

Oncología quirúrgica personalizada. El camino hacia la excelencia

Personalized surgical oncology. The road to excellence

Eduardo FERRERO HERRERO*^{ORCID}, María LABALDE MARTÍNEZ*, Francisco Javier GUADARRAMA GONZÁLEZ*, Óscar GARCÍA VILLAR*, Cristina NEVADO GARCÍA*, S. ALONSO GÓMEZ*, T. FERNÁNDEZ MIGUEL*, Julia BERNAL TIRAPO*, Ángel Luis GARCÍA VILLALON**, María MONSALVE PÉREZ***

* Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

** Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid (UAM).

*** Grupo de Investigación del Instituto de Investigaciones Biomédicas Alberto Sols (IIBm), Centro Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Universidad Autónoma de Madrid (UAM).

Autor de correspondencia:

Eduardo Ferrero Herrero.

eduardo.ferrero@salud.madrid.org

ORCID: 0000-0002-1735-5727

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España.

Recibido: 20-09-2023

Revisado: 30-09-2023

Aceptado: 17-10-2023

Published: 13-11-2023

Descargo de responsabilidad/

Nota del editor:

Las declaraciones, opiniones y datos contenidos en todas las publicaciones pertenecen exclusivamente a los autores y colaboradores individuales y no a Dykinson S.L. ni a los editores. Dykinson S.L. y/o el(los) editor(es) declinan toda responsabilidad por cualquier daño a personas o propiedad que resulte de cualquier idea, método, instrucción o producto mencionado en el contenido.

Resumen

Introducción. La biología molecular y la identificación de biomarcadores han mejorado el conocimiento de los pacientes y las enfermedades en el área de la oncología. La medicina personalizada surge para mejorar los resultados clínicos obtenidos en pacientes oncológicos gracias a avances en los procedimientos diagnósticos y quirúrgicos. **Material y métodos.** Se incluyen 856 pacientes oncológicos, distribuidos en 8 proyectos de investigación, en los que se analizaron distintos aspectos de patología quirúrgica oncológica y su aplicación en la cirugía personalizada. **Resultados.** 1.- La endotelina-1 produce una marcada contracción de las arterias irrigando tumores colorrectales. Los antagonistas de los receptores para la endotelina-1 podrían ser útiles como estrategia terapéutica dirigida a aumentar el flujo sanguíneo tumoral, para facilitar la llegada de los fármacos antitumorales al tumor. 2.- Los niveles plasmáticos de factores inflamatorios y angiogénicos como VEGF están incrementados en pacientes con cáncer colorrectal (CCR). 3.- Las bases moleculares del CCR de aparición precoz varían en función de la localización tumoral, lo que podría tener implicaciones importantes en su tratamiento. 4.- Los factores de riesgo del cáncer de mama persisten a lo largo de la vida con reducción de su impacto en mujeres ancianas. 5.- El establecimiento de correlaciones fiables entre distintos genes y el cáncer papilar de tiroides facilitaría la personalización de la cirugía. 6.- La utilización de un sistema dinámico de reestadificación del riesgo en el cáncer de tiroides ayudará a un mejor seguimiento tras el tratamiento inicial. 7.- Los marcadores de remodelado óseo se encuentran elevados preoperatoriamente en pacientes con hiperparatiroidismo primario, descendiendo tras la cirugía hasta valores normales por lo que pueden predecir cambios en la densidad mineral ósea. 8.- El carcinoma diferenciado de tiroides presenta mayores cambios metabólicos, mayor disfunción mitocondrial y estrés oxidativo a nivel sistémico y tumoral con una firma metabólica alterada y niveles elevados en plasma de fragmentos de ADN mitocondrial originados en el tumor. **Conclusiones.** La cirugía oncológica personalizada redundará en beneficios en la seguridad ofrecida al paciente al posibilitar la planificación del procedimiento quirúrgico más idóneo para cada uno, disminuyendo así el riesgo de los efectos adversos al realizar procedimientos más selectivos y menos agresivos.

Palabras clave: Medicina personalizada, Oncología quirúrgica personalizada, Cirugía de precisión. Biología molecular. Biomarcadores.

Abstract

Introduction. Molecular biology and the identification of biomarkers have improved the knowledge of patients and diseases in the area of oncology. Personalized medicine has emerged to improve clinical outcomes in oncology patients through advances in



Archivos de Cirugía

Volumen 1:7

© Los autores 2023

ISSN: 3020-2655

Oncología quirúrgica personalizada
Personalized surgical oncology
E. FERRERO HERRERO, M. LABALDE MARTÍNEZ, F. J. GUADARRAMA GONZÁLEZ, Ó. GARCÍA VILLAR, C. NEVADO GARCÍA,
S. ALONSO GÓMEZ, T. FERNÁNDEZ MIGUEL, J. BERNAL TIRAPO, Á. L. GARCÍA VILLALON, M. MONSALVE PÉREZ

DOI: 10.14679/2327

diagnostic and surgical procedures. **Material and methods.** 856 oncologic patients were included, distributed in 8 research projects, in which different aspects of oncologic surgical pathology and its application in personalized surgery were analyzed. **Results.** 1.- Endothelin-1 produces a marked contraction of the arteries irrigating colorectal tumors. Endothelin-1 receptor antagonists could be useful as a therapeutic strategy aimed at increasing tumor blood flow to facilitate the delivery of antitumor drugs to the tumor. 2.- Plasma levels of inflammatory and angiogenic factors such as VEGF are increased in patients with colorectal cancer (CRC). The molecular basis of early-onset CRC varies according to tumor location, which could have important implications for its treatment. 4.- The risk factors for breast cancer persist throughout life, with a reduced impact in elderly women. 5.- The establishment of reliable correlations between different genes and papillary thyroid cancer would facilitate the personalization of surgery. 6.- The use of a dynamic risk restaging system in thyroid cancer will help to improve follow-up after initial treatment. 7.- Bone remodeling markers are elevated preoperatively in patients with primary hyperparathyroidism, decreasing after surgery to normal values, which can predict changes in bone mineral density. 8.- Differentiated thyroid carcinoma presents more metabolic changes, more mitochondrial dysfunction and oxidative stress at systemic and tumor level with an altered metabolic signature and elevated plasma levels of mitochondrial DNA fragments originating in the tumor. **Conclusions.** Personalized oncologic surgery will result in benefits in the safety offered to the patient by making it possible to plan the most suitable surgical procedure for each patient, thus decreasing the risk of adverse effects by performing more selective and less aggressive procedures.

Key words: Medicina personalizada, Oncología quirúrgica personalizada, Cirugía de precisión. Biología molecular. Biomarcadores.

Introducción

En los últimos años estamos asistiendo a un gran número de avances en procedimientos diagnósticos y quirúrgicos aplicados a los pacientes oncológicos, hasta tal punto que estamos inmersos en una profunda transformación por unos avances sin precedentes en los campos de la biología molecular y las nuevas tecnologías de la información digital.

La cirugía no ha sido ajena a estos avances tecnológicos y se han puesto a disposición de los cirujanos los más modernos instrumentos de abordaje en el campo operatorio (laparoscopia, robótica, abordajes guiados por simulación 3D, inmunofluorescencia, etc) para disminuir los efectos adversos de la agresión quirúrgica.

Pero estos importantes avances se aplican indiferentemente a la enfermedad o proceso quirúrgico en cuestión, con poca referencia al enfermo particular en clara controversia con la máxima hipocrática “la medicina debe tratar enfermos y no enfermedades”; así, hemos basado nuestras actuaciones quirúrgicas sobre la realidad de que hay muchos pacientes quirúrgicos parecidos pero la innegable realidad es que todos los pacientes quirúr-

gicos son diferentes, redescubriendo una vez más la variabilidad individual ya descrita hace muchos años por William Osler, que nos ayude a establecer un mejor diagnóstico nosológico que explique, diferencie y clasifique la patología quirúrgica que queremos abordar.

En este sentido, han ayudado mucho el empleo sistemático de las Guías de Práctica Clínica, para poder clasificar a los pacientes y abordar su tratamiento de acuerdo a sus recomendaciones, para reforzar nuestras decisiones en un abordaje basado en la enfermedad, aunque no para un enfermo concreto con sus peculiaridades que lo diferencian de otro.

