



Artículo de revisión

## Utilidad en la prevención, tratamiento y pronóstico de la medicina de precisión en oncología

### Usefulness of precision medicine in improving prevention, treatment and prognosis in oncology

Eduardo Reyna-Villasmil MD<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dr. en Medicina Clínica, Esp. en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

#### RESUMEN

**Introducción:** el desarrollo de la genética en las últimas décadas ha abierto una nueva era. La medicina de precisión ha aprovechado estos avances para desempeñar un papel cada vez más importante en la prevención, el diagnóstico y tratamiento del cáncer. **Objetivo:** evaluar la utilidad de la medicina de precisión en la prevención, tratamiento y pronóstico en oncología. **Discusión:** los estudios de la carcinogénesis han llevado al descubrimiento de eventos cruciales en el desarrollo de neoplasias malignas, identificando subtipos distintos de varios tumores comunes desde el punto de vista molecular. Con ello se ha logrado una mejor caracterización de los tumores que antes solo dependía de los hallazgos histopatológicos y el desarrollo de nuevos fármacos, generando cambios en el paradigma de la atención del paciente oncológico. La identificación de mutaciones que pueden predisponer al cáncer como las mutaciones BRCA en el cáncer de mama, ha facilitado el cribado para identificar pacientes para ayudar a tomar decisiones y modificar el riesgo. **Conclusiones:** la eficacia de varias terapias antitumorales sugiere el inicio de una era en la que las acciones preventivas y decisiones clínicas estarán basadas en el perfil de anomalías genéticas del tumor, mejorando el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes. Esto conducirá a que cada vez sea más frecuente este tipo de tratamiento de precisión basado en el perfil de cambios genéticos.

**Palabras clave:** oncología; medicina de precisión; prevención; diagnóstico; tratamiento.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.  
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

**Historia del artículo:**  
Fecha recibido: agosto 30 de 2021  
Fecha aceptado: febrero 2 de 2022

**Autor para correspondencia:**  
Dr. Eduardo Reyna  
sippenbauch@gmail.com

**DOI**  
10.31260/RepertMedCir.01217372.1279

## ABSTRACT

*Introduction:* advances in genetics in recent decades has ushered a new era. Precision medicine has used these advances to play an increasingly important role in cancer prevention, diagnosis and treatment. *Objective:* was to evaluate the usefulness of precision medicine in improving prevention, treatment and prognosis in oncology. *Discussion:* studies on carcinogenesis have propelled the discovery of crucial events in the development of malignant neoplasms, identifying specific molecular subtypes of several common tumors. This has resulted in a better characterization of tumors, which previously depended only on anatomopathological findings, and has enabled the development of new drugs, which have shifted the oncologic care paradigm. The identification of mutations that may determine predisposition to cancer, such as, BRCA mutations in breast cancer, has facilitated screening to identify patients and help improve decision making and modify risk. *Conclusions:* the efficacy of various antitumor therapies suggests the beginning of an era in which preventive actions and clinical decisions will be based on the profile of genetic abnormalities of the tumor, improving patient prognosis and quality of life. This will allow an increase in the use of this type of precision treatments based on the profile of genetic changes.

*Key words:* oncology; precision medicine; prevention; diagnosis; treatment.

© 2024 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## INTRODUCCIÓN

La medicina de precisión (también conocida como dirigida o específica) está basada en el conocimiento de la etiología genética de la enfermedad y su objetivo es utilizar un tratamiento adaptado a las alteraciones moleculares específicas que producen la patología. El concepto subyacente de este enfoque es perfeccionar el tratamiento mediante el uso de fármacos precisos con el fin de minimizar los efectos secundarios y optimizar los costos de atención, ya que esta terapia dirigida reduce el riesgo de ineficacia y efectos adversos.<sup>1,2</sup>

La idea de la medicina de precisión no es nueva, ya que su concepto fue desarrollado sobre la base de la identificación de la causa específica.<sup>3</sup> En oncología la introducción de procedimientos personalizados en la práctica clínica ha sido posible por el desarrollo de técnicas de análisis que permiten identificar cambios genéticos y vías moleculares claves en la etiología de las neoplasias malignas, que están presentes o ausentes en individuos con diagnóstico histopatológico tumoral similar.<sup>1</sup>

