

Medicina personalizada en cáncer: terapias dirigidas basadas en el perfil genético y molecular del paciente

Dr. Jorge Meléndez Zajgla
Dra. Vilma Maldonado
jmelendez@inmegen.gob.mx

El cáncer aparece cuando algunas células del cuerpo dejan de responder a los mecanismos que normalmente regulan su crecimiento. En vez de cumplir su función, envejecer y morir cuando corresponde, continúan dividiéndose. A veces forman tumores localizados; en otros casos, logran invadir tejidos cercanos o diseminarse a otros órganos. Dicho así suena simple, pero detrás de ese proceso hay una enorme complejidad.

El cáncer hoy es una de las principales causas de enfermedad y muerte en el mundo. En el transcurso de esta enfermedad no solo hay una carga clínica, sino también hay un impacto emocional, familiar, social y económico. Durante décadas, el tratamiento se sostuvo sobre tres pilares: cirugía, radioterapia y quimioterapia. El problema es que, sobre todo en el caso de la quimioterapia y radioterapia, el daño de los fármacos no siempre se limita a las células tumorales, también se afectan tejidos sanos, y de ahí vienen muchos de los efectos secundarios que

suelen acompañar al tratamiento.

Durante mucho tiempo, la lógica clínica fue relativamente directa: si dos pacientes tenían un tumor del mismo órgano, era razonable ofrecerles esquemas parecidos. Sin embargo, esa idea empezó a mostrar grietas. Algunos pacientes respondían bien, otros recaían pronto, y no faltaban los casos en que la toxicidad era desproporcionada frente al beneficio. Esa diferencia, vista una y otra vez en la práctica, fue sugiriendo algo incómodo pero necesario: tumores que parecen iguales bajo una etiqueta clínica pueden ser bastante distintos en su biología.

De ahí surge la medicina personalizada, también llamada medicina de precisión. Su apuesta central consiste en mirar al tumor con más detalle, identificar qué alteraciones están sosteniendo su crecimiento y, a partir de eso, elegir tratamientos más ajustados a cada caso. No elimina la incertidumbre, por supuesto, pero sí intenta reducir esa antigua costumbre de tratar a todos casi de la misma manera.

¿Qué es la medicina personalizada en cáncer?

La medicina personalizada parte de una idea que hoy parece casi evidente, aunque tardó años en consolidarse: no todos los tumores son iguales, incluso cuando se originan en el mismo órgano. Por eso ya no basta con decir “cáncer de mama” o “cáncer de pulmón” como si cada categoría fuera homogénea. Ahora interesa saber si hay mutaciones puntuales, fusiones génicas, cambios en la expresión de proteínas o alteraciones en rutas de señalización que estén empujando el comportamiento de cada tumor.

En la práctica, eso se traduce en preguntas muy concretas. ¿El tumor tiene una mutación en EGFR? ¿Sobreexpresa HER2? ¿Presenta una fusión en ALK o ROS1? ¿Muestra alta inestabilidad de microsatélites? Cada una de esas respuestas puede cambiar el panorama terapéutico. A veces abre la puerta a un fármaco dirigido; otras veces ayuda más bien a descartar opciones que probablemente no serían útiles.

Un ejemplo clásico es el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Dentro de ese grupo se reconocen subtipos moleculares definidos por alteraciones en los genes de EGFR, ALK, ROS1, BRAF y otras dianas. Eso ha permitido seleccionar tratamientos con una lógica más afinada y, en varios pacientes, mejorar la respuesta clínica de forma importante. No significa que el problema esté resuelto, pero sí que el tratamiento deja de apoyarse solo en el órgano de origen y empieza a apoyarse en la biología del tumor (Figura 1).