Es en este contexto de avances tecnológicos es donde surge la medicina personalizada, también llamada medicina de precisión y medicina centrada en el paciente, descrita hace más de 25 años por C. Laine¹, con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos en cada paciente y que se ha gestado gracias a los avances en la biología molecular que ha mejorado de forma muy importante el entendimiento de la heterogeneidad y variabilidad genética de los pacientes y las enfermedades, fundamentalmente en el área de la oncología donde el mejor conocimiento de la biología tumoral y la identi-



ficación de determinados biomarcadores (bioquímicos, tisulares y anatomopatológicos) están acelerando el paso de “un modelo universal para todos” a un modelo basado en la individualidad de las características diferenciadoras de cada individuo que entienda no solamente las bases moleculares y genéticas de la salud y la enfermedad sino también las diferenciales psicosociales, culturales y económicas.

Aplicaciones de la medicina personalizada

En el área del diagnóstico de numerosas enfermedades, la medicina personalizada cuenta con un número creciente de aplicaciones en la actualidad, especialmente y sobre todo para predecir la probabilidad de padecerlas. Así podemos conocer la probabilidad de que un embrión padezca una enfermedad monogénica derivada de uno de sus parentales^{2,3}, o la probabilidad de tener o contraer un tipo de cáncer^{4,5}.

Los mayores avances en oncología se están produciendo en las áreas de detección precoz, y en la identificación de personas susceptibles a padecer la enfermedad, pero también son importantes los avances en las áreas de tratamiento al poder, además de tipificar el tumor, conocer su genética y por ende la terapia específica. Un ejemplo de ello es la relación entre el cáncer de ovario y los genes BCRA⁵.

Otras áreas de desarrollo se dirigen al descubrimiento de diferentes biomarcadores que permitan o faciliten el diagnóstico de diferentes enfermedades^{6,7}. Los mayores obstáculos son de tipo técnico, relacionados con la gran cantidad de biomarcadores implicados en una enfermedad concreta.

Material y métodos

Se incluyen pacientes oncológicos en los que la cirugía personalizada se aplicó con diferentes modelos de actuación a lo largo de los años de los estudios de investigación, en los que había distintos métodos diagnósticos y procedimientos qui-

rúrgicos. Así, se han estudiado procesos de angiogénesis tumoral con biomarcadores tisulares sobre la actividad vascular (endotelina-1 y VEGF)^{8,9,13} y las características diferenciales de las principales vías de carcinogénesis en el cáncer colorrectal¹⁶, los perfiles clínico-biológicos con los factores de riesgo en relación a la supervivencia global e intervalo libre de enfermedad en pacientes afeadas con cáncer de mama¹⁷, los factores epigenéticos correlacionados con la clínica en el cáncer papilar de tiroides¹⁸, la utilización de sistemas de asignación del riesgo en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides²⁴, los procedimientos de cirugía radioguiada en el hiperparatiroidismo primario por adenoma y la implicación de los genes bcl-2 y ciclina D1 en la etiología de los adenomas paratiroides y su correlación con las alteraciones ultraestructurales mitocondriales²⁵ y el empleo de nuevos biomarcadores tisulares, bioquímicos y metabólicos en el cáncer diferenciado de tiroides³⁴.

El nexo común de su relación radica en la intención de poder ofrecer terapias y cirugías más personalizadas a cada paciente en beneficio de su evolución clínica. Todas las investigaciones han sido aprobadas y validadas por el Comité Ético del Hospital Universitario 12 de Octubre y ejecutados dentro de distintos proyectos de investigación, desde 2003 hasta 2023⁸⁻¹⁵.

La muestra consta de 856 pacientes, distribuidos según la patología de estudio y que investigaban distintos aspectos de patología quirúrgica oncológica.

En todos los estudios se emplearon métodos estadísticos de uso común (t de Student no pareada, Programa estadístico *SPSS v.15.0* o posteriores. Prueba de la Chi Cuadrado (χ^2) de Pearson. Prueba exacta de Fisher y otros más específicos según el tema tratado y que se relacionan a continuación en los distintos apartados. En todos los casos las diferencias se consideraron significativas cuando $p < 0,05$.

1. La respuesta a la endotelina-1 en arterias humanas de tumores de colon y recto: 26 pacientes⁸⁻¹².

Análisis estadístico: La contracción a la endotelina-1 se expresó como porcentaje de la con-



tracción al cloruro potásico, y la relajación a la bradikina como porcentaje del tono activo alcanzado con U46619. La pD_2 (sensibilidad vascular) de cada curva fue calculada como el logaritmo negativo de la concentración que produce el 50 % del efecto máximo mediante interpolación geométrica.

El análisis estadístico para determinar posibles diferencias entre la respuesta vasoconstrictora a la endotelina-1 obtenida en los segmentos arteriales en presencia de L-NAME, meclofenamato, inhibidores selectivos de ET-A y ET-B *versus* control tanto en arterias humanas mesentéricas tumorales como no tumorales, se realizó mediante un análisis de la varianza (ANOVA) seguido por el test de Dunnett para comparar cada una de las condiciones experimentales con el control.

2. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el cáncer de colon: 14 pacientes¹³⁻¹⁵.

Análisis estadístico: Las respuestas al cloruro potásico y al U46619 se expresaron en gramos y la vasodilatación al VEGF o a la acetilcolina como % del tono activo inducido con el U46619. La pD_2 (sensibilidad vascular) de cada curva fue calculada como el logaritmo negativo de la concentración que produce el 50 % del efecto máximo mediante interpolación geométrica. Las respuestas al ortovanadato, noradrenalina y bradiquinina en los segmentos vasculares tumorales y control, tratados y sin tratar con genisteína u ortovanadato, fueron comparados con ANOVA bidireccional seguido del test de Bonferroni para determinar qué comparaciones eran estadísticamente significativas. La expresión génica y proteica de VEGF, FLT-1 y KDR en arterias tumorales y control se comparó con el test de Student apareado.

El análisis estadístico para determinar posibles diferencias entre la respuesta vasomotora al VEGF obtenida en los segmentos arteriales en presencia de L-NAME, meclofenamato *versus* control tanto en arterias humanas mesentéricas tumorales como no tumorales, se realizó mediante un análisis de la varianza (ANOVA) seguido por el test de Dunnett para comparar cada una de las condiciones experimentales con el control.

3. Las características diferenciales de las principales vías de carcinogénesis en el cáncer colorrectal de aparición precoz según su localización: 82 pacientes¹⁶.

Análisis estadístico. Prueba estadística de ANOVA (variables continuas). SPSS v.20.0 para Windows (Chicago, Illinois, EE. UU.).

4. El cáncer de mama en la mujer anciana. Perfil clínico-biológico, diagnóstico y terapéutico: 307 pacientes¹⁷.

Análisis estadístico. Método de Kaplan-Meier. Método de *Log-Rank* (Mantel Cox) (Mantel 1966)

5. La identificación de factores epigenéticos en el cáncer papilar de tiroides y correlación clínica: 109 pacientes¹⁸⁻²³.

Análisis estadístico: La descripción gráfica se realizó mediante box-plot, diagramas de barras y diagramas de sectores según la naturaleza de las variables empleadas. Test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Para el análisis estadístico de distribución de genotipo: Pruebas de desviación de equilibrio de Hardy-Weinberg y los estudios de asociación de 2 puntos, todos provenientes de los test del instituto alemán para la genética humana. Corrección por continuidad de Yates en el software Statcalc. Software SPSS, Phase y Gold. El grado con el que dos marcadores tienden a transmitirse juntos se cuantifica mediante el parámetro D'. Para los estudios de asociación haplotípica y la estimación de sus frecuencias: Software THESIAS (www.genecanvas.org) y software Whap.

6. El tratamiento quirúrgico, asignación de grupos de riesgo y análisis de supervivencia en el cáncer diferenciado de tiroides: 232 pacientes²⁴.