En la actualidad varias técnicas genéticas y genómicas se utilizan para identificar la "diana molecular de la medicina de precisión" (mutaciones de genes individuales, aberraciones cromosómicas, trastornos de la metilación). Incluyen la secuenciación de nueva generación, las pruebas citogenéticas y moleculares, como son: amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple, hibridación in situ fluorescente, hibridación genómica comparativa de *arrays*, estudios de expresión génica y técnicas de pruebas proteómicas.<sup>4,5</sup> El objetivo de la investigación fue evaluar la utilidad en la prevención, tratamiento y pronóstico de la medicina de precisión en oncología.

## BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER

Las investigaciones destinadas a comprender el trasfondo genético del cáncer a principios de los años 70 produjeron grandes avances con el desarrollo de un modelo de herencia del retinoblastoma, basado en el análisis de la incidencia en las familias afectadas y con el desarrollo de la teoría relativa al mecanismo del efecto de los genes supresores (hipótesis de los dos aciertos de Knudson).<sup>6,7</sup> Estas publicaciones fomentaron la investigación sobre las neoplasias malignas. En la actualidad, estudios clínicos e investigación genética han señalado que 5% a 10% de las neoplasias pertenecen a síndromes neoplásicos hereditarios, caracterizados en la mayoría de los casos por un patrón autosómico dominante y en forma más rara autosómico recesivo.<sup>8,9</sup>

Alrededor de 15% de los casos de cáncer son familiares y están determinados por herencia multifactorial (interacción de factores ambientales genéticos y cancerígenos que aumentan la sensibilidad individual a los efectos) y el 85% restante aparece como enfermedad esporádica.<sup>10</sup> Los estudios del genoma de pacientes y de células malignas han llegado a la conclusión que son diferentes: el genoma constitucional presenta estabilidad y ausencia de variabilidad a lo largo de la vida, mientras que el de las células neoplásicas malignas es heterogéneo e inestable, lo cual es la razón de la variabilidad tanto en el paciente durante la progresión del tumor como, en diferentes sujetos con cáncer del mismo tipo histopatológico.<sup>11</sup>

Estudios genéticos han demostrado que las neoplasias malignas clasificadas en un grupo único basado en estudios histopatológicos, representan varios tipos tumorales diferentes. Esto es común en casos de cáncer de pulmón, tradicionalmente clasificado como de células pequeñas y

no pequeñas (adenocarcinoma y de células escamosas). Sin embargo, las pruebas genéticas han revelado gran complejidad de las formas moleculares.<sup>12</sup>

El desarrollo de los tumores es un proceso largo en el tiempo (entre 5 y 20 años) y el curso con diferentes etapas está determinado por mutaciones celulares acumuladas que provocan cambios en las propiedades biológicas.<sup>13</sup> Se han propuesto las siguientes características comunes de las células tumorales<sup>14</sup>: funcionamiento independiente a las señales de crecimiento, falta de sensibilidad a estímulos de apoptosis y necrosis, capacidad de invasión local y generación de metástasis, activación de procesos patológicos de replicación y angiogénesis alterada. Estos procesos son favorecidos por reprogramación del metabolismo energético celular, escape a la identificación inmune, inestabilidad del genoma e inflamación de tejidos adyacentes.

En la actualidad existen dos teorías principales que explican la transformación neoplásica: la clonal y la de células madres malignas. Ambas sugieren la expansión de las células neoplásicas al desarrollo de clones celulares genéticamente diferentes y a la selección de estos clones de mayor potencial de proliferación y adaptación al ecosistema tisular.<sup>15,16</sup> La diferencia entre las teorías reside en las propiedades de la célula que inicia el proceso de transformación. Según la teoría clonal, la transformación es desencadenada por una célula aleatoria que sufre la primera mutación, mientras en la otra la célula madre es maligna. Estas células forman una subpoblación pequeña (<1%) de células tumorales con propiedades biológicas particulares, por ejemplo bajo potencial de proliferación sin capacidad de diferenciación final y/o con marcadores de superficie característicos.<sup>16</sup>

