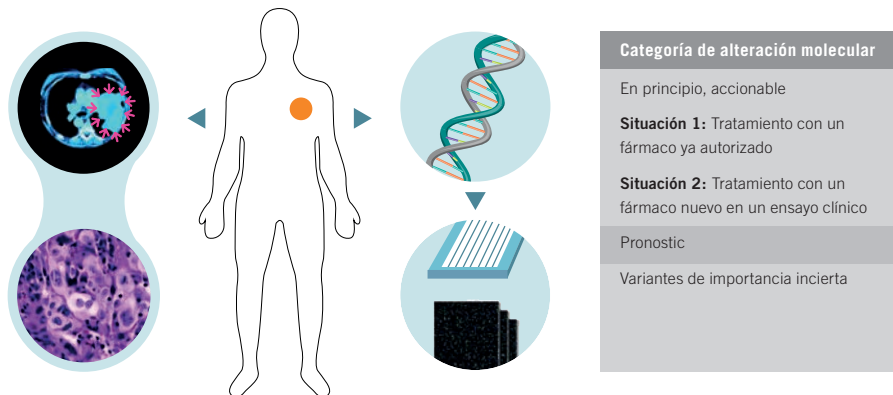
Estamos avanzando con una cantidad increíble de datos nuevos y conocimientos innovadores sobre las características genéticas y las consecuentes alteraciones proteínomicas* que se producen en el tumor. El reto en la actualidad reside en saber aprovechar esta información para ofrecer un tratamiento personalizado y mejorar la atención del paciente en general. No creo que exista campo alguno de la oncología que no se vea afectado por esta mejora. Hoy sabemos que la aparición del cáncer es un proceso de varias fases, así que si aprendemos a determinar con más precisión las modificaciones en serie que se dan a nivel celular, siempre habrá medios para centrar la acción en estas fases de todos los tumores. Por el momento, dos de las cuestiones principales son políticas:

1. ¿Dónde deben centrarse las prioridades en la investigación e invertirse más medios económicos?
2. ¿Cómo garantizamos la igualdad en términos de acceso a estas nuevas tecnologías y a estas estrategias y tratamientos costosos?

Estas cuestiones probablemente determinarán el orden de los descubrimientos, pero no cambiarán el hecho de que la medicina personalizada afectará en último término a todos los tipos de tumores en el futuro.

Figura 1. Un concepto de medicina personalizada para el cáncer.

A la izquierda vemos una tomografía computerizada (TC) que muestra un tumor en el pulmón. En la imagen que se observa a continuación se muestra un corte histológico que ilustra básicamente cómo ve el anatomopatólogo el tejido tumoral al microscopio. Este recuadro representa lo que se considera la medicina “clásica” en cuanto a la estrategia terapéutica. En el recuadro de la derecha tenemos un esquema del análisis molecular del tumor con posibles signos: una mutación accionable y, en consecuencia, el tratamiento con un fármaco ya autorizado o con un fármaco nuevo en el contexto de un ensayo clínico. Los signos también podrían apuntar a un pronóstico o no tener ninguna importancia en absoluto.



Adaptado de Garraway L et al. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1803-1805, con permiso.

Personalización de los tratamientos oncológicos: la historia

Durante muchos años hemos clasificado los tumores de acuerdo con el punto de origen y empleado un sistema de clasificación llamado “TNM”. Los investigadores y los médicos pensaban antes que todos los cánceres que derivaban del mismo sitio eran similares en su biología y que quizás diferían solo en su graduación histopatológica*. Esta graduación es una puntuación con la que se clasifican los tumores del 1 al 3, siendo 1 el

tumor menos agresivo y el 3 el tumor más indiferenciado.

Otras diferencias en la clínica se distinguían basándose en la presencia de metástasis ganglionares regionales o de metástasis a distancia. La mayoría de los tumores, por tanto, se clasificaban con el sistema TNM, cuya T se corresponde con el diámetro del tumor primario, la N con la presencia de ganglios regionales y la M con las metástasis a distancia.

Durante al menos tres décadas la personalización de la oncología se fundamentó únicamente en estos parámetros y en el estado físico del paciente, e incluso hoy en día constituyen los elementos fundamentales que se tienen en cuenta para tomar las decisiones terapéuticas. Hubo un tiempo en el que la quimioterapia, la intervención quirúrgica y la radioterapia eran las únicas opciones de tratamiento para el cáncer. Aunque se siguen utilizando, los oncólogos saben que algunos pacientes responden mejor a unos fármacos que a otros y que no siempre está indicada una intervención quirúrgica.

En los últimos años, los investigadores han estudiado miles y miles de muestras de todos los tipos de tumores, y han descubierto que los tumores que proceden del mismo lugar del cuerpo difieren en muchos aspectos notables.

En primer lugar, está la histología*. Los anatomopatólogos pueden distinguir subtipos diferentes de cáncer al microscopio. Cuando a un paciente se le diagnostica un cáncer, se somete a una biopsia o a una biopsia aspirativa. En algunos tipos de tumores, la citorreducción quirúrgica o la extirpación del tumor primario también permiten obtener muestras para un examen histológico.

Algunas de las células del tumor extraídas se recogerán y se analizarán. Gracias a este estudio el anatomopatólogo puede confirmar un diagnóstico de cáncer pero, aplicando tinciones concretas a la muestra de tejido, también puede proporcionar a los médicos mucha información, como la caracterización histológica del tumor, su sensibilidad hormonal y el grado de diferenciación*.

Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer de pulmón, la histología ofrece técnicas muy útiles para decidir el fármaco más apropiado para el tratamiento del paciente. Los estudios clínicos han puesto de manifiesto que un paciente con un adenocarcinoma pulmonar* podría tener más probabilidades de responder al tratamiento si se añade el pemetrexed o el bevacizumab a la quimioterapia, mientras que un paciente que sufra un cáncer de pulmón con histología epidermoide* podría beneficiarse más si se añade gemcitabina o vinorelbina. Podría ponerse otro ejemplo similar con otros tipos de cáncer.

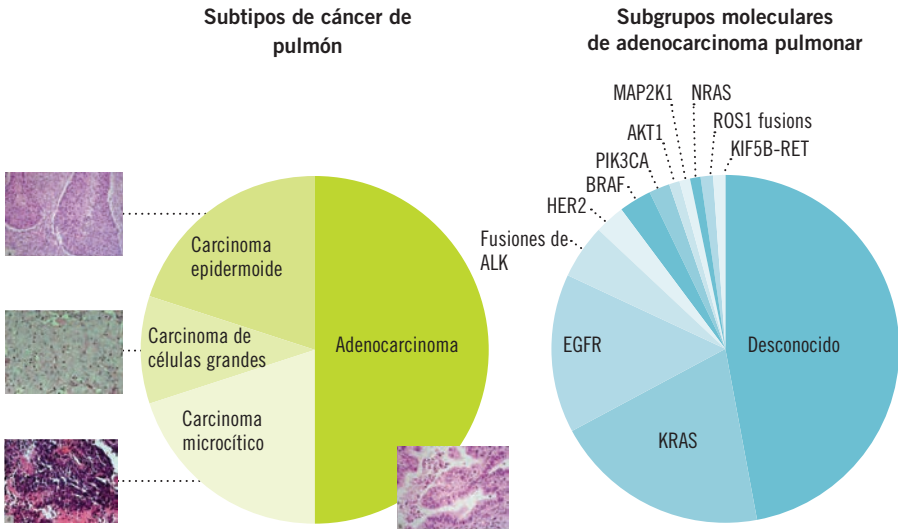
Para el tratamiento del cáncer esofágico es imperativo saber si el tumor tiene características epidermoides o no, ya que aunque deriven del mismo órgano la estrategia terapéutica resulta completamente diferente.

Esta información tiene una aplicación de utilidad en el primer paso del proceso de personalización. Por ejemplo, el cáncer de pulmón puede dividirse en un primer momento en cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de pulmón microcítico, que son dos neoplasias* totalmente diferentes. Dentro de la categoría de los no microcíticos también existen varios tipos de tumores diferentes.

Asimismo, el cáncer de mama puede clasificarse en dos categorías principales: las neoplasias hormonossensibles y los cánceres con resultado positivo del HER2. El cáncer de pulmón y el de mama son solo dos ejemplos, dado que en muchos otros cánceres también es posible reconocer varias entidades diferentes del mismo tipo de tumor.

Figura 2. El cáncer de pulmón no es una sola enfermedad: subtipos histológicos (de tejido) y moleculares del cáncer de pulmón.

En la parte izquierda se indican cuatro subtipos histológicos de cáncer de pulmón. En la parte derecha se presenta un gráfico de sectores en el que se indica la distribución porcentual de los subgrupos moleculares de adenocarcinoma pulmonar.



Adaptado de Petersen I. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(31-32):525-531 (izquierda) y Pao W & Hutchinson KE. Nature Med 2012; 18(3): 349-351, con permiso.



Fortunato Ciardiello

Presidente del Grupo
de Estudio de Medicina
Personalizada, ESMO

La personalización requiere la humanización de la medicina

Todavía no tenemos la solución definitiva para todos los cánceres, pero es muy importante tanto para los pacientes como para las asociaciones de pacientes entender algunas cosas. Antes de nada, la personalización obliga a humanizar la medicina. Sabemos que estas tecnologías han reducido la eficacia de la interacción personal entre el paciente y el médico. A modo de ejemplo, resultará muy complicado empezar a hablar con los pacientes del análisis de 255 genes que pueden presentar alteraciones en un tumor que

metastatiza en el encéfalo, tenemos que empezar a ponernos en su piel.

Por tanto, la personalización comienza con una relación individual por parte del médico y del equipo médico que atienden al paciente.

También depende de una estrategia multidisciplinaria: necesitamos varios expertos porque necesitamos al oncólogo médico, al cirujano y la pericia del patólogo molecular, que debe participar en el equipo con más eficacia e integración que antes. No solo necesitamos el informe anatomopatológico, es preciso interactuar con todos los profesionales, entre ellos los enfermeros, que tratan directamente con los pacientes. En mi opinión, este punto creará muchos problemas por la organización de la atención y por los costes, pero es la única manera de aunar los conocimientos existentes sobre la biología y la patología de los tumores para lograr aplicar un tratamiento eficaz para cada paciente. En la ESMO nos centramos en acercar este vasto conocimiento al público general, a los oncólogos médicos y a todos los médicos que participan en la lucha contra el cáncer.



La Nueva Era: Descubrimiento del ADN

Las instrucciones de nuestras características biológicas están escritas en los cromosomas. Todas las características de nuestro organismo están escritas en el ADN (“ácido desoxirribonucleico”) que conforma los genes de nuestros cromosomas. Actualmente sabemos que algunos genes contribuyen de forma importante a que presentemos

resistencia a la enfermedad, mientras que otros pueden hacernos más susceptibles a determinadas enfermedades.

En los cromosomas también hay instrucciones que determinan que los fármacos funcionen o no o que nos produzcan efectos adversos. El código genético humano suele ser la clave de la salud y también de la enfermedad.

El cáncer es consecuencia de daños en los genes. Se produce cuando los interruptores que hay en nuestros genes y que regulan la proliferación celular dejan de funcionar. Por ejemplo, si se supone que un gen implicado en la proliferación celular debiese estar inactivo, en el cáncer está activo. Si uno de los interruptores genéticos está diseñado para evitar la proliferación de un cáncer, en este caso falla. Las células que deberían estar en reposo comienzan a dividirse y se forman los tumores. Estos genes dañados de la proliferación celular se denominan “oncogenes”.

Estos daños pueden producirse por tres motivos diferentes.

- El primero es que podemos nacer con un gen defectuoso, como el gen BRCA del cáncer de mama.
- En segundo lugar, la exposición a las toxinas de nuestro entorno, como el humo del tabaco, puede dañar nuestros genes.
- Finalmente, los genes pueden simplemente deteriorarse, lo que conlleva en parte un aumento de la incidencia del cáncer a medida que envejecemos.