Análisis estadístico. Para analizar cuál de los grupos de estadificación del riesgo es más fiable estadísticamente, desde el punto de vista predictivo, se ha empleado la Proporción de Varianza Explicada (PVE) que se halla mediante la fórmula $PVE=1-\exp(-G^2/n)$, donde G^2 es la máxima probabilidad que se determina mediante el análisis de X^2 asociada a la hipótesis nula. Los análisis presentados para la Supervivencia Global y la

Supervivencia Libre de enfermedad se repitieron para la Supervivencia Causa Específica (SCE), Proporción de Varianza Explicada (PVE).

7. La cirugía radioguiada y mínimamente invasiva del hiperparatiroidismo mediante un análisis de correlación clínica, topográfica, bioquímica, isotópica y ultraestructural para un modelo con aplicabilidad clínica: 53 pacientes²⁵⁻³³.

Análisis estadístico. Test de Mantel-Haenszel. Test de Kolmogorov-Smirnov, t-test, dos grupos o el análisis de la varianza, más de dos grupos, usándose la corrección de Bonferroni. Test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Coeficiente de correlación de Pearson o Spearman. Test no paramétrico de signos. Cociente de probabilidad.

8. La evaluación de la función mitocondrial en muestras de sangre mostrando patrones distintos en sujetos con carcinoma de tiroideos o con hiperplasia: 33 pacientes³⁴.

Análisis estadístico. Programa Image J/Fuji®. Análisis de los niveles de proteína por WB, la distribución subcelular de AKT y de mitocondrias, la densidad y forma de los vasos sanguíneos, el número de núcleos positivos para Ki67 y para la tinción TUNEL y el número de núcleos total. Los datos cuantitativos fueron entonces incorporados a tablas Excell®. La preparación de los gráficos se realizó con los programas Excell® y Graph Pad Prims 9®. Programas Graph Pad Prism 9®, SPSS 27® and Psychometrica®. Test Kolmogorov-Smirnov. Prueba *t* de Student. Test de Levene. Prueba del Log-rank. Método de Kaplan-Meier y test de Wilconson.

Resultados

Los resultados obtenidos en cada uno de los apartados descritos en material y métodos son los siguientes:

1. La respuesta a la endotelina-1 en arterias humanas de tumores de colon y recto: 26 pacientes⁸⁻¹².

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la endotelina-1 produce una marcada

contracción de las arterias irrigando tumores colorrectales, que puede ser mayor que en las arterias mesentéricas no tumorales. La endotelina-1 produjo una contracción muy marcada de las arterias mesentéricas, tanto de las arterias que irrigaban el tumor como en las no tumorales. Esta contracción a la endotelina-1 fue mucho mayor que la producida por la serotonina, a pesar de que la serotonina es considerada un potente constrictor del músculo liso vascular. La respuesta a este péptido fue mayor en las arterias irrigando tumores colorrectales que en las arterias irrigando colon normal en los mismos pacientes, o en las arterias de pacientes sin patología tumoral. Aunque la contracción máxima a concentraciones altas (10⁻⁷ M) de endotelina-1 fue semejante en los tres tipos de arterias, la sensibilidad (pD2) fue mayor en las arterias tumorales que en los otros dos grupos. Esta diferencia puede tener relevancia fisiológica, puesto que la pD2 indica una mayor respuesta a las concentraciones bajas de endotelina-1, y son estas concentraciones bajas las que pueden darse en los tejidos en condiciones fisiológicas. Se han propuesto estrategias terapéuticas en los tratamientos de oncología dirigidas a aumentar el flujo sanguíneo tumoral, con el fin de facilitar la llegada de los fármacos anti-tumorales a las células tumorales, por lo que los antagonistas de los receptores para la endotelina-1 podrían ser útiles en este sentido. Sería un ejemplo de oncología personalizada aplicable a determinados pacientes, en los que el aumento del flujo sanguíneo en el tumor facilitaría el acceso de los fármacos antineoplásicos, así como una mayor oxigenación de la masa tumoral con la consiguiente mayor sensibilidad también a la radioterapia.

2. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el cáncer de colon: 14 pacientes¹³⁻¹⁵.

Los niveles plasmáticos de VEGF están elevados en los pacientes con cáncer colorrectal. En las arterias de los tumores colorrectales la expresión génica de los receptores Flt1/VEGF1 y KDR/VEGF2 está disminuida, posiblemente por un mecanismo compensador y la expresión proteica de los receptores para VEGF de tipo 2 (KDR/VEGF2) se encuentra aumentada. Las arterias que irrigan los tumores colorrectales presentan una



respuesta diferente en términos de contracción y relajación frente a diferentes estímulos vasoactivos. La fosforilación de residuos de tirosina en los receptores de VEGF produce vasoconstricción en arterias mesentéricas controles, pero ese efecto es menor en las arterias de los tumores colorrectales. Esto puede redistribuir el flujo sanguíneo hacia el tumor, facilitando así su crecimiento.

Los niveles plasmáticos de diferentes factores inflamatorios y angiogénicos, entre ellos el VEGF, están incrementados en los pacientes con cáncer colorrectal y, en mayor medida, en aquellos pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m². La producción de nitritos y nitratos aumenta en el tejido adiposo peritumoral de pacientes con cáncer colorrectal, en comparación con tejido adiposo no tumoral de los mismos pacientes, y este efecto es mayor en el tejido adiposo peritumoral de pacientes obesos que en el de delgados.

La expresión de VEGF está reducida en el tejido adiposo de los pacientes obesos con cáncer colorrectal, posiblemente por un mecanismo de retroalimentación por los niveles plasmáticos elevados de este factor en estos pacientes. Como consecuencia, nos permitiría diseñar tratamientos antitumorales más eficaces al comprender los mecanismos que regulan el flujo sanguíneo durante el crecimiento tumoral y la estrecha relación entre la actividad inflamatoria de la grasa visceral en pacientes obesos y el desarrollo del cáncer colorrectal al inducir un incremento en los niveles plasmáticos de VEGF y de otros factores angiogénicos y pro-inflamatorios que podrían afectar al desarrollo y a la progresión del tumor al ver que entre los posibles mecanismos implicados en la secreción de factores pro-inflamatorios y angiogénicos por el tejido adiposo peritumoral mediante el examen del papel de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y del receptor activado por el proliferador peroxisoma gamma (PPAR-gamma), ambos dos factores que están involucrados en la iniciación y progresión del tumor y que se encuentran extremadamente sobreexpresados en los tumores de colon.

3. Las características diferenciales de las principales vías de carcinogénesis en el cáncer colorrectal de aparición precoz según su localización: 82 pacientes¹⁶.

Teniendo en cuenta las alteraciones genéticas y/o moleculares de CCR, se realiza una clasificación molecular con el objetivo de individualizar el tratamiento. El objetivo principal de este estudio es describir la características clínico-patológicas, familiares y moleculares del CCR en el adulto joven en función de las diferentes vías de carcinogénesis e identificar las características diferenciales teniendo en cuenta la localización tumoral. De esta forma estableceremos un mapa colónico en el que se resuman las características del CCR en el adulto joven en función de su localización. En nuestra serie, el CCR del adulto joven predomina en el sexo masculino y se desarrolla principalmente en el colon izquierdo. Estos tumores se caracterizan por diagnosticarse en estadios precoces, presentan alto contenido mucinoso, son tumores en su mayor parte esporádicos y se relacionan con un alto porcentaje de pólipos colónicos.

En cuanto a las características moleculares, la mayoría de los pacientes presentaron EMS (estabilidad de microsátélites) (85.2%), solo un 19% de los tumores presentaron FM (fenotipo metilador) y el grupo mayoritario teniendo en cuenta la clasificación molecular del CCR fue el EMS-FM Bajo/0 (72%). Los tumores de nuestra muestra presentaron un número bajo de segmentos cromosómicos alterados y una elevada cifra de cambios recurrentes.

Los tumores localizados en colon derecho presentaron estadios precoces al diagnóstico, alto porcentaje de pólipos y tumores sincrónicos y/o metacrónicos asociados y mejor pronóstico que los localizados en otras regiones. El 20% fueron tumores esporádicos y desde el punto de vista molecular el 30% de los tumores presentaron IMS (Inestabilidad de microsátélites), el 50% se asoció a un FM alto y apenas presentaron inestabilidad cromosómica.

