

**Anatomía patológica:
cómo descifrar el cáncer
desde el laboratorio** Págs. 6-7

Raquel Bonilla. MADRID

Su labor es tan invisible a ojos del paciente, como necesaria de puertas para dentro de un hospital. De hecho, el engranaje del diagnóstico no funcionaría sin ellos, pues los especialistas en Anatomía Patológica (AP) son los «guardianes» de los resultados más certeros. En sus manos, y en sus microscopios, tienen la responsabilidad de analizar las muestras que determinan los misterios de las enfermedades que acechan a la sociedad, como el cáncer, declinando la balanza de si un tumor es benigno o maligno, aunque también son esenciales ante un trasplante de órganos y en patologías metabólicas o degenerativas.

«La AP es una especialidad médica que estudia y analiza diferentes muestras de un tejido u órgano que llamamos biopsias, piezas quirúrgicas o citologías para diagnosticar de la manera más precisa posible las enfermedades observando las células que las conforman», explica el doctor Javier Gómez, jefe de Servicio de AP del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander, y profesor titular de la Universidad de Cantabria.

El «viaje» de una muestra

Cuando la muestra de un paciente llega al servicio de AP de un hospital se inicia un proceso decisivo para obtener información sobre la naturaleza de una enfermedad o bien para descartarla. «La muestra puede corresponder a una citología exfoliativa u obtenida por punción aspiración, a un fluido corporal, a un tejido o incluso a un órgano entero. El personal gestiona la recepción y el registro del espécimen de manera minuciosa. Posteriormente, se procede a la fijación, que permite preservar la estructura celular y evitar su deterioro mediante el uso de sustancias químicas. Más tarde, la muestra se somete a un proceso de inclusión en parafina y se corta en secciones de tres o cuatro micras. Para poder ser visualizadas al microscopio, las secciones del tejido se tiñen con Hematoxilina-Eosina, que es la tinción estándar. Una vez visualizada se puede recurrir a técnicas adicionales como la histoquímica, inmunohistoquímica y estudios moleculares para una mayor precisión en el diagnóstico», relata el doctor Ihab Abdulkader, del Servicio de AP del Complejo Universitario de Santiago, en Galicia.

El resultado del estudio anatómopatológico, también conocido como informe patológico, es una parte esencial en el proceso del diagnóstico médico. «El patólogo documenta sus hallazgos sobre la naturaleza de la dolencia, incluyen-

Anatomía patológica: descifrar el cáncer desde el laboratorio

► Esta especialidad resulta crucial para exprimir los beneficios de la incipiente medicina de precisión, que es una de las grandes esperanzas de la Oncología

do datos esenciales que permiten determinar la gravedad, la extensión y el origen de la enfermedad. Esto es crucial a la hora de planificar un tratamiento adecuado, así como para proporcionar un pronóstico sobre el curso de la patología», explica el doctor Abdulkader.

Y cuando el tiempo corre en contra, esa labor es aún más vital, «ya que el patólogo juega un papel clave en la detección temprana del cáncer, pues es responsable de interpretar los resultados de las pruebas de screening, puesto que tiene la habilidad de reconocer cambios sutiles en las células, lo cual es crucial para la identificación temprana del cáncer y para la toma de decisiones clínicas precoces», asegura el doctor Abdulkader. Y así lo ratifi-

El patólogo interpreta las muestras y pone nombre y apellidos a la enfermedad

El análisis patológico es el primer paso para guiar a otras especialidades en el abordaje del tumor

ca el doctor Gómez, quien hace hincapié en que «somos los profesionales que ponemos el nombre y los apellidos a las enfermedades. Y esto cobra el mayor sentido en Oncología, ya que existen más de 250 tipos diferentes de cáncer si nos limitamos al aspecto morfológico y más si miramos las características moleculares. Todos estos tipos y subtipos tienen un pronóstico y un abordaje terapéutico diferente».

Así, ante un tumor, gracias a su capacidad de análisis, el patólogo hace posible que las piezas del puzle encajen, ya que los resultados de la biopsia le permiten dibujar un mapa que marcará el camino para que oncólogos, radiólogos o cirujanos, entre otros especialistas, sepan la mejor dirección que tomar en

cada momento. Un plano de coordenadas que ayuda a determinar si es necesaria cirugía, radioterapia, quimioterapia u otro tratamiento. «Sin un diagnóstico correcto, en un tiempo adecuado, con criterios de calidad, no podemos tratar bien a un paciente. El patólogo es garante de que todo esto sea realidad y de que la decisión del Comité multidisciplinar esté basada en datos fiables», insiste el doctor Gómez.

Parallograr ese diagnóstico certero, los patólogos cuentan entre su arsenal con una herramienta básica que es el microscopio, «pero también utilizamos equipos más sofisticados que permiten mirar más allá de las células, como los dedicados al análisis genómico con el que vemos alteraciones en los genes de

Patólogos del Servicio de AP del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, en Santander



las células enfermas que permitirán tratamientos específicos, sobre todo en el área del cáncer, en lo que llamamos Medicina de Precisión», detalla el doctor Gómez.

Precisión y eficacia

Se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biología del cáncer, «lo que nos está ayudando a descubrir vías cada vez más precisas para atacar vulnerabilidades específicas de algunos tipos de tumores, inhibir determinados mecanismos de escape que ayudan a las células tumorales a sobrevivir y aprovechar las sinergias entre combinaciones de tratamientos que pueden ser beneficiosas para determinados pacientes», asegura Julio Varela, director de Oncología de Merck en España. Sin embargo, tal y como reconoce Varela, «somos conscientes de que la capacidad de atacar el cáncer en su núcleo requiere algo más que el desarrollo de nuevos tratamientos. También se trata de identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de ellos según su biología tumoral particular. En ese sentido, gracias a la AP podemos detectar las mutaciones y alteraciones moleculares o biomarcadores que presenta el tumor, un primer paso para guiar al

resto de especialistas y también para mejorar el pronóstico y la eficacia de las terapias».

