

La Anatomía Patológica de precisión: problemas y soluciones

La Medicina de precisión es uno de los mayores avances en biomedicina en las últimas décadas, y tiene como aspectos centrales el diagnóstico preciso de cada paciente y la identificación de biomarcadores que puedan posibilitar un tratamiento personalizado e individualizado. Es evidente que para un correcto tratamiento, se requiere tener un correcto diagnóstico anatomopatológico, que tipifique el tipo tumoral y todas las alteraciones genéticas, dianas terapéuticas, así como los biomarcadores aplicables en función del tipo de muestra.

Por tanto, la Medicina de precisión se basa en 3 pilares fundamentales: 1) un correcto diagnóstico anatomopatológico, 2) un estudio clínico y patológico de extensión de la enfermedad, 3) la determinación y evaluación de biomarcadores y dianas terapéuticas específicas de cada tumor y de cada paciente para su aplicación clínica terapéutica.

Por otra parte, la medicina de precisión como proceso de innovación continuo, requiere que la información, los datos y el conocimiento adquirido durante años no se disperse, y pueda ser actualizado de manera rápida y efectiva, teniendo hoy en día los servicios de Anatomía Patológica (APAT) una posición clave en dicho proceso.

Situación actual en España

Problemas y limitaciones actuales del diagnóstico Anatomopatológico correcto

El diagnóstico anatomopatológico se realiza por los patólogos en base a su experiencia y formación y la interpretación de algunos hallazgos puede tener un alto componente de subjetividad. No hay criterios de calidad establecidos y los programas de formación continuada son escasos, todo ello en una especialidad donde los avances se suceden con cada vez mayor velocidad.

Por ello, puede haber discrepancias diagnósticas de más de un 20% en función del tipo tumoral. El mismo problema, derivado de esta valoración subjetiva, existe con el estudio de biomarcadores en tejido basados en técnicas de inmunohistoquímica (ej. HER2 en cáncer de mama) donde la interpretación y cuantificación depende fundamentalmente de la formación y experiencia del patólogo.

Problemas y limitaciones actuales del diagnóstico de Biomarcadores en tejido y biopsia líquida

El estudio de los biomarcadores y dianas terapéuticas puede realizarse tanto en tejido como en fluidos (biopsia líquida). En el caso de muestras tisulares sólidas, estos estudios son realizados por equipos de biólogos y patólogos, tanto en secciones como tras el aislamiento de ácidos nucleicos u otras moléculas.

En el caso de la utilización de biopsia líquida para el estudio de biomarcadores y dianas terapéuticas, por ejemplo en plasma, no existe ningún criterio establecido y cada hospital o servicio la realizan según su libre interpretación y los medios de los que puedan disponer.

Por tanto, y una vez más, la implementación de los principios básicos de la Medicina de precisión se está realizando de una forma irregular en toda España y con una clara ausencia de equidad (según donde viva el paciente podrá o no beneficiarse de ciertos estudios y, si lo hace, con tiempos de demora muy diferentes).

En la actualidad, los mayores problemas en la realización de biomarcadores tisulares, tanto de técnicas inmunohistoquímicas como de hibridación in situ y moleculares se deben a la:

1. Dotación de recursos tecnológicos y humanos especializados limitados,
2. Ausencia de una organización en RED molecular -donde determinados hospitales y servicios de Anatomía Patológica- actúen como referencia de otros más pequeños, de una forma establecida y regulada, optimizando recursos, y
3. Falta de controles de calidad y de una correcta acreditación de la mayoría de los laboratorios que realizan dichas técnicas.

Dada la creciente complejidad y número de alteraciones moleculares descritas, es inviable que hospitales no terciarios dispongan de los medios necesarios, infraestructura técnica y personal con experiencia adecuada .

El estudio de alteraciones moleculares en **biopsia líquida**, o su uso para la determinación de enfermedad mínima residual (MRD), no está contemplado en la cartera de servicios. En aquellos hospitales donde se realiza depende del criterio del jefe de servicio o responsables de laboratorio, con financiación propia, sin controles de calidad establecidos y sin criterios clínicos definidos. En determinados hospitales, dicha determinación se realiza en servicios de oncología, de bioquímica, análisis clínicos o de genética, siendo un problema la interpretación e integración de dichos datos en el contexto de las características del tumor del paciente.

Estrategias para mejorar el diagnóstico anatomopatológico y molecular

La solución para tener un mejor diagnóstico y optimizar la concordancia es la implementación de la patología digital y el trabajo en **redes integradas e interconectadas**, con patólogos de referencia para las diferentes patologías. Sin embargo, la patología digital está solo implementada en pocas Comunidades Autónomas y en la mayoría, de forma aislada y parcial en determinados servicios de Anatomía Patológica (APAT).

En determinados tipos de tumores, para su correcto diagnóstico, es indispensable la realización de estudios moleculares que incluyen técnicas de Secuenciación masiva de nueva generación (NGS) que permiten la detección de múltiples alteraciones genéticas. Para ello los gestores, con los propios profesionales o Sociedades Científicas, han de diseñar y organizar estas redes y sus sedes de referencia dentro de las mismas (lo mismo que ocurre para otras actividades sanitarias: cirugía cardíaca, neurocirugía, cirugía plástica, etc.), en función de la población atendida, y utilizando las tecnologías de trabajo compartido: TEAMS, Share point, etc. para los documentos o reuniones de los Comités moleculares, y para el correcto funcionamiento y comunicación en RED.