Los tumores localizados en colon izquierdo presentaron características clínico-patológicas y familiares transicionales entre los localizados en el colon derecho y el recto. Fueron en su mayoría esporádicos (48%) y desde el punto de vista molecular, el 83% fueron EMS y se asociaron a un alto grado de inestabilidad genómica.

Los tumores rectales se diagnosticaron en estadios más avanzados, presentaron peor pronóstico y



el 37% fueron esporádicos. Desde el punto de vista molecular el 100% presentó EMS, el 48% presentaron FM y teniendo en cuenta la clasificación molecular del CCR, el grupo EMS-FM Bajo/0 fue el grupo mayoritario con un 90.5%. En este grupo la inestabilidad cromosómica fue baja.

Observamos que las bases moleculares del CCR en este grupo poblacional varían en función de la localización tumoral, lo que podría tener implicaciones importantes en el manejo terapéutico de esta patología.

4. El cáncer de mama en la mujer anciana. Perfil clínico-biológico, diagnóstico y terapéutico: 307 pacientes¹⁷.

Los factores de riesgo del cáncer de mama persisten a lo largo de la vida con reducción de su impacto en las mujeres de mayor edad. Las pacientes ancianas suelen presentar tumores de mayor tamaño y en estadios más avanzados que las jóvenes y se observa una personalización del procedimiento quirúrgico hacia la mastectomía como técnica más utilizada para el tratamiento de las pacientes de más de setenta años. La cirugía conservadora se lleva a cabo en un porcentaje mayor de mujeres de menor edad. La linfadenectomía axilar se llevó a cabo independientemente de la edad de las pacientes. El tratamiento hormonal se administra en las mujeres ancianas de acuerdo con los protocolos de tratamiento del cáncer de mama, mientras que se observa una baja correlación con los mismos en lo referente a la cirugía conservadora, radio y quimioterapia. La presencia de enfermedades concomitantes es más frecuente a medida que aumenta la edad de las pacientes y se relaciona de forma directa con la baja tasa de administración de quimioterapia en las pacientes mayores.

5. La identificación de factores epigenéticos en el cáncer papilar de tiroides y correlación clínica: 109 pacientes¹⁸⁻²³.

Existe una gran variedad de genes relacionados con la patología tiroidea. Empleando marcadores intragénicos en estos genes y el análisis multilocus se pretende identificar patrones genéticos específicos de cada patología en estudio. La consecución, aún parcial, en la identificación de patrones predictivos, aplicables al diagnóstico diferencial de la

patología tiroidea, podría revolucionar el manejo clínico de los pacientes mediante la racionalización y priorización de tratamientos más o menos agresivos. Mediante empleo de marcadores polimórficos en genes candidatos es posible predecir el tipo de lesión más probable que padece un paciente con una lesión tiroidea. La investigación de paneles predictivos basados en la tecnología de ADN en pacientes previamente diagnosticados de las patologías tiroideas más comunes podría revolucionar el manejo prospectivo de los nódulos tiroideos, ayudando a la priorización de las intervenciones quirúrgicas de estos pacientes.

El establecimiento de correlaciones fiables entre distintos genes y las enfermedades tiroideas intervenidas quirúrgicamente, mediante la búsqueda de diferencias entre los distintos alelos en el ADN y sus homónimos en el tejido tumoral, facilitaría la personalización de las opciones quirúrgicas a seguir en cada paciente modificando las indicaciones entre una tiroidectomía total o una parcial. En este estudio se establece que existe una falta de asociación entre los genes EMSY, CAPN5 y PAK1, y el estadio tumoral en pacientes con carcinoma papilar de tiroides y que la región que comprende los genes EMSY, CAPN5 y PAK1 no sufre desequilibrio alélico en los casos de carcinoma papilar de tiroides, estando el haplotipo 111 del gen EMSY excesivamente representado entre los pacientes con carcinoma papilar de tiroides. Estos estudios genéticos en el cáncer papilar de tiroides presentan una gran viabilidad en la utilización de la pirosecuenciación para el estudio de pérdidas de heterocigosidad (LOH) y su análisis posterior y pueden ser de gran ayuda en determinar perfiles individuales que puedan orientar hacia una mayor personalización de las terapias médicas y quirúrgicas.

6. El tratamiento quirúrgico, asignación de grupos de riesgo y análisis de supervivencia en el cáncer diferenciado de tiroides: 232 pacientes²⁴.

La implementación con sistemas de estadiificación de grupos de riesgo, además del TNM, (MACIS y el AMES), han resultado ser fiables. El uso de sistemas de asignación de grupos de riesgo permite seleccionar pacientes (MACIS <6



y AMES bajo) a los que realizar un tratamiento quirúrgico menos agresivo, como es la hemitiroidectomía con istmectomía, sin que haya diferencias en la supervivencia ni en la recidiva de enfermedad con respecto a la tiroidectomía total, que conlleva una probabilidad mayor de complicaciones. De esta manera se evitarían casos de sobretratamiento quirúrgico.

En los pacientes con elevado riesgo de recurrencia y mayor mortalidad, calificados de alto riesgo, está perfectamente justificado utilizar terapéuticas más agresivas: tiroidectomía total y I^{131} . Además requieren terapia hormonal tiroidea sustitutiva y supresiva de por vida. En nuestro estudio, coincidiendo con otras series, no se ha evidenciado diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia de los pacientes sólo tratados con cirugía y los tratados con cirugía más I^{131} adyuvante (en su mayoría, pacientes de bajo riesgo), por lo que sólo estaría justificado el tratamiento adyuvante con I^{131} en los pacientes de riesgo alto.

La utilización habitual de un sistema dinámico de reestadificación del riesgo, como el ATA, ayudará a un mejor seguimiento de los pacientes tras su tratamiento inicial, individualizando la necesidad de realización de pruebas diagnósticas y su frecuencia. Sería deseable el desarrollo de un sistema predictor independiente del resultado del estudio histológico de la pieza quirúrgica, con la inclusión de variables radiológicas, citológicas y genéticas, para poder programar adecuadamente la extensión de la tiroidectomía. Hasta este momento creemos indispensable continuar el esfuerzo internacional para redactar guías de consenso y sistemas de estadificación más precisos y evitar que cada sociedad científica nacional proponga sus propias guías clínicas.

7. La cirugía radioguiada y mínimamente invasiva del hiperparatiroidismo mediante un análisis de correlación clínica, topográfica, bioquímica, isotópica y ultraestructural para un modelo con aplicabilidad clínica: 53 pacientes²⁵.

La paratiroidectomía selectiva está sumamente extendida en las indicaciones del HPP por adenoma con exhaustivos estudios que comparan distin-

tas técnicas quirúrgicas adaptadas a cada paciente. El conocimiento actual del comportamiento de los marcadores de remodelado óseo en el hiperparatiroidismo primario es motivo de numerosos estudios y la observación de su evolución a largo es fundamental para poder establecer distintas dianas terapéuticas adaptadas y personalizadas a cada paciente ya que se aporta información sobre la evolución de la densidad mineral ósea tras la paratiroidectomía. La relación entre las alteraciones ultraestructurales mitocondriales de los adenomas paratiroides y la expresión de las proteínas bcl-2 y ciclina D1 ha sido muy poco documentada. Los marcadores de remodelado óseo estudiados se encuentran elevados de manera preoperatoria en los pacientes con hiperparatiroidismo primario, descendiendo tras la paratiroidectomía de manera significativa hasta valores normales en un seguimiento a cinco años. Existe una correlación estadísticamente significativa entre los valores preoperatorios de P1NP y Beta Cross Laps y el porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea lumbar (preoperatorio - 6 meses tras la paratiroidectomía), de tal manera que los valores de estos marcadores de remodelado óseo pueden predecir cambios en la densidad mineral ósea lumbar. En el 45.4% de los adenomas paratiroides existieron alteraciones ultraestructurales mitocondriales significativas. Se observa una expresión de bcl-2 y ciclina D1 en el 74% y 83% de los casos estudiados respectivamente y estas alteraciones ultraestructurales no se correlacionaron de manera significativa con la expresión inmunohistoquímica de ciclina D1 y bcl-2 ($p=0.254$ y $p=0.365$).