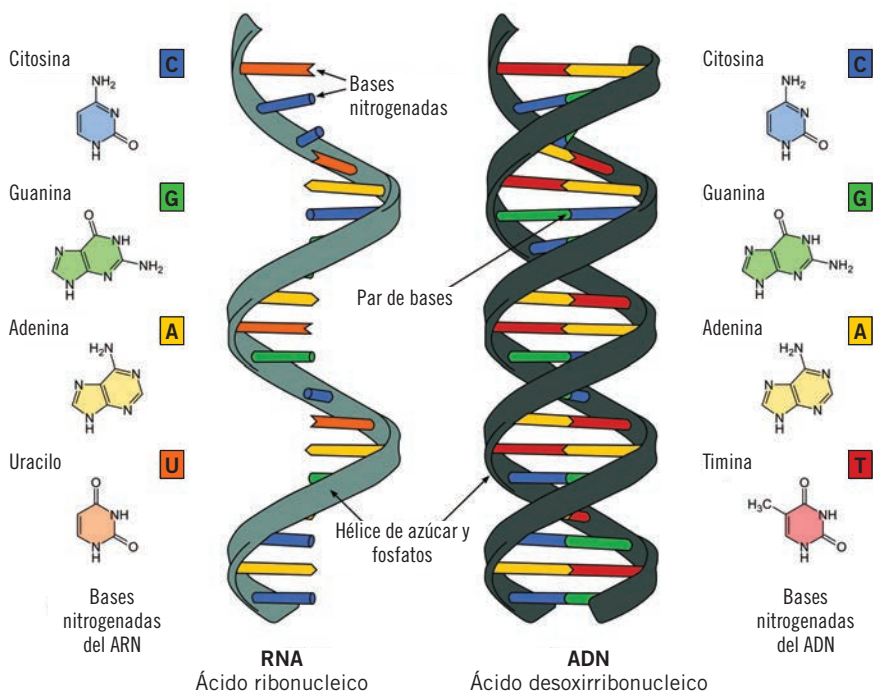
Sabiendo que los oncogenes son la clave, no cabe ninguna duda de que la prevención y el tratamiento génicos tendrán un papel crucial en la guerra contra el cáncer.

Actualmente, las cosas están cambiando y los avances en la tecnología, junto con los resultados del Proyecto del Genoma Humano*, han permitido a los investigadores identificar las características moleculares de cada tumor particular. Los investigadores se han apercibido de que existe una gran heterogeneidad entre tumores aparentemente similares.

Los genes desempeñan un papel fundamental en el cáncer. Una persona tiene aproximadamente 25 000 genes que se almacenan en el núcleo, el centro vital de todas las células. El ADN se encuentra en el núcleo. Es una molécula bicatenaria con forma de doble hélice y está formado por pares de bases representadas con cuatro letras: A, T, C y G. La secuencia de letras codificada en el gen envía un mensaje específico a través del ARN (“ácido ribonucleico”) con las instrucciones para generar una proteína específica. Si el mensaje es claro y correcto, la proteína estará bien formada. Si existe una alteración en el gen, las instrucciones para conformar la proteína estarán equivocadas y, por lo tanto, el mensaje no se entregará correctamente.

Figura 3. Las estructuras del ARN y el ADN.

El ácido ribonucleico (ARN) es una molécula monocatenaria formada por bases nitrogenadas representadas por cuatro letras: C, G, A y U. El ácido desoxirribonucleico (ADN) es una molécula bicatenaria con forma de doble hélice formada por pares de bases nitrogenadas representadas por cuatro letras: C, G, A y T. La secuencia de letras codificada en el ADN envía un mensaje específico a través del ARN con las instrucciones para generar una proteína específica. En otras palabras, los genes del ADN codifican moléculas proteicas y el envío de mensajes a través del ARN es un proceso de descodificación de las instrucciones para formar proteínas, que desempeñan todas las funciones necesarias para la vida.



Basado en el contenido de Wikipedia (http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page)

Uno de los mayores descubrimientos de la última década ha sido la identificación de algunas alteraciones específicas que pueden modificar la señal en la célula cancerosa y crear un fenómeno llamado “adicción tumoral”. Este fenómeno denota que el tumor puede sobrevivir y reproducirse gracias sobre todo a que está presente esta alteración. Estas alteraciones pueden ser de tipos diferentes; la mayoría son mutaciones génicas, translocaciones y amplificaciones.

Por lo tanto, es fácil intuir que la administración de un medicamento que centre su acción selectivamente en estas alteraciones específicas resulta primordial para luchar contra el cáncer. Esta es la base biológica de la medicina personalizada.

Para explicarlo brevemente, lo que quiere decir es que tenemos que analizar profundamente todos los tumores de todos los pacientes para identificar las características genéticas que permiten sobrevivir al tumor. En consecuencia, podremos escoger los medicamentos adecuados para centrar la acción en las alteraciones específicas. Los ejemplos más claros de este proceso son el melanoma, el cáncer de pulmón y el cáncer de mama.

Por ejemplo, en el cáncer de pulmón, la presencia de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) otorga al tumor una gran sensibilidad a los inhibidores de la tirosina-cinasa del EGFR. Cuando los oncólogos identifican estas mutaciones en el tumor de un paciente, pueden observar que la lesión desaparece pocas semanas después del tratamiento. Puede comprobarse una respuesta similar después del tratamiento con inhibidores del BRAF en los pacientes con melanoma o con un tumor del estroma gastrointestinal (TEGI) que expresan el gen c-kit.

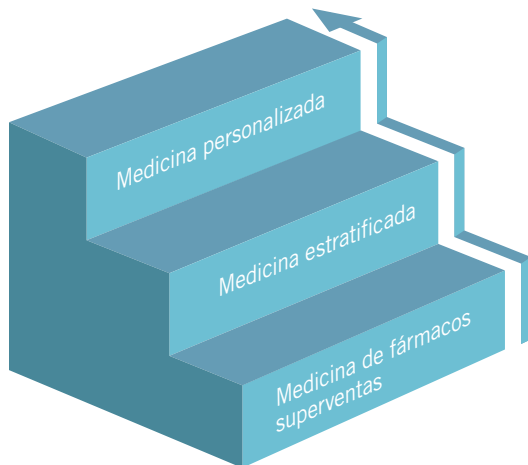
Desafortunadamente, la adicción oncogénica no es el único proceso implicado en la oncogenia* y la proliferación celular. El entorno tumoral y las llamadas alteraciones “epigenéticas”* representan obstáculos importantes que dificultan aún más la lucha contra el cáncer. A pesar de la enorme cantidad de progresos que se han hecho recientemente, no se ha identificado una alteración específica en todos los tipos de cáncer. Depositamos nuestra esperanza en la posibilidad de que la secuenciación del genoma completo —es decir, todos los genes— nos aporte nuevos datos y, por tanto, nuevos fármacos para los pacientes.

También resulta imprescindible explicar con algo más de detalle el cáncer familiar. En el ADN de algunos pacientes puede presentarse una mutación “en la línea germinal”, lo que significa que una mutación concreta está provocando la susceptibilidad de una persona a desarrollar un tipo concreto de cáncer a lo largo de su vida. Por ejemplo, la alteración en el BRCA causa una predisposición particular a sufrir un cáncer de mama o un cáncer de ovarios en algún momento de la vida. Una mujer con una alteración génica en el BRCA puede transmitir esta alteración a sus descendientes de sexo femenino, de modo que sus hijas y las siguientes generaciones de mujeres pueden heredar esta predisposición. Las mutaciones en la línea germinal están presentes en todas las células del organismo.

Las mutaciones que no se producen en la línea germinal se denominan mutaciones somáticas*, que son mutaciones adquiridas y normalmente solo se encuentran en el tumor. Al contrario que las mutaciones en la línea germinal, las mutaciones somáticas no se heredan.

Figura 4. La medicina personalizada: un proceso gradual.

El paso de la medicina de los fármacos superventas o medicina empírica* a la medicina personalizada es un proceso gradual. En la actualidad nos encontramos en el segundo paso de la medicina estratificada y vamos ascendiendo escalones hacia la medicina personalizada.



Jørgensen JT. Expert Rev Mol Diagn 2008; 8: 689-695, con permiso.

Medicina personalizada y patología



Angelo Paolo Dei Tos
Anatomopatólogo,
ESMO Faculty

¿La patología molecular evolucionará a partir de la anatomopatología?

Tienes que darle un nombre al tumor, y el anatomopatólogo es el profesional que se dedica a poner nombres a los tumores. Existe una gran variedad de cánceres: cuando decimos “sarcoma”, “carcinoma” o “linfoma” en realidad no estamos diciendo nada, porque tenemos cientos y cientos de enfermedades que entran en estas categorías y que es preciso reconocer. Y la razón para reconocerlas está directamente relacionada con la personalización.

La biología del cáncer es muy compleja y no podemos más que admitir que hemos sido muy ingenuos en el pasado. Siempre creímos que el problema era saber cómo se producían las alteraciones de los genes en la célula cancerosa, pero en realidad es mucho más complicado y también

hay que tener en cuenta la forma en que los genes determinan cómo deben ser leídos, el flujo de información que procede de los genes para formar las proteínas tiene tanta importancia como la aberración en el genoma.

Pregunta de Selma Schimmel: “¿Qué necesitan saber, aprender y comprender realmente los pacientes europeos en cuanto a su propio papel en el progreso de la patología molecular teniendo en cuenta la importancia que puede tener el análisis del tejido para la personalización del tratamiento?”

Dr. Dei Tos: Una de las mejores preguntas podría ser “¿quién es el dueño del tejido?”. Usted, el paciente, es el dueño del tejido. Entonces, ¿qué podemos hacer como médicos? Necesitamos los tejidos porque en ellos reside toda la información que necesitamos, en las muestras biópsicas.

Hoy en día nos enfrentamos a ciertos obstáculos, porque todo este tema de las muestras de tejidos se ha regulado bajo el paraguas de la privacidad que, por supuesto, es pertinente. Defender sus derechos como ser humano es un pilar fundamental, pero también hay que intentar centrarse un poco en la necesidad de emplear estos tejidos. Por descontado, tiene que haber normas, pero el enfoque que se aplica actualmente conlleva básicamente impedir la investigación clínica y la investigación aplicada con la excusa de proteger nuestra privacidad como seres humanos, lo que plantea dificultades crecientes. Como investigadores, como genéticos moleculares, como anatomopatólogos, en realidad estamos frente a un futuro en el que cada vez es más difícil intentar responder a la pregunta fundamental de la genómica del cáncer. ¿Por qué? Porque cada vez resulta más complicado emplear tejidos con estos fines.



Stefania Vallone

Mujeres contra el Cáncer de Pulmón en Europa (WALCE)
Miembro del Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer, ESMO

Con la nueva estrategia terapéutica y la aplicación del tratamiento dirigido contra dianas específicas, los análisis moleculares están adquiriendo una función muy pertinente. Para nosotros, como defensores, es muy importante formar a los pacientes en estas materias, de modo que hay que darles una información muy clara y transparente.

Es el médico quien debe explicar al paciente el motivo por el que se hace el análisis molecular, es el médico quien ha de informar de que gracias al análisis molecular se podrá saber si existe alguna característica del tumor que pueda ser una diana específica de alguno de estos tratamientos, con el fin de determinar si el paciente es apto para recibir el tratamiento dirigido y si le resultará provechoso.

Creo sinceramente que la comunicación entre el médico y el paciente debe ser muy precisa y pedagógica, es decir, el paciente tiene que entender la situación específica.

También puede ayudar sobremanera a empoderar al paciente en las decisiones terapéuticas, pero es importante que sepa que no todos los pacientes son aptos para recibir un tratamiento dirigido y que comprenda los motivos.