Soluciones al diagnóstico de Biomarcadores en tejido y biopsia líquida

Una solución para el estudio de biomarcadores tisulares en secciones histológicas, es la utilización de algoritmos de patología computacional para una valoración objetiva, por lo que la implementación de la patología digital se vuelve cada vez más necesaria.

Por lo que se refiere a los estudios moleculares, la mayoría de los biomarcadores actuales en tejido y biopsia líquida, pueden realizarse mediante técnicas de NGS u otras técnicas moleculares de alta resolución. No obstante, la tecnología y su proceso de aplicación son procesos indivisibles, de tal modo que la implementación de tecnologías de alta complejidad y coste, debería realizarse en centros de referencia y en nodos de experiencia acreditada que cuenten en sus plantillas con biólogos y personal técnico especializado.

La concentración del diagnóstico en centros dentro de áreas territoriales de entre 1 y 2 millones de habitantes es suficiente para dar respuesta, en menos de 7 días, a la inmensa mayor parte de los estudios moleculares que se requieren, optimizando el coste de las pruebas y asegurando una mayor calidad diagnóstica. Solo en determinadas comunidades como Cataluña, Cantabria, y en País Vasco, está centralizado el estudio mediante técnicas de NGS, permitiendo el acceso universal de todos los pacientes de una forma reglamentada. Otras comunidades como Castilla y León, Galicia, Comunidad Valenciana, Madrid, Aragón y Andalucía se encuentran hoy en día en fases más preliminares de implementación.

Por tanto, los equipos de patólogos y biólogos, ya familiarizados con las alteraciones genéticas en tejido sólido, también deberían diagnosticar las alteraciones genéticas detectadas mediante biopsia líquida y/o participar de modo activo en el uso de estas tecnologías en la detección temprana, diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. El estudio en sangre u otros líquidos, por especialistas sin experiencia en patología molecular tumoral conlleva una obvia limitación diagnóstica y potenciales errores de integración clínico-patológica.

LA MEDICINA DE PRECISIÓN REQUIERE TECNOLOGÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

1.- Problemas y limitaciones de la tecnología de alta precisión

Una de las principales limitaciones de la patología de precisión es el alto coste de las plataformas de diagnóstico molecular, que requieren de una alta sensibilidad y especificidad. En segundo lugar, se requiere un personal técnico y facultativo entrenado y compuesto por patólogos y biólogos moleculares que formen parte de la plantilla de los servicios de APAT.

2. Soluciones para optimizar la implementación de la tecnología de alta precisión

La solución pasa por concentrar los estudios moleculares, tanto tisulares como de biopsia líquida, en centros de referencia o nodos asociados a un territorio poblacional amplio. Dicha concentración conlleva una optimización de los recursos técnicos y la disminución de los costes de pruebas.

La concentración en los servicios de APAT de los estudios moleculares incluyendo las técnicas de NGS, tanto en muestras tisulares como en biopsia líquida, permite el aumento incremental de la experiencia de los equipos de biólogos y patólogos, así como una mejor integración de la información en el contexto clinicopatológico.

Se pueden plantear dos escenarios que pueden optimizar los estudios de alto coste diagnóstico, asegurando que los laboratorios tengan un número significativo de muestras:

- A. Concentrar todos los estudios moleculares de cáncer de un territorio, de al menos, entre 600.000 y un millón y medio de personas.
- B. Concentrar en un core molecular del hospital, todos los estudios moleculares de diferentes Servicios como Anatomía Patológica, Genética, Hematología y Bioquímica. Este segundo escenario permitiría optimizar el uso de recursos tecnológicos compartidos entre los diferentes servicios.

En ambos escenarios, es básica la interpretación de las alteraciones moleculares en el contexto del tumor primario y de las características clínicas de los pacientes. Por ello, es básica la formación y experiencia de los biólogos moleculares y personas responsables de los estudios moleculares que requiere una continua y rápida actualización de los avances clínicos en los respectivos tipos de tumores, de un modo cada vez más especializado.

Por tanto, en ambos escenarios, tanto en nodos centralizados interhospitalarios como en cores moleculares intrahospitalarios consideramos que la biopsia líquida tiene que realizarse e interpretarse por aquellos expertos de cada área clínica determinada. En este sentido:

- los estudios moleculares de alteraciones genéticas somáticas de tumores sólidos, tanto en muestras tisulares como de biopsia líquida, han de ser liderados por el equipo de patólogos y Biólogos Moleculares del área de APAT (Anatomía Patológica).
- los estudios moleculares de alteraciones genéticas somáticas de tumores hematológicos han de ser liderados por equipos de Biólogos Moleculares y hematólogos.

- los estudios moleculares de alteraciones genéticas germinales asociadas a patologías tumorales han de ser liderados por Genetistas y Biólogos Moleculares.

- los estudios moleculares de alteraciones que no sean de patología tumoral ni germinales deben ser liderados por otros especialistas de laboratorio como puedan ser análisis clínicos/bioquímica.