8. La evaluación de la función mitocondrial en muestras de sangre mostrando patrones distintos en sujetos con carcinoma de tiroides o con hiperplasia: 33 pacientes³⁴

El carcinoma diferenciado de tiroides presenta mayores cambios metabólicos y una mayor disfunción mitocondrial y estrés oxidativo a nivel sistémico y del tejido tumoral con una firma metabólica alterada en plasma y niveles elevados de fragmentos de ADN mitocondrial originados en el tumor. El gen mitocondrial ND1 podría ser un marcador de benignidad tumoral medible en plasma y evaluaría mejor los cambios sistémicos.

El gen mitocondrial ND4 podría ser un marcador de malignidad tumoral medible en plasma y evaluaría mejor los cambios a nivel tumoral. El uso de estos biomarcadores de disfunción metabólica puede tener utilidad como valor diagnóstico y pronóstico en pacientes con cáncer de tiroides, contribuyendo a la planificación del tratamiento y a su seguimiento.

Discusión

Se aprecia un tímido avance en la conjunción de la estrategia quirúrgica con los avances tecnológicos acontecidos en la biología molecular. Ya podemos observar a la vanguardia de estos acontecimientos la incorporación de test de biología molecular en el diagnóstico de situaciones indeterminadas para modificar la estrategia quirúrgica con nuevos procedimientos³⁵.

En el ámbito de la Oncología quirúrgica, la cirugía personalizada o cirugía centrada en las personas debe surgir de un acercamiento de los métodos diagnósticos y terapéuticos a las diferencias intrínsecas de cada paciente, para poder planificar más correctamente los procedimientos quirúrgicos de acuerdo a estas connotaciones particulares relacionadas, entre otras, con la carga genética, su carga proteica o la diferencia de expresión de las mismas que enfatiza más la atención individual del enfermo como sujeto, debiendo además analizar al paciente en todas sus dimensiones biopsicosociales. Sin duda, esto representará un cambio cultural de gran trascendencia con repercusión en nuestras actuaciones quirúrgicas³⁵.

Esta cirugía personalizada, que entiende al paciente “como una persona”³, debe integrar factores genéticos, demográficos, condiciones y estilos de vida individuales y no solamente en el concepto basado únicamente en aspectos biológicos que deja apartados aspectos tan importantes como los psicológicos, sociales y culturales³⁷.

Tendremos que modificar el habitual método de trabajo basado en la estandarización y que, por desconocimiento, ha ignorado la heterogeneidad por la que una muestra de pacientes diferentes

responde de forma diferente a un mismo tratamiento. En este sentido, las guías de práctica clínica dejarán de ser unidireccionales ya que deberán incorporar obligatoriamente las individualidades de cada paciente con toda la variabilidad biológica de su perfil genético que hoy en día todavía no contemplan³⁸, o con escasas y alentadoras recientes aportaciones^{34,35}.

Sutiles diferencias existen entre la Medicina basada en la evidencia⁵⁶ y la Medicina centrada en el paciente. La primera hace referencia a la investigación, a los resultados de estudios clínicos con grandes tamaños muestrales, mientras que la medicina centrada en el paciente se basa en el cuidado médico, en el “paciente con nombre y apellidos”, como una gran oportunidad de centrar la atención al paciente en acercar la investigación y la práctica médica^{36,38}.

Con este tipo de cirugía se pretende optimizar los procedimientos quirúrgicos haciéndolos más dirigidos a cada paciente atendiendo a sus características individuales, por lo que también se puede catalogar como una “cirugía de precisión”, donde el paciente quirúrgico se encuentre en el centro mismo de la atención personalizada para resolver su proceso en particular; es decir, una cirugía centrada en el paciente, siguiendo las recomendaciones que ya había establecido la OMS sobre esta cuestión¹ en un intento de retornar a las esencias humanistas de la medicina, enfatizando que los avances tecnológicos y la superespecialización también deben centrarse en el “rescate” de la persona como centro de toda nuestra actuación quirúrgica^{36,39-41}.

Esta cirugía personalizada nos permitirá ajustar los procedimientos quirúrgicos a las dianas específicas que son afectadas por una misma enfermedad en cada paciente, lo que redundará de forma efectiva en minimizar los efectos adversos.

La variabilidad individual de cada paciente no es un concepto nuevo, pero hubo un cambio significativo a partir de la secuenciación del genoma humano y los avances biotecnológicos logrados en el diagnóstico molecular, que poco a poco van cambiando nuestras indicaciones del procedimiento quirúrgico de un enfoque basado en el



propio paciente individual y no en los grupos de asignación⁴². Así, el análisis genómico de los pacientes con cáncer está permitiendo, todavía muy lentamente, el desarrollo de nuevas herramientas para predecir factores de riesgo y respuesta al tratamiento, permitiendo una diferente clasificación de los tumores basada en los perfiles de expresión génica.

Estas connotaciones peculiares de cada paciente nos dirigen hacia las aplicaciones de una cirugía más personalizada basada en análisis moleculares o genéticos. Estos avances diagnósticos obligan a los oncólogos quirúrgicos a realizar un profundo cambio en el abordaje terapéutico de cada paciente que debe estar centrado en estas diferentes peculiaridades de cada enfermo y no en la enfermedad en sí misma. De esta manera, sin duda se beneficiará al paciente con una cirugía personalizada que puede ser diferente a la empleada en otro paciente con el mismo diagnóstico. Esto significa la “personalización” de la cirugía, que hace que estos nuevos diagnósticos nosológicos sean aquellos basados en análisis bioquímicos (nuevos biomarcadores), moleculares o genéticos. En los últimos años con el desarrollo de la tecnología y los avances científicos, cada vez cobran más importancia consideraciones basadas en las diferencias genéticas de los individuos⁴³.

Por otra parte, no todo son ventajas ya que la cirugía personalizada lleva como consecuencia un importante aumento en los costes y complica la investigación ya que los nuevos proyectos de investigación deben guiarse por los datos bioquímicos, moleculares o genéticos de cada paciente en particular, para poder diferenciar aspectos únicos en cada paciente y el estudio de los resultados obtenidos requerirá un número mayor de pacientes para poder hacer grupos idénticos que compartan las mismas “diferencias” bioquímicas y moleculares para poder controlar las variables de confusión que pueden afectar negativamente la relación entre la variable independiente y la variable dependiente, haciendo que el investigador analice los resultados incorrectamente.

Esta nueva investigación orientada al paciente, debe tener como diana el análisis de las diferencias individuales de cada paciente para mejorar los re-

sultados obtenidos^{44,46}. En este sentido, los grandes ensayos clínicos y metaanálisis se irán sustituyendo por nuevos diseños muestrales enriquecidos, diseños secuenciales e incluso con ensayos clínicos de un solo paciente en particular, probablemente recobrándose el interés por el rediseño de los casos clínicos otorgándoles otra vez un protagonismo que nunca debió perderse, por la evidencia tan valiosa que nos proporcionan y el hecho de que la investigación vaya alejándose de las poblaciones para acercarse más al individuo, ya que probablemente es el biomarcador más importante como variable más relevante en la investigación^{47-50,55}.

Este inconveniente, en el aspecto económico, de la cirugía personalizada por la elevación de los costes directos del diagnóstico y tratamiento y también en los aspectos técnicos, al no disponer de biomarcadores para todos los procesos quirúrgicos oncológicos, hace que sea un campo de continua innovación y desarrollo en el que cada vez se logran más avances^{6,34}.

El problema de los costes elevados se complica mucho debido a las diferencias individuales de cada paciente que presentan genes diferentes o con expresión distinta, lo cual determina que proteínas diferentes no sean capaces de hacer su función como en el resto de la población⁵¹. Los fenómenos implicados para que ocurra esta disfunción son clásicamente los siguientes: por mutaciones en el genoma donde ha ocurrido una alteración/mutación de un nucleótido en una posición determinada; alteraciones en el número de copias de una determinada secuencia que puede provocar una sobreexpresión si se han generado más copias o un silenciamiento si se ha eliminado el gen; fallos en los plegamientos de las proteínas o en la función de ellas por numerosas causas.