En la transformación neoplásica el papel principal es de tres grupos de genéticos: oncogenes, genes supresores y genes mutadores. Los primeros son formas activadas de protooncogenes que están presentes en todas las células. El proceso de transformación neoplásica estimula la proliferación celular. En la mayoría de las neoplasias malignas es posible identificar un oncogén que es la causa principal (mutación conductora) responsable de la división celular incontrolada. Este fenómeno se denomina "adicción al oncogén". Los genes supresores controlan los puntos de división celular dirigiendo a las células mutadas hacia la vía de reparación de daños en el ADN o la muerte programada (apoptosis). Por último, los genes mutadores (genes de reparación del ADN y el ciclo celular) eliminan las bases no emparejadas y mal emparejadas causantes de las mutaciones.<sup>13</sup>

El desarrollo, curso clínico y respuesta a la terapia del cáncer están afectados por estos genes que tienen papeles claves en la transformación maligna (genes de alta penetrancia). Pero también por otros de penetrancia moderada y baja, como aquellos que participan en la angiogénesis, adhesión celular, reacción inmunitaria sistémica, crecimiento tumoral

local, potencial de metástasis, respuesta al tratamiento y otros procesos.<sup>13</sup>

En la transformación maligna esos genes están conectados en redes complejas de interdependencia mutua. Todos están regulados por otros genes en jerarquías superiores en la vía de señalización (genes *upstream*) y ellos también regulan la actividad los de jerarquías inferiores (genes *downstream*). Este es un sistema de regulación "vertical" con interrelaciones mutuas de los genes que se expresan en vínculos "horizontales". Por ejemplo, modificaciones del ecosistema tumoral local (tisular) y sistémico (reacciones inmunológicas).<sup>17</sup>

Las alteraciones funcionales de oncogenes, genes supresores y mutadores conducen a inestabilidad genética de las células malignas. Esta puede expresarse en el plano cromosómico (aberraciones del número y estructura de los cromosomas), a escala génica (acumulación de mutaciones) o en alteraciones de la regulación epigenética (hipometilación que contribuye a la inestabilidad cromosómica e hipermetilación de los genes supresores y mutadores que conduce a pérdida funcional). La acumulación de alteraciones genéticas provoca cambios en sus propiedades biológicas y lleva al desarrollo de resistencia terapéutica.<sup>13,18</sup>

## MEDICINA DE PRECISIÓN EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Ofrece nuevas opciones de abordaje a los pacientes tanto con síndromes de cáncer hereditario como con neoplasias malignas esporádicas. Los primeros portadores de mutaciones críticas pueden beneficiarse de la medicina de precisión en los siguientes aspectos<sup>19,20</sup>:

*Profilaxis*: en la mayoría de estos casos, el aumento del riesgo puede afectar a un órgano concreto o a varios dentro del espectro de riesgo. Un ejemplo es el cáncer colorrectal hereditario no poliposo, también conocido como síndrome de Lynch. Su espectro de afección clínica incluye cánceres de colon, endometrio, ovario, vías biliares, tracto urinario, estómago y sistema nervioso central. El conocimiento de este aspecto permite optimizar la profilaxis con planificación de pruebas o resección de órganos sanos en función del riesgo de desarrollar neoplasias malignas.

*Quimioprevención*: administración de fármacos profilácticos destinados a reducir el riesgo de desarrollo de cáncer. Por ejemplo, administración de tamoxifeno en portadoras de la mutación del gen BRCA1 y BRCA2.

Personalización del tratamiento médico: recomendaciones especiales en sujetos portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2 sobre la terapia dirigida.

*Asesoramiento genético para los pacientes*: proporcionado por genetistas clínicos y basado en el análisis de los datos familiares, clínicos y genéticos. Con esto es posible diagnosticar o sospechar el síndrome de cáncer hereditario

y determinar el alcance de las pruebas genéticas para el paciente individual. También permite interpretar los resultados de las pruebas genéticas en un contexto clínico. Además, es posible identificar en la familia los que pueden ser portadores de mutaciones críticas y seleccionar el método óptimo de asesoramiento con información sobre el riesgo de la mutación.