Figura 5. La progresión hacia la medicina personalizada.

- ▶ Hay diferentes tipos de tumores que se subdividen cada vez más en subgrupos muy pequeños que presentan una alteración molecular muy poco frecuente.
- ▶ La mayoría de los fármacos nuevos tienen como diana estas alteraciones infrecuentes.
- ▶ En los ensayos clínicos se está estudiando la aplicación de tecnologías moleculares ultrarrápidas* en el contexto de la medicina personalizada para el cáncer.
- ▶ Cada vez existen más técnicas nuevas para obtener el máximo rendimiento del análisis genómico, entre las que se encuentra el programa Virtual Cell Program, que predice el análisis de un trozo del tejido tumoral del paciente en el laboratorio para reproducir lo que ocurriría en el organismo (p. ej. la sensibilidad a los fármacos).
- ▶ La investigación clínica se centra hoy en identificar dianas en los pacientes.

Saber cómo personalizar cada tratamiento

Quimioterapia

Antes, la parte básica del tratamiento de muchos cánceres era la quimioterapia, dada la naturaleza sistémica de la mayor parte de estas enfermedades y la posibilidad de que las células cancerosas se diseminen a otras partes del organismo en las fases iniciales del trastorno.

Hoy, en la era del tratamiento personalizado, la quimioterapia sigue siendo el pilar del tratamiento de la mayoría de las neoplasias malignas.

El mecanismo de la quimioterapia se basa en eliminar las células que se dividen rápidamente. Una de las características principales de la mayoría de las células cancerosas es la división celular rápida. Desafortunadamente, la quimioterapia también daña a las células sanas que se dividen rápido en circunstancias normales: las células de la médula ósea, del tubo digestivo y de los folículos pilosos. Este efecto en las células sanas deriva en los efectos secundarios más frecuentes de la quimioterapia: mielosupresión (descenso de la producción de glóbulos sanguíneos y, por tanto, también inmunosupresión), mucositis (inflamación de la mucosa del tubo digestivo) y alopecia (caída del cabello).

En el pasado uno de los problemas más acuciantes con la quimioterapia eran las náuseas y los vómitos. Sin embargo, hoy se comercializan varios antieméticos potentes y se solventa mucho mejor esta situación.

La quimioterapia actúa en todo el organismo, mientras que las intervenciones quirúrgicas y la radioterapia (que actúan como tratamientos locales) afectan a las células cancerosas en áreas específicas. La quimioterapia también tiene actividad en las células cancerosas que han metastatizado o se han diseminado a otras partes del organismo alejadas de la ubicación primaria del tumor original. El efecto de la quimioterapia en todo el organismo también resulta muy notable después de una intervención quirúrgica.

En el tratamiento del cáncer se utilizan muchos quimioterápicos y, por lo general, se utilizan o como fármaco en monoterapia o en determinadas combinaciones de fármacos. Una combinación de medicamentos con diferentes mecanismos de acción puede funcionar conjuntamente para matar más células cancerosas. También puede reducir la probabilidad de que el cáncer se vuelva resistente a cualquier quimioterápico aislado.

Para saber si un fármaco o una combinación de fármacos está funcionando, su oncólogo valorará el rendimiento de los tratamientos que recibe repitiendo con periodicidad exploraciones radiológicas como tomografías computerizadas (TC) o resonancias magnéticas (RM), análisis de sangre u otras exploraciones. La aparición o la ausencia de efectos secundarios no nos indica si el tratamiento está funcionando o no.

Si la quimioterapia ejerce un efecto no selectivo, existe la posibilidad de personalizar el tratamiento en muchos casos utilizando biomarcadores específicos. Los biomarcadores ayudan al médico a obtener más información sobre el tumor de una persona en concreto, permitiéndole tomar decisiones más fundadas. Este es el primer paso en la medicina personalizada. Los biomarcadores también pueden ser herramientas útiles para hacer un seguimiento de la respuesta al tratamiento y para detectar las recurrencias o la progresión.

Para personalizar la quimioterapia los médicos pueden usar biomarcadores genéticos, que son alteraciones genéticas específicas expresadas en las células cancerosas o bien alteraciones en las proteínas que están presentes en el tejido tumoral o que se detectan cuando se hacen los análisis de sangre. La presencia de un biomarcador puede predecir el desenlace de la estrategia terapéutica. Constantemente se descubren nuevos biomarcadores y perfiles genéticos.

Algunos ejemplos de biomarcadores que pueden predecir el desenlace de la quimioterapia son el ERCC1 para el cisplatino, la timidilato-sintasa para el pemetrexed, el HER2 para las antraciclinas, etc. Por ejemplo, una expresión reducida de ERCC1 en un tumor predice un buen desenlace si se utiliza el cisplatino.

Cabe mencionar también que cada tumor es diferente. No hay dos tumores iguales, al igual que cada persona es diferente. Por tanto, también es posible que las alteraciones genéticas somáticas confieran a determinadas personas sensibilidad a los tratamientos, en cuanto a toxicidad y eficacia, de diferentes maneras. Estas alteraciones, que también se dan en el tejido normal, se llaman normalmente “polimorfismos”.

Radioterapia

La radiación y la radiactividad se descubrieron hace más de un siglo. Desde entonces, los avances en la tecnología y la obtención de muchos más datos sobre sus efectos en el organismo han convertido a la radioterapia en un elemento importante del tratamiento para el cáncer. De hecho, más de la mitad de las personas con cáncer se expondrán a la radiación, al menos como una parte del tratamiento para el cáncer.

La radiación es una energía que se propaga por ondas o por haces de partículas. La radioterapia actúa dañando los genes (ADN) de las células, que regulan el crecimiento y la división celular. Cuando la radiación daña los genes de una célula cancerosa, el tumor pierde la capacidad de crecer y de seguir dividiéndose. Con el tiempo, las células mueren. Esto quiere decir que la radiación puede usarse para matar células cancerosas y reducir el tamaño de los tumores. Las células cancerosas tienden a dividirse rápido y a proliferar descontroladamente. La radioterapia elimina las células cancerosas que se están dividiendo, pero también afecta a las células en división de tejidos normales y sanos.

Estos daños en las células sanas producen efectos secundarios indeseables. Cada vez que se administra radioterapia, es necesario que exista un equilibrio entre la destrucción de las células cancerosas y la minimización de los daños provocados a las células sanas. La radiación no siempre mata las células cancerosas o las células sanas de inmediato, pueden pasar días o incluso semanas de tratamiento antes de que empiecen a morir y pueden seguir muriendo durante meses después del final del tratamiento.

Los tejidos que pueden crecer rápidamente, como la piel, la médula ósea y la mucosa de los intestinos, son los que suelen verse afectados inmediatamente. Por el contrario, los nervios, la mama, el encéfalo y los tejidos óseos muestran efectos más tardíos. Por este motivo, la radioterapia puede provocar efectos adversos que podrían no observarse hasta bastante tiempo después de haber acabado el tratamiento.

La radioterapia se considera un tratamiento local porque solo afecta a las células del interior del tumor y de las partes circundantes. La radioterapia no puede curar el cáncer que ya se ha diseminado a otras partes del organismo porque la mayoría de las técnicas radioterápicas no llegan a todos los puntos del cuerpo. La radiación se utiliza para tratar el cáncer de diversas formas. Algunos cánceres son muy sensibles a la radiación. Puede utilizarse sola en estos casos para reducir el tamaño del tumor o hacerlo desaparecer por completo. En otros cánceres, la radioterapia puede utilizarse antes de una intervención quirúrgica (como tratamiento preoperatorio) para reducir el tumor o después para evitar que el cáncer vuelva a aparecer (en este contexto se llama “radioterapia adyuvante”). La radioterapia también puede emplearse al mismo tiempo que la quimioterapia en algunos casos.

Cuando se aplica en combinación con otras formas de tratamiento, el tratamiento se decide entre el cirujano, el oncólogo médico y el radiooncólogo, que trabajan todos en colaboración con el paciente.

El tratamiento personalizado es fundamental para los pacientes que necesitan recibir un tratamiento con radioterapia.

En primer lugar, no todas las técnicas de radioterapia son iguales. Es fundamental que el radiooncólogo escoja la técnica más adecuada para cada paciente. Luego, debe seleccionar el campo de radiación, que debe ser lo suficientemente grande como para curar el cáncer pero evitando la toxicidad a corto y a largo plazo en las zonas sanas del paciente. Por ejemplo, un radiooncólogo que irradie el pulmón preservará todo lo que pueda del corazón, la médula espinal y otras partes del pulmón, y si irradia el recto el oncólogo preservará las zonas circundantes, la vejiga y el resto del intestino.

Definir la dosis de radiación constituye el paso final en la personalización de la radioterapia. En los estudios clínicos se ha logrado determinar la dosis correcta que se aplicará en cada situación particular.

Tratamientos dirigidos

Los fármacos dirigidos funcionan de forma diferente a los quimioterápicos de referencia. Atacan a las células cancerosas y, en concreto, a las dianas que representan puntos vitales para la supervivencia de la célula, la replicación celular y las metástasis. Por lo general causan pocos daños en las células sanas. De hecho, estos medicamentos suelen producir efectos secundarios diferentes a los fármacos quimioterápicos tradicionales. Los fármacos dirigidos se utilizan para tratar muchos tipos diferentes de tumores: algunos tipos concretos de cáncer de pulmón, de páncreas, de cabeza y cuello, de hígado, colorrectal, de mama, de melanoma y de cáncer de riñón. En la actualidad, los tratamientos dirigidos son un asunto central en la investigación del cáncer.

Muchos de los próximos adelantos en el tratamiento para el cáncer probablemente se darán en este ámbito. Existen muchos tratamientos dirigidos diferentes que se emplean

en la actualidad y no cesan de aparecer otros nuevos. En función del tipo de cáncer y de la forma en que se disemine, el tratamiento dirigido puede usarse para curar el cáncer, reducir el crecimiento del tumor, matar células cancerosas que pueden haberse diseminado a otras partes del organismo o aliviar los síntomas provocados por el cáncer.

Su médico le explicará los objetivos de su tratamiento antes de empezar. La forma más frecuente de administrar estos medicamentos es en comprimidos (por vía oral) o por infusión en una vena (vía intravenosa o i.v.). Si bien los medicamentos dirigidos no afectan al organismo del mismo modo que lo hace la quimioterapia habitual, no están exentos de efectos secundarios. Estos efectos secundarios dependen en gran medida de la diana contra la que se dirigen. Algunos tienen como diana sustancias que son más frecuentes en las células cancerosas, pero que también se encuentran en las células sanas, de manera que también pueden afectarlas, provocando algunos efectos adversos.

Cuando los fármacos atacan a más de una diana, existen más probabilidades de que aparezcan efectos secundarios. Los pacientes suelen desencantarse con la duración del tratamiento o los efectos secundarios que producen. En el contexto de la personalización del tratamiento, es posible cambiar el medicamento o la posología si no se controlan los efectos secundarios. Sin embargo, en los últimos años también ha mejorado el tratamiento de los efectos secundarios más habituales. Los pacientes los conocen cada vez más y se informan más sobre la enfermedad que antes.



Personalización del tratamiento

Podemos dividir los tratamientos dirigidos en dos categorías principales: los anticuerpos y las moléculas pequeñas. Los fármacos de anticuerpos son versiones artificiales de proteínas del sistema inmunitario diseñadas para atacar la parte externa de las células

centrándose en determinadas dianas, que por lo general se llaman receptores.

Los receptores pueden considerarse antenas de las células. Transmiten señales del entorno al núcleo de la célula. Algunos receptores son fundamentales para los procesos vitales de las células. Centrarse en receptores específicos conlleva evitar la transmisión de algunas señales de supervivencia a las células cancerosas. El trastuzumab (Herceptin®) es, después del tamoxifeno, el segundo medicamento dirigido que se utilizó en la historia para tratar el cáncer, y consiste en un anticuerpo monoclonal dirigido contra un receptor llamado HER2. Este tratamiento dirigido mejora en gran medida la tasa de supervivencia de las mujeres con cáncer de mama que expresan el receptor HER2.