El elevado coste económico generado por la implementación de estas nuevas tecnologías diagnósticas hace que hasta el momento solo están al alcance de pocos países⁵², con elevado desarrollo tecnológico, que puedan asumir gastos muy elevados para esta “Cirugía genética”, que puede agravar la falta de igualdad entre grupos y países.

En el momento actual disponemos de diferentes herramientas para personalizar la oncología qui-

rúrgica en determinados procedimientos (se ven avances importantes en la oncología quirúrgica endocrina^{18,24,25,34,36,38,48}, colorrectal^{8,13,16} y del cáncer de mama¹⁷, aunque no son los únicos), basados en que cada paciente presenta genes y proteínas con distinta expresión, debido a diferente evolución (etnias), por mutaciones o por alteraciones del mismo paciente. Las herramientas que facilitan el estudio de estas variables son aquellas que analicen estas diferencias y que se investigan mediante el análisis genético, análisis de expresión basado en la cuantificación de ARNm³⁴, análisis epigenético que estudia las modificaciones epigenéticas y posibles diferencias en el ADN¹⁸, análisis proteico³⁴, para ver si hay problemas a nivel postraducciona l y si tenemos la cantidad apropiada de la proteína en cuestión y análisis metabolómico, que estudia los metabolitos presentes y vemos si las distintas proteínas están funcionando correctamente³⁴.

Dentro de este mismo apartado, también hay que considerar que una misma enfermedad puede estar causada por distintas razones. Por ejemplo un mismo cáncer puede estar causado por alteraciones en distintos genes⁴. Aquí la medicina personalizada se presenta como un método eficaz tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. En el diagnóstico para conocer el perfil de expresión y las posibles mutaciones en el paciente que nos puede ayudar tanto a predecir la probabilidad que tiene una persona de desarrollar una enfermedad como a saber que gen tiene afectado y, por tanto, poder adecuar el tratamiento a solucionar específicamente el problema desencadenado por ese gen. Este tipo de medicina sería muy útil cuando se lleven a cabo otro tipo de avances en el desarrollo de tratamientos mediante terapias génicas⁵³.

Otro aspecto muy interesante de la cirugía personalizada es el relacionado con la participación del paciente en su tratamiento particular, lo que, sin duda, mejora los resultados obtenidos en cada situación particular. Aquí radica la utilidad de las “escuelas de pacientes” en las que se enseña las características de la enfermedad a los pacientes para así mejorar en la evolución de su enfermedad y colaborar más activamente en los tratamientos crónicos prescritos⁵⁴.

Conclusiones

La cirugía oncológica personalizada está emergiendo al unísono con los avances en los métodos diagnósticos, referentes a un mejor estudio de los biomarcadores y genes implicados en la patogenia del cáncer y redundará en beneficios en la seguridad ofrecida al paciente al posibilitar, por una parte, la elección del procedimiento quirúrgico más idóneo para cada paciente y, por otra, disminuir el riesgo de los efectos adversos al realizar procedimientos más selectivos y menos agresivos.

Los mayores obstáculos son de tipo técnico, relacionados con la gran cantidad de biomarcadores implicados en cada enfermedad. Afortunadamente el rápido avance tecnológico va allanando este camino. Tampoco son desdeñables los aspectos económicos en los que los costes directos de las técnicas diagnósticas son elevados, pero se ven ampliamente compensados por los importantes beneficios que pueden reportar en especial en lo referente a la elección de la terapia adecuada en cada paciente y a los efectos adversos evitados, generadores de sufrimiento al paciente y con altos costes sanitarios. No sería de extrañar que en un futuro relativamente próximo la cirugía personalizada fuera una rutina, si bien no para todas las enfermedades, pero sí para las de causa conocida y para las que su uso pudiese ser ventajoso.

Los cambios organizativos que este esquema de trabajo conlleva tendrán que ir implantándose paulatinamente con distintos e innovadores cambios estructurales en la distribución del trabajo diario. En el caso de los cirujanos, el aumento exponencial del tiempo empleado en el aprendizaje de las nuevas tecnologías laparoscópicas y robóticas han contribuido a mejorar el desarrollo de su especialidad como un arte y la cirugía de precisión también se ha beneficiado de este aspecto tan destacado para mejorar el tratamiento de las enfermedades quirúrgicas y no solamente en el campo de la oncología quirúrgica.



Materiales complementarios

La siguiente información de apoyo se puede descargar en:

https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/2004/533_la-balde_martinez_maria.pdf?sequence=1&isAllowed=y;
<https://hdl.handle.net/20.500.14352/47724>;
<https://hdl.handle.net/20.500.14352/21805>;
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=93251>;
<https://hdl.handle.net/20.500.14352/21904>;
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=195804>;
<https://hdl.handle.net/20.500.14352/5540>;
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=290555>;
<https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijms24076453/s1>;
<https://doi.org/10.3390/ijms24076453>

Declaración de disponibilidad de datos

Los conjuntos de datos, análisis estadístico y resultados globales finales de los estudios originales se resumen como archivos de información complementaria en Tesis en acceso abierto en: Docta Complutense (pdf), Materias UCM: Oncología, Medicina Interna; Materias Unesco: 3201.01 Oncología, 3205 Medicina Interna, URI <https://hdl.handle.net/20.500.14352/21805> y en Dialnet.

Conjuntos de datos y transferencias. Contribuciones de los autores: Conceptualización, E.F.H.; metodología, E.F.H., M.L.M., F.J.G., O.G.V., C.N.G., S.A.G., T.F.M., J.B.T., A.L.G.V. y M.M.P.; análisis formal, E.F.H., M.M.P. y A.L.G.V.; proyectos de investigación, E.F.H., M.L.M., F.J.G., O.G.V., C.N.G., S.A.G., T.F.M., J.B.T., A.L.G.V. y M.M.P.; recursos, E.F.H., M.M.P. y A.L.G.V.; codificación de datos, M.L.M., F.J.G., O.G.V., C.N.G., S.A.G., T.F.M., J.B.T.; redacción-preparación del borrador original, E.F.H.; redacción-revisión y edición, E.F.H., M.M.P. y A.L.G.V.; supervisión, E.F.H., M.M.P. y A.L.G.V.; adquisición de fondos, E.F.H., M.M.P. y A.L.G.V. Dirección de P.I. de Tesis Doctorales, E.F.H. ^{8,13,16,17,18,24,25,34,48}, A.L.G.V. ^{8,13}, M.M.P.³⁴

Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito. Financiación: Los trabajos en material y métodos han sido financiados por subvenciones de los Proyectos de

Investigación: FMMI (013/2004; FMMI (0141/2005); FMMI (142/2006); FMMI (0343/2007); FMMI (132/2008); FMMI (AP-57242009); FMMI (AP116872013); FIS (P-1050994); Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo (PI-050994/05), Grupo de Investigación en Neoplasia Colorrectal (INVESCOL) (Ref. 911644/08, 09, 10, 11, 14, 15, 17 y 18), Conv. 2008, 2010, 2014 (Ref. UCM-GR3/14) y 2017 (Ref. UCM-GR17); Programa Profit del Ministerio de Ciencia y Tecnología (Ref. FIT-010000-2003-89 y FIT-010000-2004-69), Programa de Proyectos de Investigación SAF del Ministerio de Economía y Competitividad (MINEC): Proyecto SAF 2012-37693 y en el Programa de “Proyectos Excelencia y Proyectos RETOS” del Ministerio de Economía y Competitividad (Proyecto SAF 2015-63904-R); Proyecto RETOS Investigación I+D+i (Ref. RTI2018-093864-B-I00) del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades. Unión Europea-Fondo Europeo de Desarrollo Regional. Agencia Estatal de Investigación; Proyectos de generación de conocimiento del Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan Estatal de Investigación Científica, Técnica y de Innovación 2021-2023 (BOE 13/11/21), Ref. PID2021-122765OB-I00; Proyecto de Investigación Universitat XXI-UAH 2019/00394/001, con la Cátedra de Oncología Quirúrgica (U.A.H.); Proyecto Docente e Investigador del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, 2015-2023, de la FIBH120 (fundacion.hdoc@salud.madrid.org) del HU120.

Los estudios se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fueron aprobado por el Comité de Ética del CSIC con referencias de aprobación: SAF2012-37693 y CEEHA/2015-0075, correspondiente a la cohorte 1 y cohorte 2 respectivamente del PI.³⁴ de J.B.T., E.F.H. y M.M.P.; informe Comité Ético (28/07/2015) (nº CEIC: 15/252) del HU120. Declaración de consentimiento informado: Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos involucrados en el estudio. Declaración de disponibilidad de datos: los conjuntos de datos y los Western blot originales se incluyen como archivos de información complementaria ^{8,13,16,17,18,24,25,34}. Agradecimientos: Los autores desean agradecer el apoyo editorial brindado por la Ed. Dykinson S.L. (info@dykinson.com) y el apoyo técnico brindado por David Martín y Diana Martín. Conflictos de interés: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés. Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño del estudio; en la recopilación, análisis o interpretación de datos; en la redacción del manuscrito; o en la decisión de publicar los resultados.

1. Laine C, Davidoff F. Patient-centered medicine. A professional evolution. *JAMA* 1996; 275:152-6.
2. Rodríguez González M.A. factores pronósticos en el microcarcinoma papilar familiar de tiroides. Estudio multicéntrico español. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. 2021.
3. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, Gómez E, Fernández- Sánchez M, Carranza F, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertility and Sterility*. 2013; 100(3): 818-824.
4. De Jong M, Nolte I, te Meerman G, van der Graaf W, Ooster- wijk J, Kleibeuker J, et al. Genes other than BCRA1 and BCRA2 involved in breast cancer susceptibility. *Journal of Medical Genetics*. 2002; 39:225-242.
5. Patel L, Parker B, Yang D, Zhang W. Translational genomics in cancer research: converting profiles into personalized cancer medicine. *Cancer Biology and Medicine*. 2013; 10: 214-22.
6. Barallobre-Barreiro J, Chung Y, Mayr M. La proteómica y la metabolómica: los mecanismos de la enfermedad cardiovascular y el descubrimiento de biomarcadores. *Rev Esp Cardiol*. 2013; 66(8):657-661.
7. Altmäe S, Martínez-Conejero JA, Esteban FJ, Ruiz-Alonso M, Stavreus-Evers A, Horcajadas JA, Salumets A. MicroRNAs miR-30b, miR-30d, and miR-494 regulate human endometrial receptivity. *Reproductive Science*. 2013; 20(3):308-317.
8. Labalde Martínez M. Respuesta a la endotelina-1 en arterias humanas de tumores de colon y recto. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.A.M. 2008. https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/2004/5133_labalde_martinez_maria.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Ferrero Herrero E., Labalde M., Fernández N., Monge L., Salcedo A., Narváez-Sánchez R., Hidalgo M., Diéguez G., García Villalon A.L. Response to endotheli-1 in arteries from human colorectal tumours. Role of endothelin receptors. *Experimental Biology and Medicine (maywood)*, 2008, 233 (12): 1602-1607
10. Labalde M., Ferrero E., García Villalón A.L., Diéguez G., Alonso J., Hidalgo M. Liberación de óxido nítrico en arterias tumorales de pacientes con cáncer colorrectal. *Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas*. 2010, 13(4): 154-158
11. Ferrero Herrero E., García Villalon A.L., Labalde M., Diéguez G., Hidalgo M. Efecto de la endotelina-1 sobre las arterias tumorales de pacientes con neoplasia colorrectal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2008; 100(6):327-331.
12. Labalde M., Ferrero E., García Villalon A.L. Cáncer de colon y recto y endotelina-1. Respuesta a la endotelina-1 en arterias humanas de tumores de colon y recto. Copyright 2015. Ed. Publicia (OmniScriptum GmbH&Co.KG. BahnhofstraBe 28, 66111 Saarbrücken, Deutschland). ISBN: 978-3-639-64733-4.
13. García Villar O. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el cáncer de colon. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.C.M. 2016. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/21805>
14. Amor S., Iglesias-de la Cruz M.C., Ferrero E, García-Villar O., Barrios V., Fernández N., Monge I., García-Villalón A.L., Granada M. Peritumoral adipose tissue as a source of inflammatory and angiogenic factors in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2016, 31(2):365-75.
15. Ferrero E., Mauricio M.D., Granada M., García-Villar O., Aldasoro M., Vila J.M., Hidalgo M., Ferrero J.L., Fernández N., Monge I., García-Villalon A.L. Tyrosine phosphorylation modulates the vascular responses of mesenteric arteries from human colorectal tumors. *Biomed Research International*. 2013:545983, ref. article 545983. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/545983>.
16. Fernández Miguel T. Características diferenciales de las principales vías de carcinogénesis en el cáncer colorrectal de aparición precoz según su localización. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.C.M. 2021. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/5540>
17. Nevado García C. El cáncer de mama en la mujer anciana. Perfil clínico-biológico, diagnóstico y terapéutico. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.C.M. 2011. ISBN: 978-84-694-3365. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/47724>
18. Hidalgo García A. Identificación de factores epigenéticos en el cáncer papilar de tiroides y correlación clínica. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.C.M. 2010. ISBN: 978-84-693-8256-1. Clasificación: 616.441-006.04(043.2)(0.034). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=93251>
19. Rodríguez Royo JL, Hidalgo Pascual M, Salinas A, Martínez-Tello FJ, Rivero MC, Ferrero Herrero E, Real LM and Ruiz A. Pyrosequencing protocol requiring a unique biotinylated primer. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2006;44(4):435
20. Hidalgo Pascual M., Royo, Francisco J.L., Martínez-Tello J., Crespo C., Salinas A., Ferrero Herrero E., López-García M., Miguel Real L., Ruiz A., Ramírez-Lorca R. Exploring allelic imbalance within paraffin-embedded tumor biopsies using pyrosequencing technology. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2006;44(9):1076-81.



21. Hidalgo M., Galan J.J., Saez C., Ferrero E., Castilla C., Ramírez-Lorca R., Peláez P., Ruiz A., Japon M.A., Royo J.L. Methylation alterations are not a major cause of pttg1 missregulation. *BMC Cancer* 2008, 8:110, doi:10.1186/1471-2407-8-110.
22. Real L.M., Ruiz A., Gayán J., González-Pérez A., Sáez M.E., Ramírez-Lorca R., Morón F.J., Velasco J., Marginet-Flinch R., Musulén E., Carrasco J.M., Moreno-Rey C., Vázquez E., Chaves-Conde M., Moreno-Nogueira J.A., Hidalgo-Pascual M., Ferrero Herrero E., Castellví-Bel S., Castells A., Fernández-Rozadilla C., Ruiz-Ponte C., Carracedo A., González B., Alonso S., Perucho M. A colorectal cancer susceptibility new variant at 4q26 in the spanish population identified by genome-wide association analysis. *Plos One*. 2014, 30;9(6):e101178
23. Hidalgo M., Saez M.E., Martínez-Tello F.J., Moron F.J., Ferrero Herrero E., Labalde Martínez M., Rigopoulou D., Ballestin Carcavilla C., Ruiz A., Royo J.L., Ramírez-Lorca R. Absence of allelic imbalance involving emsy, capn5, and pak1 genes in papillary thyroid carcinoma. *J. Endocrinol. Invest.* 2008; 31(7): 618-623.
24. Guadarrama González F.J. Cáncer diferenciado de tiroides. Tratamiento quirúrgico, asignación de grupos de riesgo y análisis de supervivencia. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.C.M. 2016. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/21904>.
25. Alonso Gómez S. Cirugía radioguiada y mínimamente invasiva del hiperparatiroidismo. Análisis de correlación clínica, topográfica, bioquímica, isotópica y ultraestructural de un modelo con aplicabilidad clínica. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. U.C.M. 2011. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=195804>
26. Ferrero Herrero E., Alonso Gómez S., Gómez Embuena A., Martínez, m.a. Martínez M.A., Hidalgo A., Hidalgo M. How minimally invasive radioguided parathyroid surgery (MIRP) is performed. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2009, 4 (suppl. 1): 267
27. Martínez G., Guadalix S., Alonso S., Martínez M.A., García E., Ferrero E., Hawkins F. Hiperparatiroidismo primario: estudio de los genes bcl.2 y ciclina d1 y su relación con las alteraciones ultraestructurales mitocondriales. *Endocrinología y Nutrición*. 2011, 58: 93
28. Guadalix S., Hidalgo A., Ruiz A., Allom G., Martínez G., Ramirez-Lorca R., Royo J.L., Ferrero E., Hawkins F. Estudio genético de la región 11q13-q14 en pacientes con carcinoma papilar de tiroides. *Endocrinología y Nutrición*. 2011, 58: 116
29. De mingo M. L., Allo G., Guadalix S., Partida M., Ferrero E., Martínez G., Hawkins F. Evolución de parámetros bioquímicos y densitométricos tras la cirugía del hiperparatiroidismo primario. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*. 2011, 3(3):29
30. Alonso S., Ferrero E., Donat M., Martínez G., Vargas C., Hidalgo M., Moreno E. The usefulness of high preoperative levels of serum type i collagen bone markers for the prediction of changes in bone mineral density alter parathyroidectomy". *J. Endocrinol Invest.* 2012, 35(7):640-644
31. Alonso Gómez, Ferrero Herrero E., Donat M. Cirugía mínimamente invasiva en el hiperparatiroidismo primario. Determinación intraoperatoria de la hormona paratiroidea versus utilización de la sonda gammadetectora. Libro. 2011. Editorial Académica Española (LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co. KG.). ISBN-13: 978-3-8443-4490-5. ISBN-10: 384434490X. EAN: 9783844344905. Saarbrücken 2011.
32. Gonzalo Allo, M., Hawkins Carranza F., Romero Rodríguez J.C., Aramendi Ramos M., Lora Pablos D., Ferrero Herrero E., Martínez Díaz-Guerra G. Trabecular bone score, bone mineral density and bone markers in patients with primary hyperparathyroidism 2 years after parathyroidectomy. *Horm Metab Res* 2019; 51(3): 186-190. <https://doi.org/10.1055/a-0850-8679>
33. Guadalix Iglesias S, De Mingo Dominguez M.L., Ferrero Herrero E., Martínez Pueyo J.I., Martín-Arriscado Arroba C., Martínez Díaz-Guerra G., Hawkins Carranza F. Trabecular bone score and bone mineral density in patients with postsurgical hypoparathyroidism after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 2019; 165 (4): 814-819.
34. Bernal Tirapo J., Bayo Jiménez M.T., Yuste García P., Cordova I., Peñas A., García Borda F.J., Quintela C., Prieto I., Sánchez Ramos C., Ferrero Herrero E., Monsalve M. Evaluation of Mitochondrial Function in Blood Samples Shows Distinct Patterns in Subjects with Thyroid Carcinoma from Those with Hyperplasia. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7):6453. <https://doi.org/10.3390/ijms24076453>
35. Durante C., Hegedüs L., Czarniecka A., Paschke R., Russ G., Schmitt F., Soares P., Solymosi T., Papine E. 2023 European thyroid association clinical practice guidelines for thyroid nodule management. *European Thyroid Journal*. 2023; 12 (5): e230067. <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0067>.
36. Alertan del riesgo de que los enfermos "se conviertan en e-pacientes" por un exceso de énfasis en la tecnología [Internet]. Filadelfia: Elsevier; 2013. http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/noticias/janoes/alertan/riesgo/enfermos/se/convier-tan/e-pacientes/exceso/enfasis/tecnologia/_f-11iditem-20721 idtabla-1
37. González R. Humanismo, espiritualidad y ética en la atención a la salud. La Habana: Editora Política; 2005
38. Sacristán JA, Avendaño C. On heterogeneity of treatment effects and clinical freedom. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 6-8.
39. Launer J. Guidelines and Mindlines. *Postgrad Med J.* 2015;91:663-4
40. Mezzich JE. Repensando el Centro de la Medicina: De la enfermedad a la persona. *Acta Méd Peruana*. 2010;27(2):112-9
41. Martínez Rodríguez T. La atención gerontológica centrada en la persona. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2011

42. Beach MC, Inui T. Relationship-Centered Care Research Network. *J Gen Intern Med.* 2006;1:S3-S8
43. Fahey T, NicLiam B. Assembling the evidence for patient centred care [Editorial]. *BMJ.* 2014;349:g4855. doi:10.1136/bmj.g4855
44. Garber AM, Tunis SR. Does comparative-effectiveness research threaten personalized medicine? *N Engl J Med.* 2009;360(19):1925-27
45. Giacomini K.M, Krauss R. M, Roden D. M, Eichelbaum M, Hayden M. R, Nakamura Y. When good drugs go bad. *Nature.* 2007; 446: 975-978.
46. Sacristán JA. Patient-centered medicine and patient-oriented research: improving health outcomes for individual patients. *BMC Med Inform Decis Making* 2013; 13: 6.
47. Sacristán JA. Medicina basada en la evidencia y medicina centrada en el paciente: algunas reflexiones sobre su integración. *Rev Clin Esp* 2013; 213: 460-4.
48. Sacristan JA. Medicina centrada en el paciente, medicina personalizada y medicina de precisión: ¿de qué estamos hablando? <https://www.researchgate.net/publication/326186622>
49. Labalde Martínez M., Ferrero Herrero E., Veguillas Redondo P., Pinto González S., Carlín Gatica J., Labrador Verdú F.J., García-Parreño Jofre J. Bases genéticas y moleculares del cáncer colorrectal. genetic and molecular basis in colorectal cancer. *Revista española de Investigaciones Quirúrgicas. (Spanish Journal of surgical Research),* 2013. XVI(1):25-31
50. Rajasekaran V., Harris B.T., Osborn R. T., Smillie C., Donnelly K., Bacou M., Esiri-Bloom E., Ooi L.Y., Allan M., Walker M., Reid S., Meynert A., Grimes G., Blackmur J.P., Vaughan-Shaw P.G., Law P.J., Fernandez-Rozadilla C., Tomlinson I.P., Houlston R., Myant K.B., Din F.V., Dunlop M.G., Farringtondoi S.M. Genetic variation at 11q23.1 confers colorectal cancer risk by dysregulation of colonic tuft cell transcriptional activator POU2AF2. <https://doi.org/10.1101/2023.08.24.554659>
51. Beloso W.H, Redal M.A. La farmacogenómica y el camino hacia la medicina personalizada. *Medicina.*2010;70:265-274
52. Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372:793-5
53. Wirth T, Parker N, Ylä-Herttuala S. History of gene therapy. *Gene.* 2013; 525(2):162-169.
54. Torre-Bouscoulet L. Los retos de la medicina personalizada. *Neumol. cir. torax* 2015; 74 (4) México. ISSN 0028-3746
55. Rodríguez M.A., Puñal J.A., Moreno P., Mercader E., Ferrero E., Ruiz-Pardo J., Morlán M.A., Martín J., Durán-Poveda, Bravo J.M., Casanova D., Salvador Egea M.P., Torregrosa N.M., Expósito-Rodríguez A., Martínez-Fernández G., Carrión A.M., Vidal O., Herrera F., Ruiz-Merino G., Rodríguez J.M. Biological behavior of familial papillary thyroid microcarcinoma: spanish multicentric study. *Langenbeck's Archives of Surgery.* <https://doi.org/10.1007/s00423-022-02704-4>. Springer. 2022.
56. Labalde Martínez M., García Borda F.J., Peláez Torres P., Nevado García C., Alcalde Escribano J., Ferrero Herrero E. Medicina basada en la evidencia y la cirugía del cáncer de recto". Evidence based medicine and surgery for rectal cancer. *Revista Española de Investigaciones Quirúrgicas (Spanish Journal of Clinical Research).* 2018, XXI (1):25-31