## SELECCIÓN DE PRUEBAS GENÉTICAS EN MEDICINA DE PRECISIÓN

Independiente de que el desarrollo de la neoplasia maligna pueda ser consecuencia de factores hereditarios, familiares o esporádicos, las células neoplásicas tienen su propio genoma con propiedades específicas. Si se identifican cambios moleculares, es posible determinar los siguientes marcadores<sup>20</sup>: 1) *diagnósticos*: que apoyan el proceso de determinación tumoral; 2) *predictivos*: ayudan a prever la respuesta al tratamiento aplicado; y 3) *pronósticos*: permiten determinar el pronóstico. La elección del método correcto de análisis genético es crucial, tanto por razones médicas como económicas. Además, es necesario analizar el ADN aislado de las células malignas.

## DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN EL SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO

El objetivo de las pruebas genéticas es identificar mutaciones hereditarias. El material analizado es ADN aislado de células somáticas (por lo general linfocitos de sangre periférica, fibroblastos cutáneos o frotis de células de la mucosa oral).<sup>19</sup>

La mayoría de los síndromes de cáncer hereditario están caracterizados por la diversidad genética a pesar de presentar las mismas manifestaciones clínicas de la enfermedad. Este fenómeno puede explicarse por los conceptos de heterogeneidad genética, alélica y no alélica. El término heterogeneidad alélica significa que existe más de una mutación en un gen crítico (por ejemplo se han descrito cerca de 1.200 mutaciones en el gen BRCA1).<sup>19,20</sup> Por su parte, la heterogeneidad no alélica aparece cuando la misma enfermedad puede estar condicionada por variantes patogénicas en diferentes genes. Un ejemplo de esta última es el síndrome de cáncer hereditario de ovarios o de mama que puede estar condicionado por mutaciones en varios genes. Sin embargo, las mutaciones más comunes son del gen BRCA1 (cerca de 25% de los pacientes) y BRCA2 (25%). En el grupo restante puede darse por mutación de genes como: ATM, BARD1, BLM, BRIP1, CHEK2, MLH1, MRE11, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53.<sup>21</sup>

De estas mutaciones el BRCA1 y BRCA2 pertenecen al grupo de "alta penetración", lo que significa que los

portadores de las variantes patogénicas tienen riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama/ovarios. Otros genes son de "moderada penetración" con menor riesgo basados en los resultados de las pruebas genéticas y de los antecedentes familiares.<sup>22</sup> En algunos casos se ha descrito un fenómeno de aparición preferente de algunas mutaciones en una población específica "mutaciones fundadoras". Por ejemplo, en el caso del gen BRCA1 los pacientes pueden tener una de tres mutaciones siguientes: c.5266 dupC, c.4035delA y c.181T > G p.Cys61Gly.<sup>21,23</sup>

La situación puede complicarse al considerar que no todas las alteraciones genéticas tienen las mismas consecuencias clínicas. La patogenicidad de algunas variantes es conocida y existen normas de manejo clínico para sus portadores. Por otro lado, la patogenicidad de otras variantes más raras aún no ha sido definida. Los conocimientos disponibles y el análisis bioinformático permiten clasificarlas como cambios potencialmente patogénicos. Algunos no han sido descritos hasta ahora y constituyen un grupo de variantes de significado clínico desconocido. Para las 9073 variantes descritas de los genes BRCA1 y BRCA2, alrededor de 2197 son de patogenicidad desconocida.<sup>24</sup> Dado que las bases de datos se actualizan de manera constante y se caracterizan nuevas variantes, el resultado del análisis de la prueba debe indicar la fecha de acceso a las bases de datos y los resultados obtenidos deben almacenarse para un posible nuevo análisis en el futuro.

Aún no existe consenso sobre el alcance de las pruebas genéticas que deben recomendarse a aquellos con problemas clínicos específicos. Algunos autores recomiendan realizar la secuenciación de todos los genes críticos para el síndrome de cáncer hereditario (panel clínico). Las ventajas de este enfoque son la disminución del costo de las pruebas y del tiempo de espera, así como el uso más eficaz del análisis del ADN, pero tiene consecuencias negativas como aumento del número de variantes identificadas de patogenicidad desconocida o de variantes en genes para los que no existen procedimientos clínicos estandarizados, así como la identificación de genes de penetrancia moderada y/o baja, lo que lleva a una situación difícil cuando no existen tratamientos específicos aunque el cambio genético se haya conocido.<sup>25</sup>