Quizá uno de los cambios más interesantes de este enfoque es conceptual. El cáncer deja de entenderse únicamente como una masa localizada y empieza a verse como un proceso biológico dinámico, sostenido por cambios moleculares específicos. En ese sentido, la medicina personalizada no solo cambia qué medicamento se usa; cambia, hasta cierto punto, la manera de pensar el diagnóstico, el pronóstico y la enfermedad misma.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

Subgrupos moleculares y terapias dirigidas



Figura 1 Caracterización molecular en el cáncer y su uso en la medicina personalizada, el ejemplo del cáncer de pulmón de células no pequeñas.

¿Cómo se obtiene el perfil genético y molecular del tumor?

Para aplicar la medicina personalizada primero hay que conocer, con cierto detalle, el “mapa” molecular del tumor. Casi siempre el proceso comienza con la obtención de una pequeña muestra de tejido tumoral (biopsia). En algunos casos también puede analizarse sangre periférica para detectar ADN tumoral circulante; a eso se le conoce como biopsia líquida, y su utilidad ha ido creciendo, sobre todo cuando conseguir una nueva muestra de tejido resulta complicado o implica demasiado riesgo para el paciente.

Una vez obtenida la muestra, entran en juego varias técnicas. La secuenciación de nueva generación permite estudiar muchos genes al mismo tiempo y así detectar alteraciones relevantes para el cáncer. La inmunohistoquímica ayuda a ver si ciertas proteínas están presentes o sobreexpresadas, como HER2 o PD-L1. Métodos como la hibridación in situ fluorescente permiten identificar amplificaciones, deleciones o reordenamientos cromosómicos.

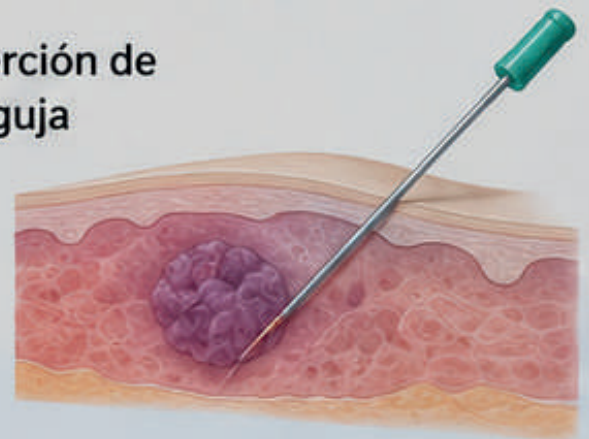
Ahora bien, producir datos no equivale automáticamente a entenderlos. La interpretación suele requerir patólogos, biólogos moleculares, bioinformáticos y oncólogos clínicos trabajando en conjunto. En varios hospitales, esta discusión se da en reuniones multidisciplinarias donde se revisa toda la información molecular junto con el contexto clínico del paciente. Y eso importa, porque una alteración aislada rara vez dice todo por sí sola.

Al final, lo que se busca no es acumular hallazgos, sino traducirlos en decisiones útiles. El reporte molecular intenta justamente eso: señalar qué cambios tienen valor diagnóstico, cuáles podrían asociarse con pronóstico y qué tratamientos aprobados o en investigación podrían tener sentido para ese perfil tumoral.

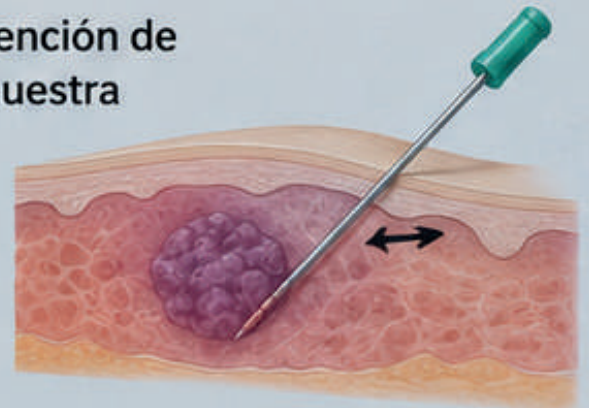
1. Localización del área



2. Inserción de la aguja



3. Obtención de la muestra



4. Muestra obtenida para análisis



Terapias dirigidas: tratamientos más específicos

Las terapias dirigidas son fármacos diseñados para actuar sobre moléculas que las células cancerosas necesitan para crecer, dividirse o sobrevivir. A diferencia de la quimioterapia convencional, que suele afectar a muchas células de rápida división, estas terapias intentan intervenir en mecanismos más concretos. La idea, al menos en principio, es tratar al tumor con mayor precisión.