Por lo tanto, determinar en tacs de tejido la expresión del HER2 es uno de los mejores ejemplos de la personalización del tratamiento. Conocer las características del cáncer y determinar las características del tejido de cada paciente facilita al médico la tarea de seleccionar pacientes para que reciban el mejor tratamiento.

Otros ejemplos de anticuerpos monoclonales son el cetuximab y el panitumumab, desarrollados para tratar el cáncer de colon. Al principio parecía que estos fármacos iban a fracasar porque no funcionaban en muchos pacientes. Luego se descubrió que si una célula cancerosa tiene una mutación genética específica, conocida como KRAS, estos medicamentos no funcionarán. Este es otro ejemplo excelente de la utilización de la genética particular del tumor para predecir el funcionamiento de un tratamiento. Antes, el oncólogo tenía que probar cada uno de los tratamientos en cada paciente y luego cambiar el tratamiento si el cáncer seguía extendiéndose.

El otro tipo de tratamientos dirigidos no son anticuerpos. Dado que los anticuerpos son moléculas grandes, este otro tipo se recoge bajo la denominación “medicamentos dirigidos de molécula pequeña”. Las moléculas pequeñas atacan las células cancerosas desde sus procesos vitales internos. Además, en este caso, las moléculas pequeñas evitan la transmisión de señales vitales que regulan la supervivencia del tumor.

Existen diversos ejemplos de fármacos dirigidos que han modificado la evolución natural de algunos cánceres. Uno de ellos es el mesilato de imatinib (Gleevec®), que se utiliza en el TEG1, un cáncer muy poco frecuente del tubo digestivo, y en determinados tipos de leucemia. La diana del imatinib son proteínas anómalas o enzimas que se forman en la superficie o el interior de las células cancerosas y que promueven la proliferación celular descontrolada. Al bloquear estas enzimas, se inhibe la proliferación de las células cancerosas. El gefitinib (Iressa®) se utiliza para tratar el cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Este medicamento ataca a la parte interna del EGFR. Estos receptores se encuentran en la superficie de muchas células sanas, pero algunas células cancerosas tienen muchos más. El EGFR recibe la señal que indica a la célula que debe crecer y dividirse. Cuando el gefitinib bloquea esta señal, puede ralentizar o interrumpir por completo el crecimiento celular.

Aún así, el gefitinib no funciona con todos los pacientes con cáncer de pulmón, sino con un subtipo concreto de cáncer de pulmón.

Aproximadamente el 10 % de los pacientes manifiestan alteraciones genéticas llamadas “mutación en el EGFR” en los tumores cuando se les diagnostica. Estas mutaciones específicas conllevan que el EGFR esté siempre activado y, por tanto, la célula recibe señales continuas para crecer y dividirse. El gefitinib puede desactivar esta señal y detener el crecimiento celular en este subtipo de pacientes. Tras unas pocas semanas, el tumor desaparece. Desafortunadamente, estas mutaciones son muy poco frecuentes y se encuentran principalmente en personas que no han fumado nunca, que representan una minoría de estos pacientes.

Otro ejemplo parecido para el cáncer de pulmón es el crizotinib (Xalkori®). Los pacientes con translocaciones en el ALK, que es otro tipo muy poco frecuente de alteración presente en personas que nunca han fumado, experimentan una reducción rápida del tamaño de los tumores cuando reciben este tratamiento.

El sunitinib (Sutent®) constituye otro ejemplo de medicamento de molécula pequeña. Se usa para tratar el cáncer de riñón avanzado y algunos TEGI, y se considera un medicamento multidiana porque inhibe el receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y otras enzimas. Con todas estas acciones, el sunitinib reduce el crecimiento del cáncer e impide a los tumores crear sus propios vasos sanguíneos, que necesitan para poder crecer y metastatizar. En este caso, no se ha identificado ningún biomarcador para poder distinguir a los pacientes que presentan respuesta al tratamiento de los que no tienen respuesta.

Problemas que plantean los requisitos de los análisis de marcadores genéticos



Kathy Oliver

Alianza Internacional del Tumor Cerebral (IBTA)
Miembro del Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer, ESMO

Una de las cosas que me preocupa como defensora del paciente es que la medicina personalizada podría volverse exclusiva si los tratamientos dirigidos llegasen a crear imperativos y prohibiciones basados en que el perfil genético de un paciente resulte favorable a un tratamiento concreto que se esté desarrollando. Entonces, tenemos que garantizar que las instituciones académicas y la industria tengan incentivos para desarrollar medicamentos innovadores para tratar, además de los casos imperativos, los casos prohibidos, ya que estos pacientes podrían encontrarse sin ninguna opción terapéutica por causa de sus características genéticas. Por supuesto que también está el problema de los costes y de la forma de garantizar que todos los pacientes disfruten de un acceso igualitario a la medicina personalizada. También resulta imprescindible garantizar que los diagnósticos sean precisos y sistemáticos entre los diferentes laboratorios y los diferentes centros para que no se le niegue un tratamiento a ningún paciente basándose en un análisis que no ha sido validado correctamente.

La precisión en los análisis moleculares es vital.



Angelo Paolo Dei Tos

Anatomopatólogo,
ESMO Faculty



Fortunato Ciardiello

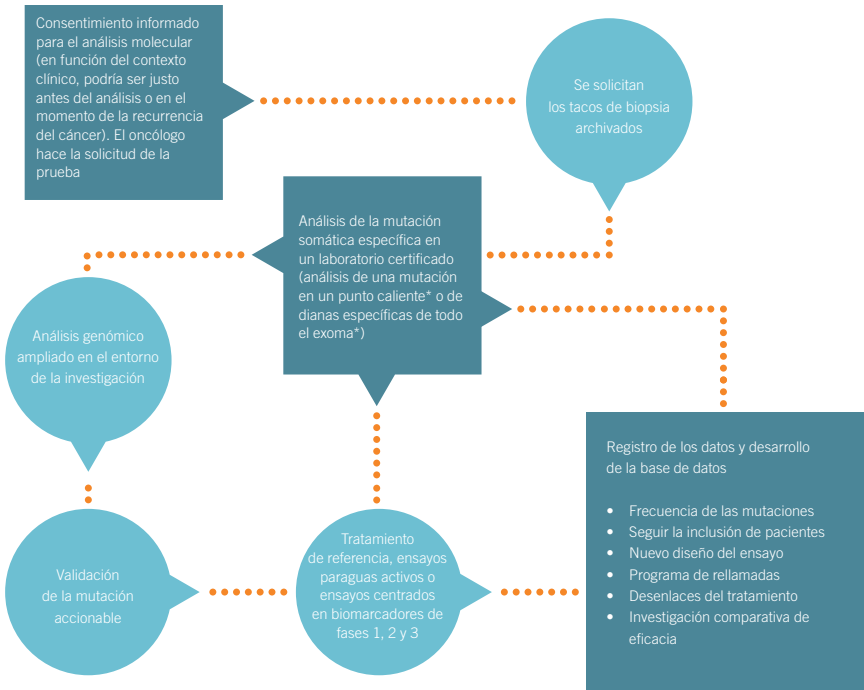
Presidente del Grupo de Estudio de Medicina Personalizada, ESMO

Es muy importante que los análisis sean correctos, especialmente con medicamentos que ya están en el mercado —incluso más importante que los medicamentos experimentales en fase de investigación clínica—.

Figura 6. Diagrama de flujo de muestras de tumores y datos asociados en un proyecto típico de medicina personalizada.

Valoración de la utilidad clínica de los análisis genómicos exhaustivos.

Después de recibir el consentimiento informado del paciente, se extraen muestras de tumor y de ADN en un laboratorio certificado. Después de analizar las mutaciones somáticas específicas, se efectúan análisis más amplios en un contexto de investigación. Los resultados de los análisis se comparten con los oncólogos encargados del tratamiento, y se procede a la validación de los resultados de la investigación si se obtienen datos clínicos pertinentes. Las decisiones terapéuticas se basan únicamente en los resultados validados de los análisis.



Adaptado de Meric-Bernstam F et al. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1849-1857, con permiso.

Saber cómo personalizar su enfermedad: tres ejemplos

Cáncer de pulmón

Los cánceres de pulmón pueden clasificarse en dos categorías principales: cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y cáncer de pulmón microcítico (CPM). La mayoría de los cánceres de pulmón pueden atribuirse al hábito tabáquico. El CPNM y el CPM son trastornos diferentes con diferentes pronósticos y tratamientos. Entre los CPNM existen otros subgrupos: los adenocarcinomas,

los carcinomas epidermoides y algunos otros tipos mucho menos frecuentes.

Se caracterizan por diferentes sensibilidades a fármacos concretos. Por ejemplo, los adenocarcinomas son más sensibles al pemetrexed. En la última década, se han descubierto muchas alteraciones genéticas. En concreto, las mutaciones en el EGFR confieren a estos tumores una gran sensibilidad a los inhibidores de la tirosina-cinasa del EGFR. Las mutaciones del EGFR se encuentran principalmente en personas que nunca han fumado y en personas asiáticas. Otra alteración importante que se ha descubierto recientemente es la translocación del EML4-ALK. Nuevamente, se presenta con más frecuencia en las personas que nunca han fumado. Hay una familia de medicamentos llamada inhibidores del ALK que resultan muy eficaces contra esta translocación. En los últimos años se han identificado muchas alteraciones nuevas y se están investigando fármacos dirigidos específicos para cada una de ellas con resultados prometedores.

Las esperanzas que depositamos en el Proyecto del Genoma Humano residen en personalizar el tratamiento identificando el mejor fármaco dirigido para cada alteración en particular.

¿En qué afectará la medicina personalizada a los pacientes con cáncer de pulmón?



Fortunato Ciardiello

Presidente del Grupo de Estudio de Medicina Personalizada, ESMO, y experto en cáncer de pulmón

Los avances que se están dando en el cáncer de pulmón, desafortunadamente, no son equiparables en el carcinoma espinocelular con respecto al adenocarcinoma de pulmón. En el adenocarcinoma de pulmón estamos empezando a estratificar los tumores y, por tanto, a los pacientes, porque afortunadamente algunas de estas alteraciones se excluyen mutuamente y solo una de ellas es la mutación conductora. De este modo, si la alteración es, como decimos, “tratable”, se puede obtener un beneficio terapéutico específico. En el carcinoma epidermoide no disponemos de bases moleculares muy específicas que nos permitan utilizar tratamientos selectivos.

Es imprescindible que los pacientes conozcan los análisis moleculares. También resulta vital para diagnosticar las metástasis que pongamos todo nuestro empeño en conseguir el material biopsico de más calidad, porque

el informe anatomopatológico tiene una importancia capital, no solo en cuanto a la histología, sino también por las posibles alteraciones moleculares. Este punto tiene una repercusión creciente en el cáncer de pulmón.

Cáncer de mama

Los cánceres de mama pueden clasificarse en dos categorías principales: los tumores hormonosensibles y los que no son hormonosensibles, y pueden subdividirse a su vez en tumores con expresión del HER2 y sin expresión del HER2. Estas características pueden dotar a determinados tumores de una sensibilidad específica a algunos tratamientos hormonales y a los fármacos contra el HER2, como el trastuzumab, el lapatinib, el pertuzumab y el TDM-1. Otro ejemplo de medicina personalizada, pertinente para las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama, es que el análisis genético del propio cáncer (Oncotype DX®) puede ayudar a determinar si es preciso administrar quimioterapia y si la quimioterapia funcionará.