Para ello, una de las últimas revoluciones ha sido la integración de la biopsia líquida en el manejo del cáncer, lo que permite «la detección temprana y el seguimiento dinámico de la enfermedad. Otro de los hitos ha sido la incorporación de nuevas tecnologías en la práctica clínica diaria como la secuenciación masiva (NGS) en los servicios de AP. Esto ha supuesto un cambio a la hora de abordar el diagnóstico y tratamiento del cáncer», apunta el doctor Abdulkader. En concreto, según detalla el especialista, «la NGS ofrece ventajas como secuenciar de forma rápida y masiva múltiples genes en un solo experimento y detectar diferentes tipos de alteraciones de manera simultánea, lo que facilita la identificación de alteraciones genéticas específicas asociadas con el diagnóstico, pronóstico y tratamiento del cáncer».

La Medicina de Precisión está cambiando el horizonte de la Oncología y el patólogo es uno de los «culpables», benditos culpables, detrás de ello. «Conseguimos varias cosas, en primer lugar ganamos en especificidad. No tratamos todas las células que se están dividiendo como hacía la quimioterapia, sino únicamente a las que tienen esa diana en su interior. Segundo, evitamos toxicidad, ya que las células normales no tienen esas alteraciones y no se verán afectadas por los fármacos. Y, en tercer lugar, los tratamientos pueden ir adaptándose a los cambios que desarrollan las células, con lo que ganamos en la posibilidad de ofrecer nuevas líneas de tratamiento cuando se desarrollan resistencias», asegura el doctor Gómez.

Todas estas ventajas ya se han traducido en la mejora de la supervivencia en varios tipos tumorales, entre los que el doctor Gómez destaca el cáncer de pulmón, ya que «gracias a este diagnóstico más preciso que realizamos en los servicios



Detalle del Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Universitario de Santiago

de AP hemos logrado un aumento significativo en los datos de supervivencia en los últimos 10 años, cambiando el tratamiento hacia estos enfoques más específicos en un tercio de los pacientes». Es ahí donde entra en juego otro de los «culpables» de estos buenos datos, ya que la investigación realizada por la industria farmacéutica está logrando multiplicar las esperanzas de los pacientes. «En Merck contamos con terapias dirigidas a tratar tumores que presentan mutaciones como es el caso del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), el más común de los cánceres de pulmón que supone el 85% de los ca-

sos. Este tumor puede presentar alteraciones, como la de omisión del exón 14 del gen MET que se encuentra en el 3-4% de los casos de CPNM y se asocia a un estadio avanzado de la enfermedad y a un mal pronóstico», detalla Varela.

A pesar de todo ello, hay retos que hay que abordar cuanto antes. «Mejorar la supervivencia pasa por mejorar la implantación de la cultura de la Medicina de Precisión y el desarrollo del diagnóstico de los biomarcadores en los servicios de AP. Existen datos recientes de la OCDE donde se habla del desequilibrio entre las comunidades autónomas en la supervivencia de pacientes

Una necesidad urgente

► La Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) han impulsado diferentes iniciativas, como la Encuesta Next Generation Sequency, que señalan la necesidad de contar con un procedimiento para la evaluación, implementación y financiación de biomarcadores en la práctica clínica a nivel nacional. «Esta es una necesidad en la que hay que continuar trabajando, en colaboración con instituciones y agentes de la industria, para ampliar el acceso a las determinaciones moleculares de manera equitativa logrando que más personas puedan beneficiarse de las terapias que precisan», insiste Julio Varela, director de Oncología de Merck en España.

con cáncer de pulmón que en gran medida se debe al diferente acceso a estas pruebas diagnósticas que permiten tratar a los pacientes con los fármacos innovadores. Por tanto es preciso un apoyo decidido a los servicios de AP desde las instituciones para que toda la población tenga acceso al mejor diagnóstico posible que permita su tratamiento más específico. Esto es difícil si no se visualiza nuestra labor y la importancia del diagnóstico», lamenta el doctor Gómez.

Mientras eso llega, la innovación aumenta la esperanza de los pacientes. «Las nuevas tecnologías están desempeñando un papel transformador en el campo de la AP y se espera que continúen influyendo en el trabajo del patólogo. Las nuevas tecnologías, incluida la Inteligencia Artificial (IA), es una de las áreas más destacadas, pues puede ayudar a los patólogos en la identificación de patrones, proporcionando análisis automatizados y sugerencias durante la evaluación de muestras. Esto permite acelerar el proceso de diagnóstico, mejorar la precisión en la detección de anomalías, aumentar la eficiencia y reducir la carga de trabajo», avanza el doctor Abdulkader.

Reportaje elaborado en colaboración con Merck.



«Sin un diagnóstico correcto, en un tiempo adecuado, no podemos tratar bien al paciente»

Dr. Javier Gómez
Jefe AP H. U. Marqués de Valdecilla



«La patología molecular y la biopsia líquida permiten un abordaje personalizado»

Dr. Ihab Abdulkader
Servicio AP C. Univ. de Santiago



«Detectar alteraciones moleculares permite mejorar la eficacia de las terapias»

Julio Varela
Director de Oncología Merck España