Entre las terapias dirigidas más conocidas están los inhibidores de tirosina cinasa, que bloquean proteínas alteradas como EGFR, ALK, ROS1, BCR-ABL o BRAF. También están los anticuerpos monoclonales, que reconocen blancos específicos en la superficie celular. Algunos bloquean señales de crecimiento; otros facilitan el reconocimiento inmunológico del tumor, y otros funcionan como vehículos que llevan un agente citotóxico directamente a la célula tumoral. Dicho así, suena muy limpio. En la práctica clínica, claro, el panorama suele ser más matizado.

Un punto crucial es que estas terapias no sirven para todos los pacientes ni para todos los tumores. Para usarlas, primero debe demostrar-

se que la diana molecular realmente está presente. En otras palabras, el tratamiento depende del biomarcador. Sin esa evidencia, la promesa de precisión se vuelve bastante frágil.

También conviene decirlo sin adornos: "dirigido" no significa "libre de toxicidad". Hay efectos cutáneos, gastrointestinales, hematológicos o cardíacos que pueden ser relevantes. Y, quizá más importante, muchos tumores terminan desarrollando resistencia. A veces aparecen nuevas mutaciones; otras veces se activan vías alternativas o sobreviven clones menos sensibles al fármaco. Por eso hoy se exploran combinaciones terapéuticas y estrategias de seguimiento más dinámicas, intentando adelantarse, aunque sea un poco, a esa capacidad de escape del tumor.