Medicina personalizada en el cáncer de mama



Martine Piccart

Presidenta, ESMO,
y experta en cáncer de mama

Mis dos mensajes para los pacientes son:

Los pacientes deben saber que, hoy en día, su tratamiento depende enormemente de la valoración de unas pocas dianas decisivas en el tumor, como los receptores hormonales y los receptores de HER2, mediante ciertos análisis delicados que no siempre se realizan en las condiciones óptimas. Por tanto, los pacientes tienen que asegurarse de que se hagan en un laboratorio que cumpla los criterios de control de la calidad.

El segundo mensaje es que la ciencia avanza muy rápido y que siempre resulta recomendable que los pacientes vean si existe la posibilidad de participar en ensayos clínicos interesantes en los que se efectúe un perfil más extenso de su tumor del que se hace habitualmente, de modo que

puedan tener acceso a algunos de los fármacos dirigidos muy selectivos que se están desarrollando.

Cáncer de colon

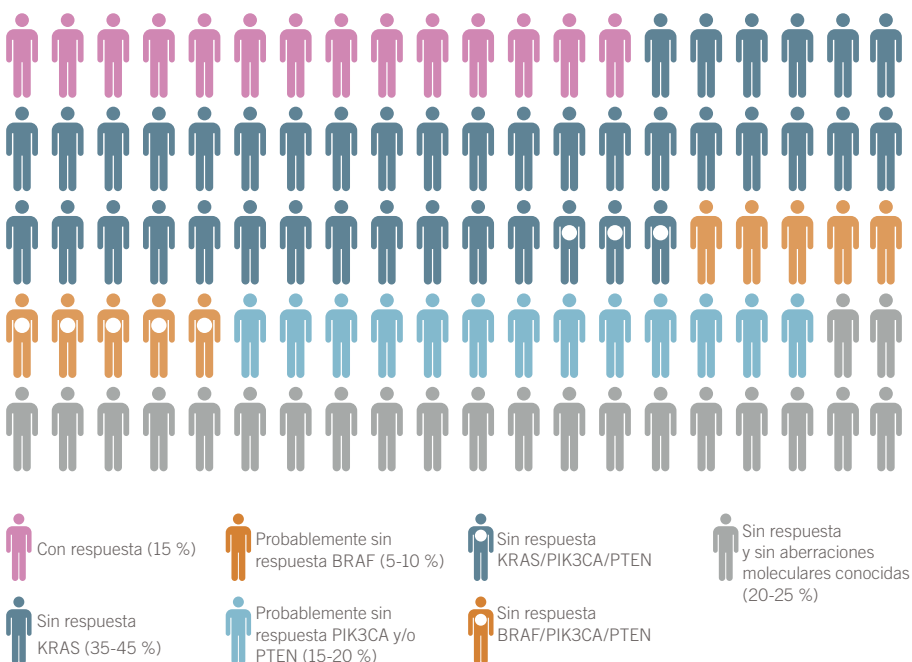
En esta última década hemos visto la aparición de dos anticuerpos contra el EGFR, uno de los genes más activados en el cáncer de colon, llamados cetuximab y panitumumab.

Gracias a la investigación se ha detectado que la expresión de un tipo particular de mutación del KRAS en algunos pacientes otorga al tumor insensibilidad a estos fármacos, mientras que el 80 % restante de los pacientes pueden obtener provecho si reciben un tratamiento con estos fármacos.

Figura 7. Representación gráfica de una cohorte de 100 pacientes con cáncer colorrectal tratados con los fármacos dirigidos cetuximab o panitumumab.

Los pacientes que responden al tratamiento y los que no responden, en función de su perfil molecular, se indican con colores diferentes.

Se muestra una lista del entorno genético de los tumores particulares y su efecto en la respuesta clínica. Las mutaciones somáticas del KRAS, el BRAF y el PIK3CA, así como la pérdida de expresión de la proteína PTEN, se indican con diferentes códigos de colores. Las alteraciones moleculares que se excluyen mutuamente o que coexisten en tumores individuales se muestran aplicando diferentes variantes de colores. Se describen las frecuencias relativas con las que se producen las alteraciones moleculares en los cánceres colorrectales, y los pacientes que responden al tratamiento y los que no responden se presentan con colores diferentes.



Adaptado de Bardelli A et al. J Clin Oncol 2010; 28(7): 1254-1261, con permiso.

Medicina personalizada en el cáncer colorrectal



Eric Van Cutsem

Miembro del Grupo de Estudio de Medicina Personalizada, ESMO, de ESMO Faculty y experto en cáncer colorrectal

Los últimos trabajos realizados gracias a la colaboración en los consorcios europeos han contribuido en gran medida a desenmarañar los factores pronóstico de la resistencia a los anticuerpos contra el EGFR, el cetuximab y el panitumumab. Estos trabajos permiten saber con más certeza los pacientes que no van a responder bien a estos medicamentos. Los estudios más recientes están extendiendo su campo de acción del KRAS como factor pronóstico de resistencia a otros genes RAS más raros, como el H-Ras y el N-Ras. Por lo tanto, hablaremos de análisis en busca de mutaciones del RAS en lugar de mutaciones del KRAS.



Josep Tabernero

ESMO Faculty y experto en cáncer colorrectal

Es fundamental que los pacientes sepan que su enfermedad es compleja. Estamos alcanzando este conocimiento, estamos aprendiendo mucho de la ciencia de esta enfermedad. Intentamos diferenciar tanto como sea posible la enfermedad de un paciente concreto de la de otro paciente.

También debemos tener en cuenta la situación clínica de la enfermedad. No es lo mismo tener un cáncer localizado que un cáncer con metástasis, e incluso si el paciente sufre metástasis, su ubicación y la ubicación de la posible zona donde se va a intervenir quirúrgicamente son factores decisivos. Cada vez con más frecuencia, los pacientes tienen que entender que para poder definir mejor su enfermedad necesitamos tener acceso a los tumores.

Algunas veces tenemos que extraer muestras de sangre para poder determinar en cualquier momento el progreso de la enfermedad; es un aspecto fundamental para que puedan disponer de las mejores opciones terapéuticas, pero también para diseñar nuevos ensayos clínicos que, en última instancia, desembocarán en la obtención de tratamientos más satisfactorios.



Jean-Yves Blay

ESMO Faculty y experto en sarcoma

¿Cómo afectará a los pacientes con sarcoma una estrategia personalizada en la oncología médica?

El primer factor consiste en garantizar que el tumor se manipula en un centro con experiencia; los centros de referencia se organizan en redes que existen en todos los países y hay que ponerse en contacto con ellos para asegurar una manipulación multidisciplinaria con todas las garantías.

El segundo mensaje que cabe resaltar es asegurarse de que el tumor recibe un diagnóstico histológico correcto y, actualmente en muchos casos, un diagnóstico molecular. Esto también está garantizado en un

centro de referencia organizado en una red de anatomopatólogos colaboradores y de laboratorios de anatomopatología.

El tercer y último punto es que la participación del paciente en la investigación clínica es fundamental, y que se erige como un criterio de calidad de la atención del paciente. Es bien conocido desde hace mucho tiempo que los pacientes que participan en ensayos clínicos tienen mejores resultados en general por muchos motivos, entre otros la selección, pero también porque disponen de un acceso rápido a tratamientos innovadores. Hay formas diferentes de obtener información sobre la existencia de un centro especializado y su ubicación. Internet es vital para obtenerla. Debemos mejorar las técnicas para simplificar el trabajo de los pacientes a la hora de encontrar el centro más adecuado y más cercano en todos los países de la UE. Es una tarea esencial y creo que las organizaciones internacionales como la ESMO tienen una gran responsabilidad en esta materia.



Fortunato Ciardiello

Presidente del Grupo de Estudio de Medicina Personalizada, ESMO

¿Es posible aplicar la medicina personalizada a todos los tipos de tumores?

La respuesta es, sin duda, afirmativa, porque cada tumor es heterogéneo y en cualquier tipo de tumor de cualquier paciente podemos encontrar la forma de explotar esa heterogeneidad, pero el camino que queda por recorrer y el ritmo con que se avanza son diferentes en cada tumor. Los mejores exponentes de estos casos son el cáncer de mama y algunas leucemias.

Los pacientes han de entender que es vital participar de forma activa en los ensayos clínicos. Además, deben hacerse ensayos clínicos para intentar obtener más información sobre los mecanismos de la enfermedad. La era de los ensayos clínicos a gran escala —ensayos clínicos aleatorizados con 5000 pacientes en los que se investigan la quimioterapia de referencia con la adición o sin la adición de un fármaco nuevo— ha pasado.

Son demasiado caros y los resultados son mínimos, así que tenemos que reinventarnos. La interacción con los pacientes también es básica. Cada vez que un paciente firma un consentimiento informado para participar en un ensayo clínico, espera recibir un tratamiento mejor. Sin embargo, salga lo que salga de esa experiencia individual, el ensayo también debe ser útil para recabar conocimientos que pueden aplicarse con otros pacientes. Entonces, es muy importante donar muestras de tejido tumoral, de sangre y de otras partes del organismo. Es un proceso muy dilatado en el tiempo que nos mantendrá ocupados durante muchos años. Puede que cuando me jubile sigamos trabajando en este sentido, porque la lucha contra el cáncer no es tan fácil.

Hace unos treinta o cuarenta años hablábamos del cáncer como una enfermedad incurable. Seguimos empeñándonos en eliminar la negación de la definición del cáncer, pero la personalización de la medicina requiere no solo una gran concienciación por parte del paciente y de los grupos de discusión de pacientes, sino también presionar a los organismos gubernamentales. Al principio la personalización de la medicina saldrá cara y por ello existen ciertas dudas, por si será demasiado cara. Por otro lado, la personalización de la medicina conlleva poner todos los empeños en obtener los mejores resultados posibles para cada paciente, y el tema de los costes siempre acaba por salir a relucir.



Sabine Tejpar

ESMO Faculty

¿Por qué resulta tan rematadamente lento el proceso de personalización de la medicina?

Es preciso conocer la biología que subyace a la medicina personalizada. El principal motivo por el que avanza tan lentamente es la escasez de ideas científicas suficientemente maduras con las que poder ofrecer algo tangible.



Solange Peters
ESMO Faculty

La única manera de avanzar, de demostrar los conceptos y de encontrar nuevos medicamentos es disponer de grupos de colaboración excelentes y aunar esfuerzos. Para probar un tratamiento en cien pacientes, a veces necesitamos docenas de centros que incluyen apenas uno o dos pacientes cada uno. Urge intensificar y reforzar en el futuro todas las vías de colaboración posibles, eliminando por completo —o casi por completo, al menos— la perspectiva competitiva. Debemos trabajar juntos para hacer evolucionar la ciencia y olvidarnos de la representación nacional o regional de la investigación que hemos cultivado hasta ahora. Creo que hoy la prioridad es disponer de redes de instituciones muy activas para lograr acercar rápidamente los nuevos tratamientos a nuestros pacientes.



Sabine Tejpar
ESMO Faculty

Las verdaderas ventajas de la medicina personalizada son, por supuesto, que tendremos la capacidad de ofrecer a un determinado paciente una atención de mucha más calidad, un grado mucho mayor de eficacia terapéutica del que podemos alcanzar actualmente.

También es probable que aparezcan otras formas de efectuar el seguimiento de los pacientes, incluso de repetir la extracción de muestras para los diagnósticos moleculares; de otro modo, no sería posible personalizar el tratamiento. Son estos los dos ámbitos en los que tendremos que trabajar en los próximos años para llevar la medicina personalizada a la práctica clínica.

Tabla 1. Retos de la medicina personalizada para el cáncer.

Científicos

- Los mecanismos moleculares de las enfermedades
- Los mecanismos moleculares del fármaco

Desarrollo de pruebas diagnósticas con fines terapéuticos

- Selección de biomarcadores

Codesarrollo del fármaco y el diagnóstico

- Investigación

Comerciales

Normativos

De reembolso

Logísticos

Formativos

De protección de datos

¿Por qué es importante que los pacientes con cáncer conozcan la medicina personalizada?