Otros autores afirman que las pruebas deberían limitarse a aquellos genes que tengan procedimientos clínicos desarrollados (mutaciones direccionables). Algunos países han desarrollado recomendaciones diagnósticas oficiales, por ejemplo el grupo de genética del cáncer del Reino Unido para el diagnóstico de mutaciones asociadas con el riesgo de aparición de síndromes hereditarios de cáncer de mama: BRCA1, BRCA2, PALB2, PTEN, STK11, TP53) o de ovario (BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, RAD51C, RAD51D).<sup>26</sup>

## TRATAMIENTO BASADO EN INFORMACIÓN GENÉTICA DE LAS CÉLULAS MALIGNAS

La identificación de cambios genéticos en las células malignas permite comprender los mecanismos moleculares de la transformación neoplásica y por lo tanto facilita la clasificación precisa de las neoplasias malignas y el desarrollo de tratamientos específicos. Las células malignas pueden analizarse utilizando el ADN aislado de los tumores primarios o las metástasis, o de las células o ADN en sangre periférica. La coherencia de los resultados de las pruebas genéticas de las células del tumor primario con las metástasis y linfadenopatías es incierta y desconocida, mientras que la comparación con el material circulante en la sangre periférica puede dar resultados variables.<sup>27</sup>

La heterogeneidad genética de los tumores a pesar de compartir un mismo diagnóstico histopatológico, explica la variabilidad de las respuestas a los tratamientos habituales y a las diferencias del curso clínico de la enfermedad. En la actualidad, se están desarrollando clasificaciones moleculares para tumores malignos que permita la diferenciación biológica precisa. Esto es crucial para elegir una gestión clínica de precisión. Un ejemplo es la clasificación molecular de los gliomas cerebrales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016 que permite identificar diferentes formas de gliomas de baja diferenciación: glioblastoma multiforme primario (sin mutación IDH1/IDH2, con presencia de: delección 10q, mutación PTEN, amplificación EGFR, delección CDKN2A/2B) del glioblastoma multiforme secundario (con mutación IDH1/IDH2), oligoastrocitomas (mutación IDH1/IDH2, codelección 1p/19q, mutación TP53 y delección 9p), astrocitomas difusos (mutaciones IDH1/IDH2 y TP53, delecciones 17p, 9p, 20q) y oligodendroglioma anaplásico (codelección 1p/19q y delección 9p y 10q).<sup>28</sup>

A medida que se realizan análisis genéticos celulares de diferentes tumores malignos, se ha descubierto que existen múltiples vías comunes de señalización que estimulan la transformación maligna. Por ejemplo, la de activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico o de la tirosina quinasa que conducen a proliferación celular.<sup>29</sup> Las mismas vías de señalización pueden activarse en diferentes tumores llevando a modificaciones en las reglas de clasificación produciendo cambios en la selección del tratamiento específico.

La clasificación molecular ha cobrado importancia junto a la anatómica. En consecuencia, pacientes con neoplasias malignas diferentes pero con las mismas mutaciones, son tratados con los mismos esquemas.<sup>30</sup> Por ejemplo, aplicando el que bloquea los factores estimulantes de la proliferación en tumores con localizaciones e histologías diferentes pero con las mismas mutaciones que "dependen" del mismo oncogén, podrían reaccionar en forma similar con el uso de determinados fármacos.<sup>30,31</sup>

Las pruebas moleculares de las células malignas también permiten explicar la respuesta diferencial al

tratamiento dirigido al cambio molecular principal, como la amplificación del EGFR. Varios estudios en metástasis del cáncer de colon han demostrado la modificación de las funciones de múltiples genes implicados en la vía de señalización, haciendo que los genes en jerarquías inferiores sean independientes de los situados en superiores que normalmente regulan la expresión de estos (EGFR - RAS - BRAF - MEK / ERK o EGFR - PI3K - AKT y PTEN).<sup>29,30</sup>