Beneficios clínicos de la medicina personalizada

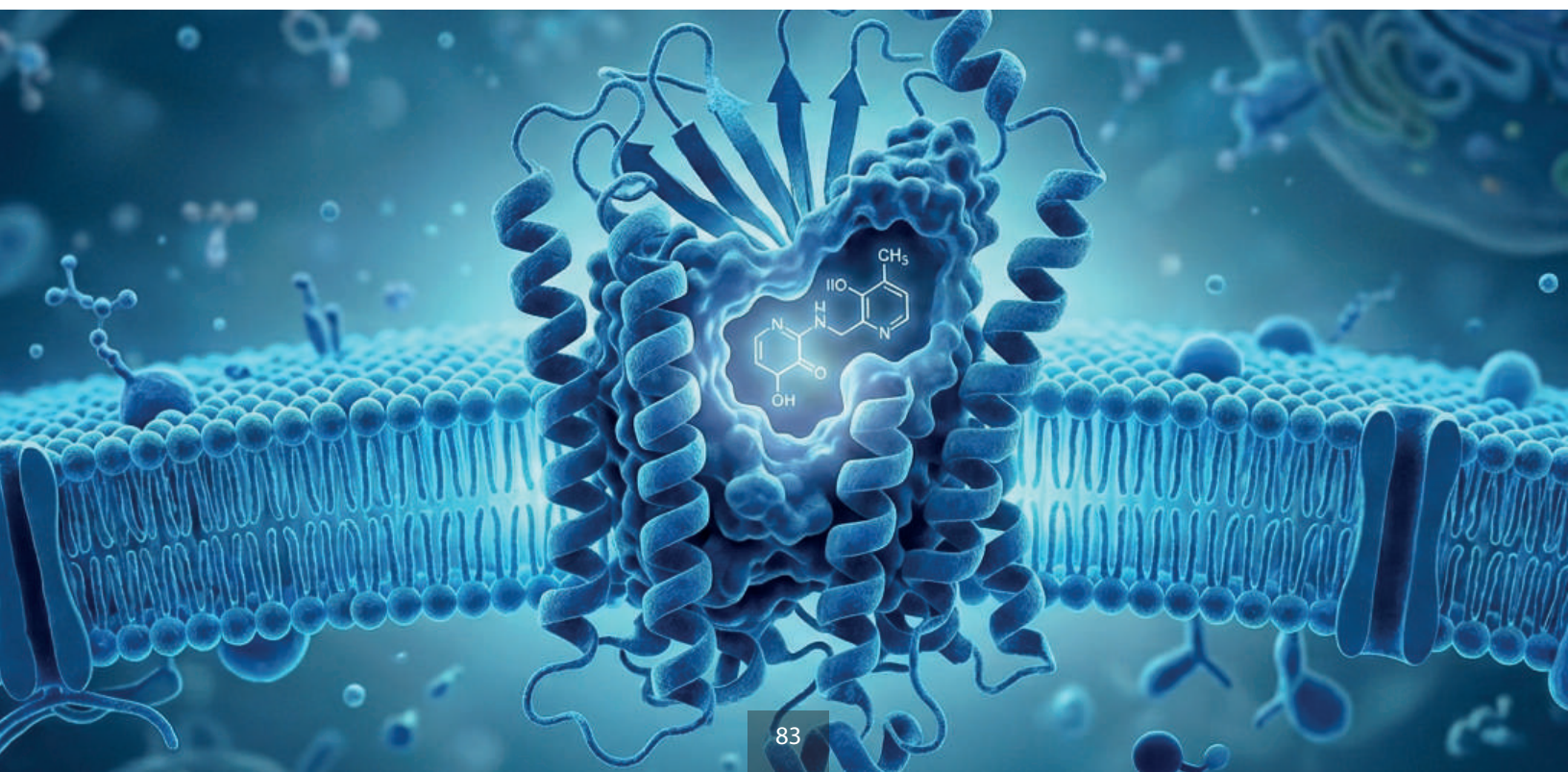
Cuando existe una diana molecular clara y un tratamiento capaz de bloquearla, la medicina personalizada puede ofrecer ventajas reales. Una de las más evidentes es aumentar la probabilidad de respuesta, porque el tratamiento se elige a partir de una alteración biológica concreta y no solo del sitio anatómico donde apareció el tumor.

En distintos tipos de cáncer se ha visto que este enfoque puede mejorar la supervivencia libre de progresión y, en ciertos subgrupos, también la supervivencia global. No ocurre siempre ni de la misma manera en todos los contextos, pero los beneficios son lo bastante consistentes como para haber cambiado la práctica oncológica en varios escenarios. Además, seleccionar mejor a los pacientes evita exponer a muchas personas a terapias costosas o potencialmente tóxicas que, siendo honestos, probablemente no les aportarían demasiado.

Otro valor importante es que reduce una parte del viejo esquema de ensayo y error. No lo elimina, porque la oncología sigue cargando bastante incertidumbre, pero sí permite tomar

decisiones con un poco más de fundamento. En algunos casos, eso cambia no solo el tratamiento, sino también la conversación clínica: se puede explicar con mayor claridad por qué se elige una opción y no otra.

De todos modos, quizá lo más sensato sea evitar idealizaciones. Que una terapia sea más específica no garantiza por sí mismo una respuesta duradera ni una tolerancia sencilla. Su fortaleza está, más bien, en ofrecer una estrategia más racional y más cercana a la biología real del tumor.



Desafíos y limitaciones actuales

A pesar de sus avances, la medicina personalizada todavía enfrenta varios retos. El primero, y tal vez el más evidente fuera de los grandes centros especializados, es el costo. Las pruebas de secuenciación, la infraestructura para procesar los datos y muchos de los tratamientos dirigidos siguen siendo caros. Eso limita su incorporación en sistemas públicos de salud y, en países de ingresos medios y bajos, puede volverla una posibilidad más teórica que real.