Aunque el ámbito del cáncer progresa hacia la medicina personalizada, con medicamentos dirigidos a tumores específicos, en una encuesta reciente se ha puesto de manifiesto que muchos pacientes no son conscientes de esta revolución.

“Es evidente que sigue siendo necesario que los pacientes tengan más información sobre la medicina personalizada, una responsabilidad conjunta del equipo de atención multidisciplinario, los grupos de apoyo al paciente y los medios de comunicación”, afirma Sabine Tejpar, MD, del Hospital Universitario de Leuven, Bélgica.

La Dra. Tejpar presentó los resultados de la encuesta en el Congreso ESMO de 2012. Para que los pacientes saquen provecho de estos tratamientos dirigidos, hay que enviar una muestra tumoral para que se analice, y este análisis de biomarcadores puede llevar una semana o incluso más.

La encuesta concluyó que la mayoría de los pacientes (el 74 %) estaría dispuesta a retrasar el tratamiento durante este período para someterse a otro análisis tumoral con la esperanza de poder obtener resultados positivos con el tratamiento personalizado. En la misma encuesta se comprobó que la mayoría de los pacientes permitirían a los hospitales guardar las muestras tumorales para seguir investigando en el futuro.

Es un tema fundamental, porque los pacientes tienen que saber que en la actualidad pueden hacerse diversas pruebas nuevas de los tejidos y las muestras tumorales, pero que pueden suponer retrasar el comienzo del tratamiento. Deben saber que estos análisis se realizarán principalmente con sus muestras biológicas, que son materiales extraídos del organismo humano, como tejidos, sangre, orina o saliva, y que pueden utilizarse para personalizar la atención del paciente o procesarse y conservarse para continuar con la investigación médica en el futuro. En la mayoría de los casos estos tejidos son los mismos que se utilizan para diagnosticar el cáncer. Por tanto, los pacientes no tienen que hacer nada más que dar su consentimiento para que se utilicen sus muestras biológicas para el análisis. En los últimos años hemos ido descubriendo que las características de los tumores pueden cambiar, y existe la posibilidad de tener que volver a pedirle al paciente una nueva biopsia para reajustar su tratamiento.

De las muestras biológicas podemos extraer ADN, que nos da la posibilidad de acceder a millones de datos nuevos. Por consiguiente, no cabe duda de que la recogida de material biológico resulta de gran utilidad para la investigación. De hecho, varias instituciones están creando biobancos o colecciones de muestras biológicas. El término “biobanco” puede definirse de muchas maneras, pero la definición que aquí adoptamos es “una colección organizada de material biológico humano y la información asociada que se conserva con uno o más fines de investigación”.

En estas colecciones de muestras biológicas conservadas, la información personal se protege al máximo y todos los datos están anonimizados o “enmascarados”. Estas colecciones son cruciales para seguir con la investigación e identificar nuevas dianas y nuevos factores pronósticos.

Cada una de las muestras puede contener ADN, ARN, proteínas u otras moléculas que permitirán a los investigadores comprender mejor por qué y cómo apareció el cáncer y, quizás, ofrecer datos que conduzcan al desarrollo de nuevos tratamientos.

Por este motivo, en algunos centros se les pide a los pacientes que donen muestras biológicas para la investigación. Los biobancos necesitan muestras de tejido de gran calidad para poder desarrollar la medicina personalizada. Desafortunadamente, la investigación actual en este ámbito se ve truncada por la escasa calidad de las muestras de tejidos y las condiciones de conservación deficientes. La posibilidad de disponer de grandes cantidades de muestras permite a los científicos identificar alteraciones específicas en el ADN, el ARN y las proteínas. Es útil en varias esferas. En primer lugar, permite identificar nuevas dianas para nuevos medicamentos. En segundo lugar, resulta esencial descubrir nuevos factores pronósticos, lo que significa que los pacientes, gracias a sus características genéticas, pueden recibir el medicamento más apropiado y eficaz o el que presente menos efectos tóxicos.

Un marcador pronóstico es un instrumento que permite predecir el pronóstico, la esperanza de vida y la posibilidad de que el cáncer se cure o recurra. El marcador pronóstico está vinculado con el tratamiento, porque puede predecir el desenlace del mismo: si el tratamiento funciona, si tiene efectos perjudiciales o si no hay muchas probabilidades de que funcione.

Por estas razones, es fundamental que los pacientes y las familias conozcan estos avances y que ayuden a los médicos y a los investigadores a difundir el mensaje de la importancia de utilizar y donar sus tejidos para fines de investigación, porque pueden ayudar a otros pacientes en el futuro.

Perspectivas de la defensa del paciente sobre la extracción de tejidos y la investigación

Pregunta de Selma Schimmel: “Una de las perspectivas en la defensa del paciente y la investigación es la ingente tarea de intentar explicar la importancia de la extracción de tejidos y muestras biológicas a los pacientes con los que realmente trabajas a diario.”



Kathy Oliver

Alianza Internacional
del Tumor Cerebral (IBTA)
Miembro del Grupo de Trabajo
de Pacientes con Cáncer,
ESMO

Nosotros, como asociaciones de pacientes, estamos en una situación privilegiada para ayudar a informar a los pacientes sobre los problemas y las ventajas de la medicina personalizada. Podemos asegurarnos de que los pacientes entiendan la terminología que se utiliza hablando un lenguaje que comprenden y poniéndolos en contacto con recursos fiables que les ayudarán a desentrañar este nuevo mundo de perfiles genéticos, medicina personalizada y diagnósticos.

También estamos siendo testigos de la aparición de vacunas personalizadas e inmunoterapias para las cuales se requerirán muestras de tejido de los pacientes con el fin de fabricar una vacuna específica para cada uno. Por tanto, cuando un paciente done tejido para la investigación, sería útil que una parte se guarde en un biobanco para que el propio paciente pueda utilizarlo en un futuro para una vacuna contra el cáncer fabricada a su medida.



Francesco De Lorenzo

Coalición Europea de Pacientes con Cáncer (ECPC). Miembro del Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer, ESMO

Creemos que la información es el primer medicamento para un paciente con cáncer y que necesitamos aún más datos para llegar a la medicina personalizada.

Lo que verdaderamente pienso que tenemos que intentar es hacer saber a los pacientes que la medicina personalizada es otro tratamiento más, no el único tratamiento. Es preciso informar al paciente de que la quimioterapia sigue siendo un tratamiento muy bueno y que existen varios tratamientos hormonales, intervenciones quirúrgicas y otras medidas terapéuticas, porque de otro modo les estamos ofreciendo muy mala información y les damos esperanzas que no van a poder cumplirse.

Los profesionales que trabajamos con el cáncer debemos implicarnos más en la organización de los biobancos. Hemos estado trabajando con la Organización de Institutos Europeos del Cáncer (OECI) y pedimos que, en el

momento en que un paciente ofrezca una muestra, también tenga derecho a que se utilice en el futuro. Hemos estado colaborando con el Dr. Paolo Casali para publicar un documento sobre este tema. En primer lugar, un paciente tiene que poder conocer los resultados de los análisis de los tejidos, por sí mismo o a través del médico de cabecera, y en segundo lugar, el paciente debe tener derecho a ofrecer la muestra con la condición de que se guarde una parte por si se necesita en el futuro. Es algo que la comunidad científica también tiene que aceptar.



Jola Gore-Booth

EuropaColon. Miembro del Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer, ESMO

La reciente encuesta de la Dra. Sabine Tejpar con 811 pacientes de Argentina, China, Francia, Alemania, Italia, España y el Reino Unido planteó diversas cuestiones. Me sorprendieron los resultados porque, trabajando como trabajo con pacientes, había previsto respuestas diferentes a las preguntas que se formularon. Una de ellas era: “¿Los pacientes están dispuestos a donar tejido a los hospitales?” Casi todos los pacientes, el 91 %, permitirían a un hospital conservar una muestra del tumor para investigaciones futuras. Por tanto, creo que aquí tenemos algo significativo, y me gustaría añadir que la Dra. Tejpar dijo algo muy importante: “Yo, como médica clínica, no me sentiría cómoda pidiéndoles tejido si no supiese que tengo algo que ofrecer; si sé que tengo algo que ofrecer y algo que dar a cambio, no tengo ningún reparo en pedirle tejido a un paciente. Siempre pueden contestar que no, pero tengo que hacer la pregunta.”



Fortunato Ciardiello

Presidente del Grupo de Estudio de Medicina Personalizada, ESMO

Lo que se ha intentado desde la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer es aplicar un nuevo concepto de colaboración entre los oncólogos médicos para ofrecer a los pacientes de toda Europa un acceso más fácil a nuevos tratamientos en el contexto de ensayos clínicos en los que se emplee la estrategia personalizada. Parece simple, pero en realidad es muy complejo. Así, en varios países tenemos grupos que van a trabajar juntos recogiendo muestras de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con suerte en el momento de la aparición de las metástasis; los pacientes empezarán sus propios tratamientos específicos para el cáncer metastásico, pero se centralizará la manipulación de las muestras para comprobar si existe una expresión génica más compleja. Si todo sale bien, este análisis de mutaciones génicas permitirá seleccionar a pacientes concretos que, después del fracaso

de su tratamiento de segunda o tercera línea, son aptos para recibir un tratamiento nuevo.

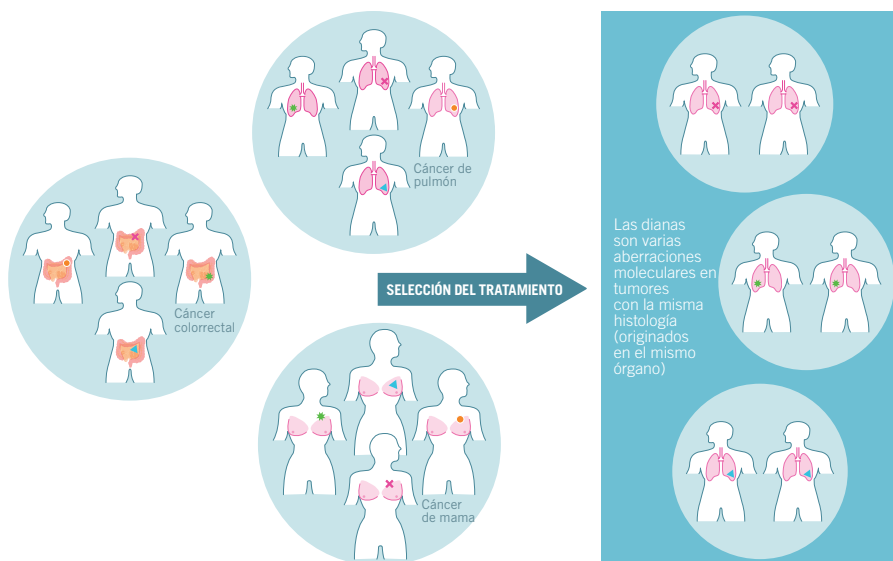
¿Qué deben saber los pacientes sobre la medicina personalizada y los ensayos clínicos?

Los pacientes deben saber que participar en ensayos clínicos específicos es vital tanto para ellos mismos como para el resto de la sociedad. Es preciso que sean conscientes de que una biopsia o una muestra de sangre pueden marcar la diferencia, de que les permitirá tener más información que, si se utiliza del modo correcto, puede ser vital para determinar, hoy en día pero también en el futuro, cuál es el método terapéutico más adecuado para ellos.

Figura 8. Diseño de un ensayo clínico basado en la histología para analizar varias aberraciones moleculares.

Se escoge el tratamiento para dirigir la acción contra diversas alteraciones moleculares que aparecen en tumores situados en el mismo órgano (pulmón).