El complicado sistema de interrelación genética en las células malignas lleva a otros dilemas diagnósticos. La evaluación de marcadores pronósticos antes del inicio del tratamiento debe basarse en genes individuales que mutan con mayor frecuencia (por ejemplo, amplificación del EGFR) o un panel de genes de la vía de señalización específica. Aún no existen indicaciones específicas para el tratamiento de la mayoría de los tumores, como en cáncer de colon metastásico. La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos ha aprobado una prueba para analizar los genes KRAS y NRAS que permite identificar 56 mutaciones específicas en los exones 2, 3 y 4 de estos genes.<sup>32</sup>

El tratamiento con fármacos específicos en función de los cambios moleculares es una tendencia terapéutica prometedora, sin embargo luego de un periodo de tratamiento los pacientes pueden desarrollar resistencia terapéutica.<sup>29,30</sup> Los mecanismos varían pero pueden clasificarse en dos grupos principales<sup>33</sup>: 1) *resistencia intrínseca*: resulta de la elevada inestabilidad genética de las células malignas que lleva a un rápido cambio de las características genéticas, tanto de forma espontánea como en respuesta al tratamiento. Esto lleva a eliminación de los clones celulares dominantes, que son sustituidos por otros menos numerosos de diferentes características genéticas; y 2) *resistencia adquirida*: surge en respuesta al tratamiento llevando a activación de genes situados en la vía de señalización de menor jerarquía por debajo del gen "diana" (efector) para el tratamiento utilizado (activación del efector ascendente), o bien de otro oncogén que estimula la proliferación celular (salto y/o derivación del efector proteico) o de otra vía de señalización.

## PRUEBAS DE PRONÓSTICO Y PREDICCIÓN DEL CÁNCER

La heterogeneidad clínica y genética de las enfermedades neoplásicas hace que por lo regular no sea posible predecir con exactitud el curso de la enfermedad en un sujeto específico. Esto supone un problema médico, psicológico y social. Por ello, durante años se han realizado esfuerzos para desarrollar pruebas moleculares que puedan predecir diferentes aspectos de la enfermedad, como tasa de supervivencia global o posibilidad de enfermedad metastásica. A pesar del tiempo de investigación y de múltiples intentos de desarrollar pruebas predictivas, ninguna ha sido aprobada aún para su aplicación rutinaria en la práctica clínica.<sup>34</sup>

Existen diferentes pruebas predictivas destinadas a pacientes oncológicos, pero la mayoría está diseñada en forma específica para casos de cáncer de mama. Están basadas en la expresión de diferentes genes del tejido tumoral y difieren tanto en la capacidad predictiva como en los genes analizados. Hay disponibles alrededor de nueve pruebas comerciales indicadas para después de la resección del tumor mamario, con estado hormonal y condición de los ganglios linfáticos conocidos, así como el tamaño y grado tumoral. Algunas pruebas evalúan el riesgo de recidiva a distancia, mientras otras la respuesta al tratamiento.<sup>34,35</sup>

El cáncer de próstata es otro tipo de neoplasia maligna frecuente con variabilidad clínica. Los pacientes tienen acceso a dos pruebas principales disponibles en el mercado que pronostican la evolución de la enfermedad, una de ellas basada en la evaluación de 22 marcadores de ARN.<sup>35</sup>

En la actualidad existen investigaciones sobre pruebas pronósticas para otros tipos de cáncer como de vejiga urinaria, colon, melanoma o de origen desconocido. Sin embargo, aún no se ha demostrado que sean clínicamente útiles.<sup>34</sup>

## CONCLUSIÓN

El desarrollo de pruebas genéticas ha revolucionado la medicina de precisión en pacientes oncológicos, llevando a modificaciones del paradigma de estudios y clasificación del cáncer y, por tanto, a cambios en la atención médica de los pacientes afectados. Sólo falta la cooperación entre especialidades médicas y en la introducción de la atención médica precisa basada en la comprensión de los aspectos genéticos de las neoplasias malignas.

## CONFLICTO DE INTERESES

El autor no presenta conflicto de interés al desarrollar el presente manuscrito.