Otro problema importante es la heterogeneidad tumoral. Dentro de un mismo tumor pueden coexistir poblaciones celulares distintas, con alteraciones diferentes y comportamientos también distintos. Esa diversidad interna favorece la aparición de resistencia y complica la respuesta sostenida a los tratamientos. En términos prácticos, significa que el perfil molecular obtenido en un momento determinado puede quedarse corto para explicar lo que ocurrirá meses después.

Por esa razón, el seguimiento del cáncer se ha vuelto más complejo. A veces hay que repetir biopsias o recurrir a biopsias líquidas seriadas para observar cómo cambia el tumor a lo largo del tiempo. Y a eso se suma otra dificultad menos visible, pero muy real: la enorme cantidad de datos que producen los estudios genómicos. Interpretarlos exige herramientas bioinformáticas especializadas y personal capacitado, algo que no siempre está disponible.

Tampoco se pueden dejar de lado los problemas éticos y regulatorios. La información genómica es muy sensible. Obliga a discutir privacidad, consentimiento, almacenamiento de datos y uso responsable de los resultados. En el fondo persiste una pregunta incómoda: cómo evitar que estos avances terminen ampliando las desigualdades en salud en vez de reducirlas.

Aplicaciones emergentes: inmunoterapia personalizada y terapias celulares

La medicina personalizada ya no se limita a las terapias dirigidas “clásicas”. En los últimos años también ha impulsado estrategias inmunológicas que intentan aprovechar el sistema inmune del propio paciente para atacar al tumor de manera más específica.

Uno de los ejemplos más llamativos son las terapias con células CAR-T. El procedimiento, dicho de forma simple, consiste en extraer linfocitos T del paciente, modificarlos genéticamente para que reconozcan un antígeno tumoral y reinfundirlos después. En ciertos cánceres hematológicos, sobre todo en pacientes con recaída o enfermedad refractaria, los resultados han sido lo bastante llamativos como para cambiar la conversación sobre lo que era posible. Aun así, sería exagerado presentarlas como una respuesta universal. Su costo es muy alto, la logística es compleja y existen efectos adversos graves, como el síndrome de liberación de citocinas.

La investigación actual intenta trasladar parte de ese éxito a los tumores sólidos, aunque ahí los resultados han sido bastante más discretos. También se están buscando formas de simplificar la manufactura celular, abaratar procesos y desarrollar productos alogénicos listos para usar. Nada de eso es menor, porque buena parte del futuro de estas terapias dependerá no solo de su eficacia, sino de si pueden hacerse viables fuera de unos pocos centros muy especializados.

Al mismo tiempo, la inteligencia artificial y el análisis masivo de datos empiezan a ganar terreno en la oncología de precisión. Estas herramientas pueden integrar información clínica, molecular y de respuesta terapéutica para encontrar patrones y apoyar decisiones médicas. Todavía hay cautela, y quizá con razón, pero parece difícil pensar que su papel vaya a ser secundario en los próximos años.

Escenario futuro y consideraciones éticas

Todo sugiere que la oncología será cada vez más personalizada. A medida que el perfilamiento molecular se vuelva más accesible y se validen nuevos biomarcadores, es probable que una proporción creciente de las decisiones clínicas se apoye en información genética y molecular más detallada. También seguirán expandiéndose ensayos tipo “cesta” y “paraguas”, en los que los pacientes se agrupan por alteraciones moleculares y no únicamente por el órgano afectado.

Pero ese panorama, prometedor en muchos sentidos, también abre preguntas difíciles. ¿Quién tendrá acceso real a estas tecnologías? ¿Cómo se protegerán los datos genéticos? ¿Con qué criterios se decidirá qué pruebas y qué tratamientos vale la pena incorporar a los sistemas de salud? Son preguntas menos vistosas que una nueva terapia, pero probablemente igual de importantes.

Por eso, el futuro de la medicina personalizada no dependerá solo del avance científico. Harán falta políticas públicas, marcos regulatorios y discusiones éticas capaces de acompañar ese desarrollo. En otras palabras, el reto no es únicamente hacer posible la medicina de precisión, sino hacerla útil, justa y socialmente sostenible.



Conclusión

La medicina personalizada en cáncer ha cambiado de forma importante la manera de entender, diagnosticar y tratar la enfermedad. Al centrar las decisiones terapéuticas en las alteraciones genéticas y moleculares de cada tumor, permite diseñar tratamientos más específicos y aumentar la probabilidad de beneficio clínico en distintos grupos de pacientes.

En varios contextos, este enfoque ha mejorado la respuesta al tratamiento, la calidad de vida y, en ciertos casos, también la expectativa de vida. Sin embargo, su integración completa todavía tropieza con obstáculos relevantes: heterogeneidad tumoral, resistencia, costos elevados y acceso desigual. Nada de eso invalida sus avances, pero sí obliga a mirarlos con un poco más de realismo.

Todo apunta a que el futuro de la oncología estará cada vez más ligado a la convergencia entre genómica, biología molecular, bioinformática e inteligencia artificial. La pregunta de fondo, quizá, no es solo qué tan sofisticadas llegarán a ser estas herramientas, sino si podrán traducirse en beneficios concretos para los pacientes y no quedarse únicamente en desarrollos prometedores.



Referencias

Precision Oncology: 2023 in Review. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38084089/>

Advances in mutation-driven precision oncology and related developments. PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10715685/>

A phase I/II trial of trastuzumab plus erlotinib in metastatic HER2-positive breast cancer: a dual ErbB targeted approach. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19299235/>

A Phase I/II Trial of Trastuzumab plus Erlotinib in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: A Dual ErbB Targeted Approach. PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6042515/>

A Phase I/II Trial of Trastuzumab plus Erlotinib in Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. ScienceDirect. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526820911706371/>

Precision Oncology: 2023 in Review. OUCI. <https://ouci.dntb.gov.ua/en/works/4LwR0jW7/>

Precision oncology: A narrative review of recent developments and challenges. Researcher.Life. <https://discovery.researcher.life/article/precision-oncology-a-narrative-review-of-recent-developments-and-challenges/06d4df-55854d35949836e3f8ce9ab5f8>

Precision Oncology—The Quest for Evidence. Semantic Scholar. <https://www.semanticscholar.org/paper/Precision-Oncology%E2%80%94The-Quest-for-Evidence-Soldatos-Kaduthanam/361e6f-6823d2a496228e255e31a9bf59f6013ed3>

CAR-T cell therapy: breakthroughs, challenges and emerging applications. International Journal of Research in Medical Sciences. <https://www.msjonline.org/index.php/ijrms/article/view/14481>

Next-Generation CAR-T and TCR-T Cell Therapies for Solid Tumors. PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12191048/>

Toward a More Precise Future for Oncology. Semantic Scholar. <https://www.semanticscholar.org/paper/Toward-a-More-Precise-Future-for-Oncology.-Murciano-Goroff-Taylor/a5ef6197997ac1a6bc6997f54fa0aa105e244025>

Precision oncology: A narrative review of recent developments and challenges. Semantic Scholar. <https://www.semanticscholar.org/paper/Precision-oncology:-A-narrative-review-of-recent-Muruthi-Rapando/588687c2f-96d1a2e556e0c68dd43ac4e26e24d92>

Cell and gene therapies at the forefront of innovative medical care. South African Medical Journal. http://www.scielo.org.za/scielo.php?script=sci_art-text&pid=S0256-95742019000100008