En la parte de la izquierda podemos ver tres grupos de pacientes con cáncer de pulmón, colorrectal y de mama. Los símbolos (triángulo azul, estrella verde, cruz roja y círculo naranja) representan diferentes aberraciones genómicas detectadas en sus muestras tumorales. Los ensayos clínicos se hacen sobre tipos de tumores específicos, se determinan las características moleculares de los pacientes y después se les asignan medicamentos específicos en función de las aberraciones moleculares detectadas en sus muestras tumorales. En la parte de la derecha vemos a los pacientes, todos con tumores primarios ubicados en el mismo órgano (pulmón), cuyo tratamiento se selecciona para centrar la acción en aberraciones moleculares específicas.

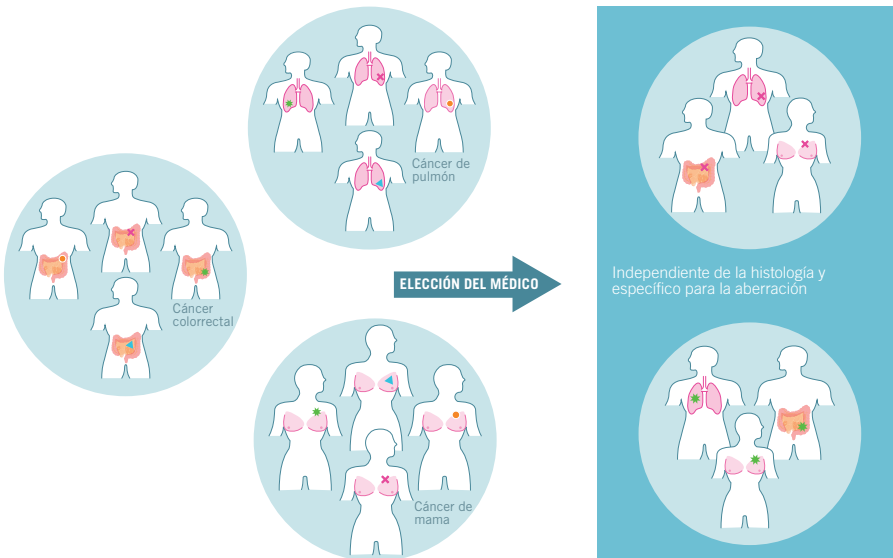


Adaptado de Sleijfer S et al. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1834-1841, con permiso.

Figura 9. Diseño de un ensayo clínico de aberraciones específicas independientemente de la histología.

Se escoge el tratamiento para dirigir la acción contra la misma alteración molecular que se observa en tumores de órganos diferentes.

En la parte de la izquierda podemos ver tres grupos de pacientes con cáncer de pulmón, colorrectal y de mama. Los símbolos (triángulo azul, estrella verde, cruz roja y círculo naranja) representan diferentes aberraciones genómicas detectadas en sus muestras tumorales. Se hacen ensayos clínicos para evaluar la asignación de fármacos para aberraciones moleculares específicas de diferentes tipos de tumores, se determinan las características moleculares de los pacientes y después se les asignan medicamentos específicos en función de las aberraciones moleculares detectadas en sus muestras tumorales. En la parte derecha se muestran los pacientes con tumores, pero esta vez ubicados en órganos diferentes, cuyo tratamiento se escoge en función de las aberraciones moleculares específicas que se establecen como dianas, independientemente de la ubicación primaria del tumor.



Adaptado de Sleijfer S et al. J Clin Oncol 2013; 31(15): 1834-1841, con permiso.

Personalización de los hábitos de vida saludables

Los crecientes conocimientos que vamos acumulando nos hacen más conscientes de que debemos vivir cuidándonos. Concretamente, se ha demostrado en la población general que el hábito tabáquico, el alcohol y la obesidad provocan daños en el ADN o menoscaban la salud aprovechándose de las debilidades genéticas que puedan

existir. Los conocimientos cada vez más amplios sobre la base genética de la enfermedad nos han permitido darnos cuenta de lo importante que es cuidar nuestro cuerpo.

Actualmente se están siguiendo varias líneas de investigación para identificar las debilidades genéticas y las predisposiciones de cada persona a sufrir un cáncer. Esto implica que, gracias a los avances en las técnicas genéticas, será posible detectar a estas personas que tienen más probabilidades de sufrir un cáncer y, por tanto, que también se podrán personalizar sus hábitos de vida en función de las características genéticas.

Sin embargo, es posible que algunos cánceres no se vean alterados por modificaciones en los hábitos de vida y una vida saludable y que no se puedan evitar, lo que plantea aún más desafíos a la comunidad científica.

Atención personalizada del cáncer

Pregunta de Selma Schimmel: “¿Cómo podemos unificar las medidas de apoyo a los pacientes? Necesitamos promover la concienciación de la gente e informar al público de este cambio de paradigma, de que la investigación del cáncer es un problema mundial. Entonces, ¿cómo hacemos llegar el mensaje global a la gente sabiendo que internet permite a los pacientes de todo el mundo leer información común, que la investigación no cae en saco roto y que el tejido que se recoja en Hamburgo puede afectar a los resultados de un centro de investigación del cáncer en Rochester?”



Kathy Redmond
Editora de la revista Cancer
World

Creo que es interesante que usemos el término “medicina personalizada” como un concepto nuevo cuando, en realidad, la atención de máxima calidad del cáncer siempre ha sido personalizada. Durante muchos años hemos estado diciendo que la atención debe centrarse en el paciente y que las decisiones clínicas tienen que adaptarse no solo a las características genéticas del paciente, sino también a sus preferencias, a su bienestar físico y a las circunstancias sociales concretas. Este proceso se define mejor como atención personalizada del cáncer. La medicina personalizada —el desarrollo de fármacos cuya diana sea una mutación específica— constituye un avance científico importante pero, desafortunadamente, se ha exagerado mucho sobre este tema, que en realidad ha

tenido una repercusión escasa para los pacientes con cáncer. Estas exageraciones suscitan falsas expectativas sobre lo que puede ofrecer la medicina personalizada a la amplia mayoría de los pacientes en la actualidad, y es necesario intensificar los empeños en asesorar a los pacientes para enviar mensajes claros sobre los cánceres que en la actualidad están aprovechando las ventajas que ofrece la medicina personalizada, pero también sobre las posibilidades que ofrecen los tratamientos dirigidos para los pacientes con cáncer. Una de las claves de este mensaje consiste en que el análisis de las mutaciones debe realizarse en laboratorios certificados con competencia para hacer las pruebas, ya que es fundamental que los resultados sean precisos y sistemáticos. Por desgracia, los análisis mutacionales, cuando existe un medicamento cuya diana es una de las mutaciones, no son

accesibles para todos los ciudadanos europeos en la actualidad. En algunos países los pacientes se enfrentan a escollos importantes para acceder a los fármacos dirigidos, incluso cuando existe una indicación clara según los análisis de mutaciones. Este también es un punto importante en la defensa de los pacientes.



Francesco De Lorenzo

Coalición Europea de Pacientes con Cáncer (ECPC)
Miembro del Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer, ESMO

¿Cuál es el futuro de la medicina personalizada para el cáncer en Europa?

Desde el punto de vista del paciente, la medicina personalizada aportará nuevos tratamientos y al mismo tiempo determinará un cambio de rumbo en los sistemas sanitarios. El concepto de medicina personalizada es totalmente opaco para el público general, para los pacientes y, con frecuencia, para los políticos y los legisladores. El acceso a la medicina personalizada dependerá de un cambio total de perspectiva con respecto a toda la atención sanitaria y será necesario un nuevo contrato social de salud que obligará a reabrir una negociación con la sociedad. En esta negociación, el papel de los pacientes y de las asociaciones de pacientes será decisivo. Hay que reconocer que no siempre se tendrá el mejor tratamiento

disponible en todos los lugares donde haya pacientes con cáncer que reciban un tratamiento para su enfermedad.

En Europa no es un problema exclusivo de los países de Europa oriental, sino que también ocurre en Europa occidental, donde el acceso a los tratamientos es muy diferente si comparamos dos estados miembros como el Reino Unido e Italia y nos fijamos en las regiones septentrionales y meridionales de estos mismos estados miembros. Por lo tanto, es preciso que la UE actúe conjuntamente con una estrategia armonizada que ataje las desigualdades en el acceso a la salud.

Entonces, ¿qué promete el concepto de medicina personalizada? Ofrece “el medicamento apropiado para el paciente adecuado en el momento oportuno”. Este es el punto fundamental para el paciente, para garantizar que no va a ser sobretratado o infratratado. Desde una perspectiva económica, con el aumento de los tratamientos dirigidos habrá un riesgo menor de que se utilicen tratamientos caros con pacientes que no van a responder, ofreciendo así un valor añadido en la atención médica y ventajas para los pacientes, la sociedad y los sistemas sanitarios a largo plazo.

¿Cómo puede hacerse realidad esa promesa?

Será necesario hacer cambios en la forma de desarrollar, regular y recompensar los medicamentos. Será preciso colaborar en mayor medida con una gran diversidad de actores en el ámbito de la asistencia sanitaria, especialmente con los pacientes. Además, los sistemas sanitarios tendrán que ponerse al día con respecto a la ciencia. Este fue un mensaje clave que los pacientes con cáncer presentaron en la iniciativa de la Alianza Europea para la Medicina Personalizada, en la que participaron múltiples actores. Concretamente, en el ámbito de la investigación, hicimos las siguientes peticiones:

- Una investigación más multidisciplinaria, con una colaboración más estrecha entre los fabricantes de medicamentos y de pruebas diagnósticas, los médicos clínicos, los biólogos, los bioestadistas y los especialistas en tecnologías de la información y la comunicación.
- Infraestructuras que puedan articular grandes plataformas de cribado para detectar poblaciones específicas de pacientes y que ofrezcan herramientas de TI pertinentes, como simulaciones o la toma de decisiones asistida por ordenador.
- Aumento de la investigación básica y también cooperativa y precompetitiva sobre biomarcadores.
- Más fondos para los ensayos clínicos académicos internacionales de todas las enfermedades.

En todo su conjunto, el ámbito normativo debe permitir a todos los pacientes acceder a la medicina personalizada. Es vital. Hay que intensificar la investigación y coordinar los hallazgos que faciliten el desarrollo de la medicina personalizada. En este contexto, es preciso instaurar nuevos métodos de reembolso para garantizar que los nuevos tratamientos sean accesibles para los pacientes.

En cuanto a las infraestructuras, hay que crear un instituto europeo para trasladar la información de los laboratorios a la medicina. Creo que este es el punto prioritario y urgente que la UE tiene que respaldar para que los estados miembros lo desarrollen. Si no se produce esta traslación de conocimientos, no existirá la medicina personalizada. Asimismo, es necesario que los profesionales sanitarios tengan formación continua, que debe lograrse desarrollando guías que se plasmen en un documento real para poder responder a los cambios tecnológicos y científicos que se van produciendo con regularidad. Solo de este modo el paciente podrá recibir el tratamiento adecuado en el momento oportuno. Es evidente que los pacientes tienen que ser una parte imprescindible de este diálogo para desarrollar las guías. Por tanto, llamamos al Comisario Europeo de Salud a que desarrolle guías para la medicina personalizada que diversos actores puedan aplicar a nivel nacional y a crear las infraestructuras necesarias para estos fines.

Finalmente, resulta esencial informar a los pacientes y al público general sobre la medicina personalizada. Trasladar esta promesa de la ciencia a la realidad —desde la medicina personalizada hasta una mejor calidad de vida— no tendrá ninguna eficacia si los pacientes no tienen suficientes datos sobre la materia.