## REFERENCIAS

- Santos-Cortez RLP, Bhutta ME, Earl JP, Hafrén L, Jennings M, Mell JC, Pichichero ME, Ryan AE, Tateossian H, Ehrlich GD. Panel 3: Genomics, precision medicine and targeted therapies. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;130 Suppl 1(Suppl 1):109835. doi: 10.1016/j.ijporl.2019.109835.
- Amekyeh H, Tarlochan F, Billa N. Practicality of 3D printed personalized medicines in therapeutics. *Front Pharmacol*. 2021;12:646836. doi: 10.3389/fphar.2021.646836.
- Hebar A, Valent P, Selzer E. The impact of molecular targets in cancer drug development: major hurdles and future strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(1):23-34. doi: 10.1586/ecp.12.71.
- Yu Z, Song M, Chouchane L, Ma X. Functional genomic analysis of breast cancer metastasis: implications for diagnosis and therapy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3276. doi: 10.3390/cancers13133276.
- Huebner T, Scholl C, Steffens M. Cytogenetic and biochemical genetic techniques for personalized drug therapy in Europe. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(7):1169. doi: 10.3390/diagnostics11071169.
- Norrie JL, Nityanandam A, Lai K, Chen X, Wilson M, Stewart E, Griffiths L, Jin H, Wu G, Orr B, Tran Q, Allen S, Reilly C, Zhou X, Zhang J, Newman K, Johnson D, Brennan R, Dyer MA. Retinoblastoma from human stem cell-derived retinal organoids. *Nat Commun*. 2021;12(1):4535. doi: 10.1038/s41467-021-24781-7.
- Heck JE, Huang X, Calkins KL, Sun Y, Olsen J, Ritz B, Hansen J. Phototherapy and childhood cancer: Shared risk factors. *Int J Cancer*. 2020;146(7):2059-2062. doi: 10.1002/ijc.32701.
- Houlston R. Identification of low-penetrance alleles associated with colon cancer risk. *Med Sci (Paris)*. 2009;25 Spec No 1:39-41. doi: 10.1051/medsci/2009251s39.
- Capellini A, Williams M, Onel K, Huang KL. The functional hallmarks of cancer predisposition genes. *Cancer Manag Res*. 2021;13:4351-4357. doi: 10.2147/CMAR.S311548.
- Bharucha PP, Chiu KE, François FM, Scott JL, Khorjekar GR, Tirada NP. Genetic testing and screening recommendations for patients with hereditary breast cancer. *Radiographics*. 2020;40(4):913-936. doi: 10.1148/rg.2020190181.
- Howard TP, Vazquez E, Tsherniak A, Hong AL, Rinne M, Aguirre AJ, Boehm JS, Hahn WC. Functional genomic characterization of cancer genomes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2016;81:237-246. doi: 10.1101/sqb.2016.81.031070.
- Kutkowska J, Strzadala L, Rapak A. Synergistic activity of sorafenib and betulinic acid against clonogenic activity of non-small cell lung cancer cells. *Cancer Sci*. 2017;108(11):2265-2272. doi: 10.1111/cas.13386.
- Chen L, Liu S, Tao Y. Regulating tumor suppressor genes: post-translational modifications. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):90. doi: 10.1038/s41392-020-0196-9.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- Gisselsson D, Egnell R. Cancer - An insurgency of clones. *Trends Cancer*. 2017;3(2):73-75. doi: 10.1016/j.trecan.2016.11.010.
- Soltanian S, Matin MM. Cancer stem cells and cancer therapy. *Tumour Biol*. 2011;32(3):425-40. doi: 10.1007/s13277-011-0155-8.
- Beijnen JH, Schellens JH. Personalized medicine in oncology: a personal view with myths and facts. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(3):141-7. doi: 10.2174/157488410791498789.
- Vishwakarma R, McManus KJ. Chromosome instability; Implications in cancer development, progression, and clinical outcomes. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4):824. doi: 10.3390/cancers12040824.
- Mainor CB, Isaacs C. Risk Management for BRCA1/BRCA2 mutation carriers without and with breast cancer. *Curr Breast Cancer Rep*. 2020;12(2):66-74. doi: 10.1007/s12609-019-00350-2.

20. Lewis KM. Identifying hereditary cancer: genetic counseling and cancer risk assessment. *Curr Probl Cancer*. 2014;38(6):216-25. doi: 10.1016/j.currprobcancer.2014.10.002.
21. McClellan J, King MC. Genetic heterogeneity in human disease. *Cell*. 2010;141(2):210-7. doi: 10.1016/j.cell.2010.03.032.
22. Tian H, Gao Z, Li H, Zhang B, Wang G, Zhang Q, Pei D, Zheng J. DNA damage response—a double-edged sword in cancer prevention and cancer therapy. *Cancer Lett*. 2015;358(1):8-16. doi: 10.1016/j.canlet.2014.12.038.
23. Szczerba E, Kamińska K, Mierzwa T, Misiek M, Kowalewski J, Lewandowska MA. BRCA1/2 mutation detection in the tumor tissue from selected polish patients with breast cancer using Next Generation Sequencing. *Genes (Basel)*. 2021;12(4):519. doi: 10.3390/genes12040519.
24. Landrum MJ, Chitipiralla S, Brown GR, Chen C, Gu B, Hart J, Hoffman D, Jang W, Kaur K, Liu C, Lyoshin V, Maddipatla Z, Maiti R, Mitchell J, O'Leary N, Riley GR, Shi W, Zhou G, Schneider V, Maglott D, Holmes JB, Kattman BL. ClinVar: improvements to accessing data. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D835-D844. doi: 10.1093/nar/gkz972.
25. Dumbrava EI, Meric-Bernstam F. Personalized cancer therapy—leveraging a knowledge base for clinical decision-making. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2018;4(2):a001578. doi: 10.1101/mcs.a001578.
26. Hughes E, Tshiaba P, Wagner S, Judkins T, Rosenthal E, Roa B, Gallagher S, Meek S, Dalton K, Hedegard W, Adami CA, Grear DE, Domchek SM, Garber J, Lancaster JM, Weitzel JN, Kurian AW, Lanchbury JS, Gutin A, Robson ME. Integrating clinical and polygenic factors to predict breast cancer risk in women undergoing genetic testing. *JCO Precis Oncol*. 2021;5:PO.20.00246. doi: 10.1200/PO.20.00246.
27. Qiu J, Xu J, Zhang K, Gu W, Nie L, Wang G, Luo Y. Refining cancer management using integrated liquid biopsy. *Theranostics*. 2020;10(5):2374-2384. doi: 10.7150/thno.40677.
28. Kristensen BW, Priesterbach-Ackley LP, Petersen JK, Wesseling P. Molecular pathology of tumors of the central nervous system. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1265-1278. doi: 10.1093/annonc/mdz164.
29. Elkamhawy A, Lu Q, Nada H, Woo J, Quan G, Lee K. The Journey of DDR1 and DDR2 Kinase Inhibitors as Rising Stars in the Fight Against Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12):6535. doi: 10.3390/ijms22126535.
30. Krzyszczyk P, Acevedo A, Davidoff EJ, Timmins LM, Marrero-Berrios I, Patel M, White C, Lowe C, Sherba JJ, Hartmanshenn C, O'Neill KM, Balter ML, Fritz ZR, Androulakis IP, Schloss RS, Yarmush ML. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology (Singap World Sci)*. 2018;6(3-4):79-100. doi: 10.1142/S2339547818300020.
31. Helgadóttir H, Rocha Trocoli Drakensjö I, Girnita A. Personalized medicine in malignant melanoma: Towards patient tailored treatment. *Front Oncol*. 2018;8:202. doi: 10.3389/fonc.2018.00202.
32. Afr sânie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, P duraru M, Adavidoaiei AM, Miron L, Rusu C. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol*. 2019;53(3):265-274. doi: 10.2478/raon-2019-0033.
33. von Manstein V, Yang CM, Richter D, Delis N, Vafaizadeh V, Groner B. Resistance of cancer cells to targeted therapies through the activation of compensating signaling loops. *Curr Signal Transduct Ther*. 2013;8(3):193-202. doi: 10.2174/1574362409666140206221931.
34. Vieira AF, Schmitt F. An update on breast cancer multigene prognostic tests—emergent clinical biomarkers. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:248. doi: 10.3389/fmed.2018.00248.
35. Schildgen V, Warm M, Brockmann M, Schildgen O. Oncotype DX Breast Cancer recurrence score resists inter-assay reproducibility with RT2-Profiler Multiplex RT-PCR. *Sci Rep*. 2019;9(1):20266. doi: 10.1038/s41598-019-56910-0.