El **adenocarcinoma** es un tipo de cáncer que se origina en el tejido epitelial. El tejido epitelial abarca, entre otros, la superficie de la piel, de las glándulas y de una diversidad de tejidos que revisten las cavidades y los órganos del cuerpo. Para que se clasifique como adenocarcinoma, las células no tienen por qué formar parte de una glándula siempre que tengan capacidades secretoras. Los adenocarcinomas bien diferenciados tienden a asemejarse al tejido glandular del que derivan, mientras que los adenocarcinomas poco diferenciados pueden no tener esa apariencia. Tiñendo las células en una biopsia, un anatomopatólogo puede determinar si el tumor es un adenocarcinoma u otro tipo de cáncer. Los adenocarcinomas pueden surgir en muchos tejidos del cuerpo dada la amplia distribución de las glándulas por todo el organismo. Si bien es posible que no todas las glándulas secreten la misma sustancia, siempre que las células tengan una función secretora, se consideran glandulares y su forma maligna se denomina, por tanto, adenocarcinoma. Cabe destacar que los tumores de las glándulas endocrinas (p. ej. el páncreas, las glándulas suprarrenales, etc.) no suelen denominarse adenocarcinomas, sino que normalmente se llaman tumores neuroendocrinos. Si el tejido glandular es anómalo pero benigno, se llama adenoma. Los adenomas, benignos, no suelen invadir otros tejidos y raramente metastatizan. Los adenocarcinomas, malignos, invaden otros tejidos y metastatizan con frecuencia.

La **oncogenia** es un proceso por el que las células sanas se transforman en células cancerosas. Se caracteriza por una progresión de alteraciones a nivel celular, genético y epigenético que en última instancia reprograman una célula para que comience una división celular desregulada, formando así una masa tumoral.

La **medicina empírica** es un método que se guía por la experiencia en la práctica o por observaciones y que no se basa en el método científico. El término “tratamiento empírico” también se utiliza cuando se comienza un tratamiento antes de que se confirme el diagnóstico. El motivo más habitual es que la confirmación del diagnóstico puede llevar su tiempo y retrasar el tratamiento podría ser perjudicial para el paciente. Un ejemplo puede ser el tratamiento con antibióticos, cuando no hay tiempo para esperar los resultados del aislamiento del patógeno causante de la infección. Sin embargo, una vez se detecta el patógeno y se analiza la sensibilidad o la resistencia que tiene al tratamiento con diferentes antibióticos, el médico puede modificar el tratamiento. En el contexto del cáncer, antes los oncólogos trataban a la mayoría de los pacientes diagnosticados de un tipo de cáncer determinado con el mismo fármaco o la misma combinación, pero no todos los pacientes respondían a este tratamiento. En los últimos años se han recabado más datos científicos gracias a la investigación, posibilitando que se pase del tratamiento empírico al tratamiento ajustado para determinados subgrupos de pacientes en función de un análisis del tumor y de las características del paciente.

La **epigenética** es el estudio de las alteraciones en la expresión de los genes provocadas por mecanismos diferentes de la modificación de la secuencia de ADN subyacente. Básicamente se refiere a modificaciones funcionales importantes en el genoma que no conllevan un cambio en la secuencia de nucleótidos. Ejemplos de alteraciones epigenéticas son la metilación del ADN y la modificación de las histonas.

El **exoma** es una parte del genoma formada por secuencias de nucleótidos, llamados exones, codificados por genes. Aunque el exoma constituye una porción muy pequeña del genoma, se cree

que las mutaciones en esta estructura albergan el 85 % de las mutaciones patológicas. Por lo tanto, la secuenciación del exoma puede determinar la base genética de algunas enfermedades.

Una **mutación en la línea germinal** es toda variación detectable y heredable en la estirpe de las células germinales. Las mutaciones en estas células se transmiten a la descendencia, al contrario de las que se producen en las células somáticas. Una mutación en la línea germinal da lugar a una mutación constitucional en la descendencia, es decir, una mutación presente en casi todas las células del organismo.

El **grado de diferenciación** refleja las diferencias existentes entre las células cancerosas y el resto del tejido sano del que proceden. La puntuación de la graduación (de G1 a G4) aumenta a medida que se difumina la diferenciación celular. Los tumores pueden clasificarse con escalas de cuatro, tres o dos niveles según la institución y el tipo de tumor. La graduación de los tumores es diferente de la estadificación, que es una medida del grado de diseminación del cáncer a otras partes del organismo.

Las **tecnologías ultrarrápidas** tienen su importancia porque la demanda de métodos más rápidos, más eficaces y más baratos para descubrir nuevos fármacos ha pasado a un primer plano. El cribado ultrarrápido es un método que se utiliza especialmente en el descubrimiento de fármacos nuevos. Mediante la robótica, un software de procesamiento de datos y de control de la calidad, dispositivos de manipulación de líquidos y unos detectores muy sensibles, el cribado ultrarrápido permite a los investigadores efectuar rápidamente millones de análisis químicos, genéticos y farmacológicos. Gracias a este proceso se pueden identificar con celeridad compuestos activos, anticuerpos o genes que modulan una vía biomolecular concreta. Los resultados de estos experimentos ofrecen puntos de partida para diseñar fármacos y para comprender la interacción o la función de un proceso bioquímico concreto en la biología. La biología celular ultrarrápida consiste en utilizar nuevos equipos con técnicas de biología celular clásicas para dar respuesta a cuestiones biológicas que no podrían lograrse con los métodos convencionales. Puede incorporar diferentes técnicas para permitir investigaciones rápidas y paralelas masivas sobre el funcionamiento de las células y la interacción con otras células, y la forma en que los patógenos explotan estos procesos para causar la enfermedad. La biología ultrarrápida constituye una faceta de lo que también se ha llamado “investigación ómica” —la conexión entre la biología a gran escala (genoma, proteinaoma, transcriptoma), la tecnología y los investigadores.

La **histología** es un estudio de las estructuras celulares y de los tejidos efectuado mediante un examen al microscopio. La histología consiste en estudiar el tejido sano y la anatomopatología abarca el estudio de los tejidos enfermos. El término “**histopatológico**” se aplica al estudio de las características de tejidos tumorales al microscopio.

Una **mutación en un punto caliente** es todo locus de la secuencia del ácido desoxirribonucleico o de un cromosoma en el que se producen de forma preponderante mutaciones o aberraciones.

El **Proyecto del Genoma Humano** es un proyecto de investigación científica internacional con el objetivo principal de determinar la estructura genética de la especie humana. Los primeros fondos oficiales que se aportaron a este proyecto salieron de agencias gubernamentales de los EE. UU. Se anunció un anteproyecto del genoma en el año 2000 y un proyecto completo en el 2003, y siguen publicándose análisis nuevos y más detallados. La mayor parte de la secuenciación promovida por vías gubernamentales se llevó a cabo en universidades y centros de investigación de los Estados Unidos de América, el Reino Unido, Japón, Francia, Alemania y España. Los investigadores continúan

identificando genes que codifican proteínas y las funciones que tienen; el objetivo es encontrar genes patógenos y, posiblemente, emplear la información para desarrollar tratamientos más específicos. El genoma de cada individuo (excepto en el caso de los gemelos univitelinos y de los organismos clonados) es único, pero la cartografía del genoma humano conlleva la secuenciación de múltiples variaciones de cada gen. En el Proyecto del Genoma Humano no se estudió todo el ADN que se encuentra en las células humanas; aproximadamente el 8 % de todo el genoma sigue sin secuenciarse.

En genética, una **mutación** es una alteración de la secuencia de nucleótidos del genoma. Las mutaciones son consecuencia de lesiones no reparadas en los genomas del ADN o el ARN (normalmente provocadas por la radiación o por mutágenos químicos), de errores en el proceso de replicación o de la inserción o la eliminación de segmentos del ADN producida por elementos genéticos móviles. Las mutaciones pueden producir alteraciones discernibles en las características observables (fenotipo) de un organismo o no producirlas. Las mutaciones tienen una función tanto en los procesos biológicos normales como en los anómalos, entre ellos la evolución, el cáncer y el desarrollo del sistema inmunitario. La mutación puede causar diferentes tipos de alteraciones en las secuencias. Las mutaciones en los genes pueden no tener ningún efecto en absoluto, alterar el producto de un gen o evitar que un gen funcione correctamente o por completo. Las mutaciones también se pueden producir en regiones que no contienen genes.

Una **neoplasia** es una masa anómala de tejido derivada de anomalías en el crecimiento o la división de las células. Antes de la neoplasia las células suelen comenzar un patrón de crecimiento anormal, como metaplasia o displasia. Sin embargo, la metaplasia o la displasia no siempre desembocan en una neoplasia. El crecimiento de las células neoplásicas supera al de los tejidos sanos que las rodean y no se produce de forma coordinada con estos. El crecimiento persiste con el mismo exceso incluso después de que el estímulo cese. Normalmente forma un bloque o tumor. Las neoplasias pueden ser benignas, precancerosas (carcinoma in situ) o malignas (cáncer).

Las **alteraciones proteinómicas** son alteraciones en la expresión, ubicación, función e interacción de las proteínas expresadas por el material genético.

Las mutaciones que no son de línea germinal se denominan **mutaciones somáticas**, que también se llaman mutaciones adquiridas.

Los **tumores epidermoides** se originan a partir de un tipo de célula epitelial denominada célula escamosa. Estas células constituyen el componente principal de la zona superficial de la piel, y el carcinoma epidermoide es una de las formas principales del cáncer de piel. Sin embargo, las células escamosas también se encuentran en la mucosa del tubo digestivo, de los pulmones y de otras zonas del organismo y, por lo tanto, el carcinoma epidermoide se manifiesta como un tipo de cáncer en diversos tejidos, entre ellos los labios, la boca, el esófago, la vejiga urinaria, la próstata, los pulmones, la vagina y el cuello cervicouterino, entre otros. A pesar de compartir el nombre de carcinoma epidermoide, los cánceres epidermoides de diferentes zonas del cuerpo pueden llegar a manifestar enormes diferencias en cuanto a los síntomas iniciales, la evolución natural, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

En este glosario se incluyen contenidos basados en las entradas de la Wikipedia (http://en.wikipedia.org/wiki/Main_Page).

Agradecimientos

Las citas de los defensores de los pacientes que se han utilizado en este manual proceden del III Foro Europeo de los Defensores de los Pacientes en Acción (Third European Advocacy in Action® Forum) promovido por Vital Options International® y que tuvo lugar durante el Congreso ESMO de 2012 en Viena. El foro reunió a líderes con influencia del ámbito de los defensores europeos de pacientes con cáncer para tratar diversos temas de la medicina personalizada. El foro se coorganizó entre el Grupo de Trabajo de Pacientes con Cáncer ESMO y Vital Options International®, y en colaboración con el comité de defensa del paciente de la Organización Europea del Cáncer (ECCO). Del desarrollo del programa se ocupó la ESMO, y nos gustaría agradecer a la Sra. Selma Schimmel, directora general y fundadora de Vital Options International®, que moderase el foro y cuyas preguntas a los ponentes durante el foro se han utilizado en este documento. Además, queremos enviar nuestro agradecimiento a todos los revisores y al personal ESMO implicado en el proceso editorial y el diseño de esta guía, especialmente a: la Dra. Svetlana Jezdic, la Sra. Francesca Longo, el Sr. Juan Pablo Fernández, el Sr. Andrea Norsa, el Sr. Robert Schaeffer y la Sra. Gracemarie Bricalli.

Declaración de conflictos de intereses:

Dra. Marina Garassino: ningún conflicto de intereses que declarar.

Notas

SOCIEDAD EUROPEA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Los pacientes son el motor y la inspiración de todos los congresos relacionados con la oncología y de los programas de formación, y son el motivo por el que los oncólogos fuerzan el avance de la ciencia constantemente para revisar los tratamientos existentes y descubrir nuevas opciones terapéuticas. Con las actividades para los pacientes se cumple uno de los objetivos fundamentales de la ESMO: difundir el conocimiento entre los pacientes con cáncer, sus cuidadores, los grupos de defensa de los pacientes y el público general.

Para obtener más información, consulte la página [esmo.org/Patients](https://www.esmo.org/Patients)



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE