



Revista Colombiana de Hematología y Oncología

Biología molecular tumoral: de la básica a la clínica • Volumen 13 - Número 1
Suplemento

ESPECIAL

Aplicaciones de la genómica en el diseño e implementación de ensayos clínicos oncológicos: hacia una nueva era en la investigación clínica

Applications of genomics in the design and implementation of cancer clinical trials: towards a new era in clinical research

»Natalia G Sánchez^{1,2}



»Liliana Gutiérrez-Babativa^{1,2}



»Andrés F. Cardona^{1,2}



¹Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia

²Grupo de Investigación GIGA/Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Recibido el 01 de septiembre de 2025. Aceptado el 15 de diciembre de 2025

<https://doi.org/10.51643/22562915.832>

Resumen

Introducción: la genómica ha transformado la investigación clínica oncológica al permitir una caracterización molecular detallada de los tumores. Esto ha impulsado el desarrollo de ensayos clínicos más precisos, diseñados para evaluar tratamientos dirigidos a subgrupos moleculares específicos y que superan las limitaciones de los enfoques tradicionales centrados en el órgano de origen.

Métodos: se realizó una revisión narrativa de la literatura científica publicada entre 2008 y 2024, enfocada en artículos originales, revisiones sistemáticas y guías clínicas que abordan el uso de la genómica en el diseño, la ejecución y la interpretación de ensayos clínicos. Se priorizaron estudios sobre cáncer sólido y hematológico, así como ejemplos de diseños tipo basket, umbrella y adaptativos.

Resultados: la incorporación de biomarcadores genómicos ha dado lugar a nuevos modelos de diseño, como los ensayos tumoragnósticos, que permiten seleccionar pacientes con base en alteraciones moleculares más allá del tipo histológico. Ensayos como NCI-MATCH, SHIVA, TAPUR e I-SPY2 demuestran que este enfoque mejora la tasa de respuesta y acelera el desarrollo de terapias dirigidas. No obstante, persisten desafíos relacionados con la validación de biomarcadores, el

* Autor para correspondencia: Natalia Sánchez, MD MSc. Instituto de Investigación y Educación, Centro de Tratamiento e Investigación sobre Cáncer Luis Carlos Sarmiento Angulo (CTIC), Bogotá, Colombia.

Dirección: Cra. 14 #169-49, Bogotá.

Correo electrónico: nsanchez@fctic.org

<https://doi.org/10.51643/22562915.832>

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

manejo de datos genómicos, la equidad en el acceso a las pruebas moleculares y la interpretación clínica de las variantes.

Conclusión: el uso de la genómica en los ensayos clínicos constituye una herramienta clave para avanzar hacia una oncología personalizada. La adopción de diseños innovadores requiere esfuerzos colaborativos que integren tecnología, bioinformática, regulación y ética para garantizar una aplicación efectiva y equitativa en la investigación clínica.

Palabras clave: ensayos clínicos; genómica; medicina de precisión; biomarcadores tumorales; diseño de estudios.

Abstract

Introduction: genomics has transformed clinical cancer research by enabling detailed molecular characterization of tumors. This has driven the development of more precise clinical trial designs to evaluate targeted therapies in specific molecular subgroups, overcoming the limitations of traditional, organ-based approaches.

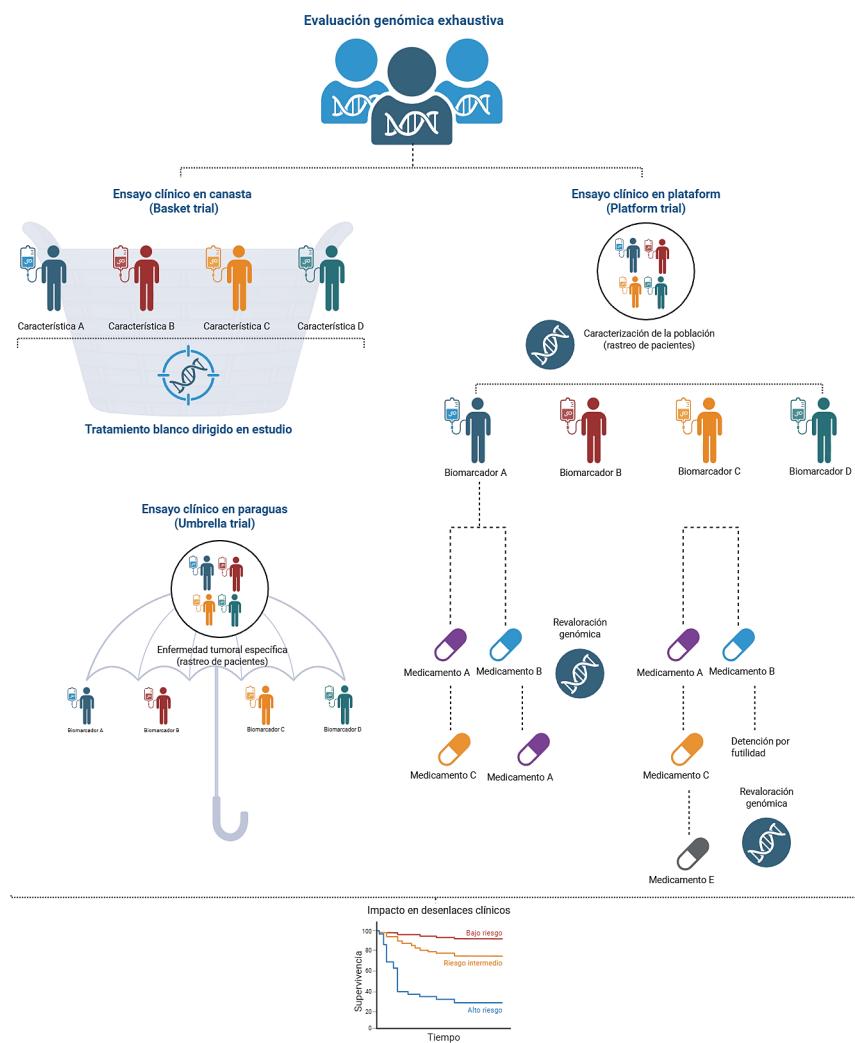
Methods: a narrative review of the scientific literature published between 2008 and 2024 was conducted, focusing on original studies, systematic reviews, and clinical guidelines that address the use of genomics in the design, execution, and interpretation of clinical trials. Emphasis was placed on solid and hematologic malignancies, including *basket*, *umbrella*, and adaptive trial designs.

Results: the incorporation of genomic biomarkers has enabled innovative trial designs, such as tumor-agnostic studies, allowing patient selection based on molecular alterations regardless of tumor histology. Trials like NCI-MATCH, SHIVA, TAPUR, and I-SPY2 show that this approach enhances response rates and accelerates drug development. However, challenges remain regarding biomarker validation, genomic data management, access disparities, and clinical interpretation of variants.

Conclusion: the integration of genomics into clinical trials is a cornerstone of precision oncology. Implementing innovative trial designs requires collaborative efforts across technology, bioinformatics, regulatory frameworks, and ethics to ensure effective and equitable application in clinical research.

Keywords: clinical trials; genomics; precision medicine; tumor markers; research design.

Resumen gráfico



Puntos clave

- La genómica permite una mejor selección de pacientes en los ensayos clínicos.
- Los diseños de estudios clínicos tipo basket (canasta) y umbrella (paraguas) han surgido gracias a la estratificación molecular.
- Los biomarcadores genómicos son fundamentales para definir desenlaces clínicos.
- Los ensayos adaptativos basados en genómica optimizan la eficiencia y la relevancia clínica.
- El uso de ctADN (biopsias líquidas) y de la secuenciación de siguiente generación (NGS, por sus siglas en inglés) están revolucionando la monitorización dinámica de la respuesta tumoral.

Introducción

La oncología contemporánea se encuentra en una etapa de transformación impulsada por la genómica. A medida que se reconoce la heterogeneidad molecular de los tumores, resulta evidente que las aproximaciones tradicionales al diseño de ensayos clínicos (basadas en el órgano de origen y en esquemas terapéuticos uniformes) son insuficientes para capturar el valor clínico de los tratamientos dirigidos a alteraciones específicas del genoma tumoral^{1,2}. Este escenario ha favorecido el desarrollo de estrategias de medicina de precisión, en las que la caracterización molecular del tumor guía la selección terapéutica y la inclusión de pacientes en estudios clínicos. La oncología de precisión personalizada depende de los datos de ensayos clínicos que seleccionan los pacientes a partir de los resultados de sus marcadores genómicos, biológicos o inmunes, basados en el estado de la mutación encontrada (p. ej., si el tumor tiene una fusión NTRK o una alta carga mutacional tumoral [TMB]) en lugar del sitio de origen³. Este cambio ha dado lugar a varias aprobaciones de tratamientos nuevos con una eficacia notable^{4,5}.

Por ejemplo, ensayos como NCI-MATCH, SHIVA, I-SPY2 y TAPUR ilustran el cambio hacia diseños adaptativos y genómicamente dirigidos que permiten evaluar tratamientos en subgrupos moleculares específicos, independientemente del tipo histológico del tumor. Entre 2010 y 2020, Farhangfar y colaboradores estudiaron el uso de perfiles moleculares implementando un programa integrado de genómica clínica que incluía una Junta de Tumores Moleculares virtual. Evaluaron el impacto de estas en el uso de perfiles moleculares y en la participación en ensayos clínicos con énfasis en los efectos para profesionales clínicos aislados. Encontraron que el número de médicos que utilizaba perfiles moleculares y el número de pruebas de MP aumentaron ≥ 10 veces, asimismo, los médicos siguieron las recomendaciones de tratamiento

de la junta en el 74% de los casos. Concluyeron que la integración de este programa en el flujo de trabajo clínico conduce a un mayor uso de perfiles moleculares por parte de médicos con todos los niveles de experiencia, mejora la realización de ensayos clínicos y tiene el potencial de reducir las disparidades⁶.

La disponibilidad creciente de tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS), combinada con herramientas bioinformáticas más robustas, ha permitido implementar abordajes tumoragnósticos y construir plataformas de pruebas moleculares integradas en contextos clínicos reales^{2,7}. Estas tecnologías han demostrado una realidad desafiante: los tumores individuales, especialmente cuando son metastásicos, son complejos y difieren entre sí⁸. Debido a esta heterogeneidad tumoral significativa, la terapia óptima requiere personalización para cada individuo. Por lo tanto, los ensayos de próxima generación deben estar centrados en el paciente; es decir, los agentes terapéuticos deben asignarse y emparejarse con pacientes según sus biomarcadores tumorales, y no centrarse en el fármaco. Los ensayos clínicos tradicionales aleatorizados y centrados en el fármaco son importantes porque atenuan la influencia de los factores de confusión, sin embargo, también son complejos, costosos y requieren un gran número de pacientes para demostrar un beneficio clínico⁸.

Los nuevos ensayos clínicos basados en biomarcadores se han asociado con mejores tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia general en comparación con los ensayos clínicos que no utilizaron un biomarcador para seleccionar pacientes. Algunas revisiones sistemáticas han revelado que, en todos los tipos de neoplasias malignas, una estrategia personalizada es un predictor independiente de mejores resultados y menos muertes por toxicidad. Además, las terapias dirigidas no personalizadas se asociaron con resultados significativamente peores que los de los agentes

citotóxicos, que a su vez, fueron peores que los de la terapia dirigida personalizada^{9,10}.

Sin embargo, esta evolución enfrenta retos operativos significativos: desde la validación analítica de los biomarcadores y la estandarización de los pipelines bioinformáticos, hasta la interpretación clínica de variantes y la equidad en el acceso a pruebas genómicas^{1,7,11}. Asimismo, el diseño de estudios enriquecidos, de tipo paraguas (umbrella), canasta (basket) o plataforma, requiere nuevas estrategias estadísticas, marcos regulatorios flexibles y sistemas de datos que integren adecuadamente la información genómica y clínica^{1,7,12}. Como señalaron Simon y Roychowdhury, no basta con identificar alteraciones moleculares, es fundamental convertir estos hallazgos en herramientas predictivas útiles para tomar decisiones terapéuticas con impacto directo en los desenlaces clínicos^{1,2,13}. En este contexto, es importante revisar los principios, modelos y desafíos del uso de la genómica en el diseño e implementación de ensayos clínicos oncológicos.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura con el objetivo de analizar el papel de la genómica en el diseño, implementación e interpretación de ensayos clínicos oncológicos. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en bases de datos biomédicas internacionales: PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science. Se abarcaron publicaciones entre enero de 2008 y diciembre de 2024.

Se utilizaron combinaciones de términos y palabras clave en inglés y español, tales como “genomics”, “precision oncology”, “clinical trial design”, “biomarkers”, “basket trials”, “umbrella trials”, “adaptive trials”, “tumor-agnostic”, “next-generation sequencing” y sus equivalentes en español. Los términos se

combinaron mediante operadores booleanos: AND, OR.

Se incluyeron artículos originales, revisiones sistemáticas, metaanálisis, guías clínicas y documentos de consenso que abordaran el uso de herramientas genómicas en el contexto de ensayos clínicos en oncología, tanto en tumores sólidos como en neoplasias hematológicas. Se priorizaron estudios que describieran diseños innovadores habilitados por biomarcadores, como los ensayos tipo canasta, paraguas, adaptativos y de plataforma.

Se excluyeron publicaciones no relacionadas con investigación clínica, estudios preclínicos exclusivamente experimentales, reportes de casos aislados y artículos sin texto completo disponible. La selección de los estudios se realizó mediante una revisión inicial de títulos y resúmenes, seguida de la lectura completa de los artículos potencialmente relevantes.

Resultados

Diseños de ensayos clínicos habilitados por genómica

Estos ensayos clínicos no agrupan a los pacientes por tipo histológico; en cambio, estos diseños se basan en biomarcadores predictivos para definir la elegibilidad, la asignación terapéutica y el análisis de la eficacia¹⁴. Los protocolos maestros incluyen múltiples subestudios que evalúan simultáneamente más de un tratamiento en investigación en pacientes con cáncer o un tratamiento específico en pacientes con más de un tipo de tumor, algunos ejemplos son los ensayos tipo canasta, paraguas y de plataforma.

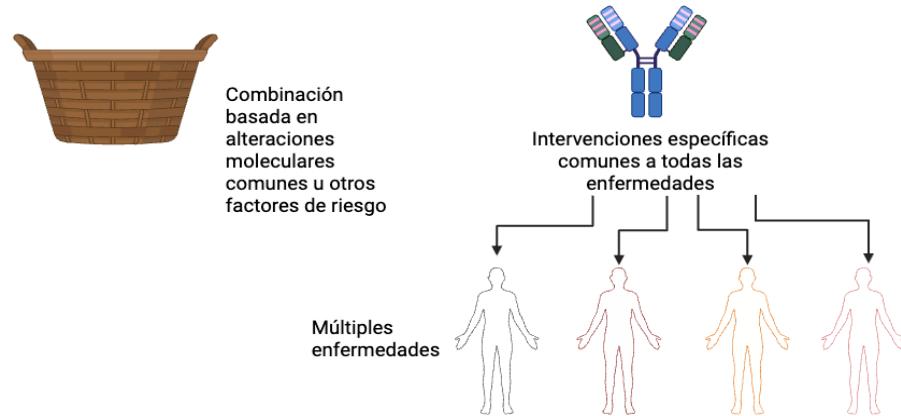
Diseño tipo basket: los ensayos de tipo basket reclutan pacientes con distintos tipos de cáncer

que comparten una alteración genómica específica. El objetivo es evaluar la eficacia de una terapia dirigida en función del biomarcador, independientemente del sitio primario del tumor. Este diseño es particularmente útil para mutaciones raras o alteraciones tumoragnósticas, como las fusiones en NTRK o la mutación BRAF V600E^{2,12}. Un ejemplo de este tipo de ensayo es el llamado Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR), el cual inició en 2016

y fue el primer ensayo clínico de medicina de precisión realizado por la American Society of Clinical Oncology (ASCO). Se trata de un ensayo clínico no aleatorizado y multibasket realizado en varias instituciones de los Estados Unidos, que evaluó la eficacia y la seguridad de los tratamientos dirigidos, aprobados por la FDA fuera de sus indicaciones, en pacientes pretratados con cáncer avanzado (Figura 1)¹⁵.

Figura 1.

Diseño tipo basket.



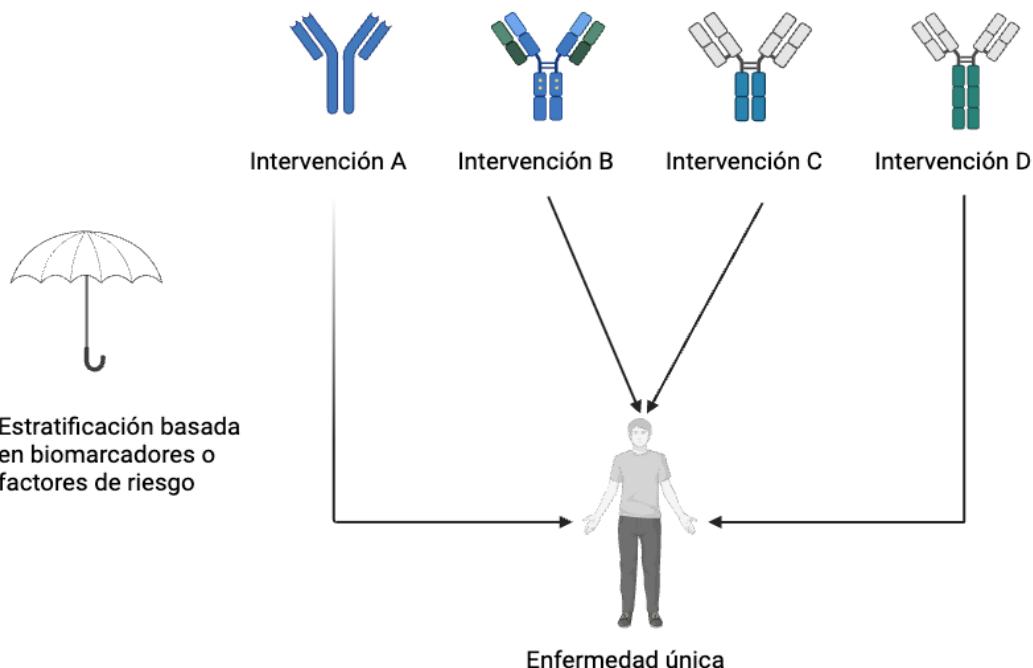
Diseño tipo umbrella: en los ensayos umbrella los pacientes tienen el mismo tipo de cáncer (p, ej., cáncer de pulmón de célula no pequeña), pero se dividen en cohortes según distintas alteraciones genómicas; así, cada cohorte recibe una terapia dirigida a su biomarcador específico. Este diseño permite comparar simultáneamente múltiples tratamientos en una misma enfermedad y requiere la selección precisa de alteraciones impulsoras y de agentes terapéuticos adecuadamente emparejados que actúen eficazmente sobre dichas alteraciones. Por lo tanto, el desarrollo de ensayos multiplex con alta validez analítica y sensibilidad es fundamental para identificar con precisión a los pacientes para cada brazo de tratamiento, la selección de tratamientos emparejados con cada biomarcador debe basarse en datos preclínicos sólidos. Estos diseños pueden incluir brazos únicos o aleatorizados, la aleatorización permite

distinguir entre el papel pronóstico (refleja el resultado de la enfermedad subyacente) y el predictivo (refleja el impacto de la terapia en el resultado) del biomarcador utilizado en ese brazo de tratamiento⁷.

Un buen ejemplo es el estudio Lung-MAP; un protocolo general para pacientes con CCE de pulmón recurrente o metastásico, el cual utiliza una plataforma central de cribado de perfiles genómicos para asignar a los pacientes a ensayos clínicos de terapias dirigidas. Los pacientes son emparejados con biomarcadores de fase II/III o a asignados a un grupo de tratamiento sin biomarcadores emparejados. Si se observa evidencia de eficacia en la fase II del ensayo para una combinación particular de tratamiento marcador, ese subestudio pasa directamente a la fase III e incorpora a los pacientes tratados en la fase II (Figura 2)¹⁶.

Figura 2.

Diseño tipo umbrella.



Diseños adaptativos y plataforma: los protocolos maestros se consideran ensayos de plataforma cuando permiten evaluar múltiples hipótesis en un solo protocolo, lo que produce resultados más rápidos a un menor costo. El diseño de los ensayos de plataforma puede ser muy variable, por ejemplo, ciertos ensayos incorporan algoritmos bayesianos que permiten decisiones adaptativas; como expandir o eliminar brazos de estudio mientras el ensayo está en ejecución, otros simplemente permiten múltiples brazos diferentes y una variedad de biomarcadores en un solo ensayo con el objetivo de evaluar por separado la eficacia de cada intervención^{7,12}.

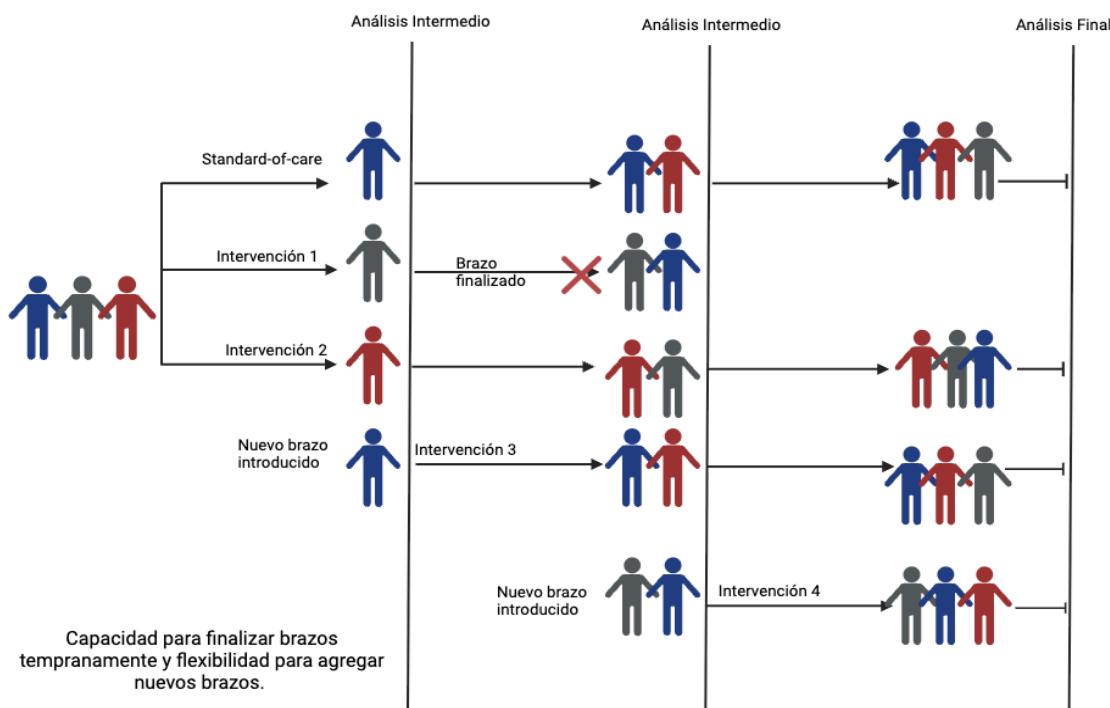
Las desventajas de los ensayos de plata-

forma incluyen la complejidad administrativa y logística; la finalización del estudio podría requerir evaluaciones de seguimiento a largo plazo, lo que incrementaría el costo de los estudios. Por otro lado, el análisis estadístico es un desafío, especialmente en casos de grupos de pacientes extremadamente heterogéneos. Un claro ejemplo es el estudio I-SPY2; un ensayo adaptativo en cáncer de mama en etapa temprana que evalúa múltiples agentes nuevos en combinación con quimioterapia estándar, el cual utiliza los subtipos genómicos como criterio de asignación (Figura 3) ¹⁷.

En la Tabla 1 se resumen las características clave de algunos estudios clínicos basados en genómica.

Figura 3.

Diseño tipo plataforma.

**Tabla 1.**

Ensayos clínicos basados en genómica: características clave.

Ensayo	Tipo de diseño	Población objetivo	Biomarcador/genómica	Objetivo principal	Referencia
NCI-MATCH	Basket	Tumores sólidos o hematológicos refractarios	Panel de NGS con >100 genes mutados	Evaluuar terapias dirigidas según mutación específica	^{18,19}
SHIVA	Platform	Tumores avanzados/metastásicos	Alteraciones en vía PI3K/AKT/mTOR, RAF/MEK	Comparar terapia dirigida vs estándar según perfil molecular	²⁰
TAPUR	Basket	Tumores avanzados con biomarcadores accionables	Mutaciones, fusiones, CNV (NGS validado)	Reutilizar fármacos aprobados en nuevas indicaciones	²¹
I-SPY2	Platform adaptativo	Cáncer de mama temprano de alto riesgo	Subtipos moleculares PAM50, MammaPrint	Identificar terapias que mejoran respuesta patológica completa	²²
Lung-MAP	Umbrella	Cáncer de pulmón escamoso avanzado	FGFR, MET, PIK3CA, CDK, TP53 (NGS)	Asignar terapia específica según genotipo	²³

Nota: Todos los ensayos utilizan NGS o plataformas moleculares validadas para seleccionar pacientes. I-SPY2 y Lung-MAP utilizan diseños adaptativos que permiten modificar el protocolo durante el ensayo. SHIVA fue uno de los primeros estudios que compararon directamente el beneficio clínico de la terapia dirigida basada en genómica frente al estándar.

Genómica como herramienta para la selección y estratificación de pacientes

La genómica es cada vez más importante para la selección y estratificación de pacientes en diversos contextos clínicos, lo que permite una evaluación más precisa del riesgo, del pronóstico y de la orientación terapéutica. En oncología, la elaboración de perfiles genómicos completos, incluida la secuenciación del ADN y el ARN, permite identificar mutaciones, fusiones génicas y firmas de expresión procesables que informan tanto del pronóstico como de la probabilidad de respuesta a terapias dirigidas²⁴. En este nuevo enfoque, la caracterización molecular detallada de los tumores se convierte en el pilar que guía tanto la selección terapéutica como la inclusión de pacientes en ensayos clínicos. El objetivo ya no es tratar a todos los pacientes con el mismo tipo de cáncer de la misma manera, sino identificar subgrupos moleculares específicos que puedan beneficiarse de terapias dirigidas²⁵.

La disponibilidad de tecnologías como la secuenciación de nueva generación (NGS) es fundamental. Estas herramientas permiten identificar con alta precisión los biomarcadores predictivos que determinan la elegibilidad del paciente y la asignación terapéutica. En el carcinoma de células renales, la estratificación basada en el número y el tipo de mutaciones somáticas (por ejemplo, VHL solo frente a VHL con mutaciones adicionales) identifica subgrupos con riesgos de recaída marcadamente diferentes, lo que informa directamente las decisiones de terapia adyuvante y el diseño de ensayos²⁶.

Los ensayos con diseño tipo basket incluyen pacientes con diferentes tipos de cáncer (histologías distintas), pero comparten una alteración genómica específica y accionable. Esto permite evaluar la eficacia de una terapia dirigida contra un biomarcador concreto, independientemente del sitio primario del tumor.

Por ejemplo, el NCI-MATCH selecciona pacientes con tumores sólidos o hematológicos refractarios, basándose en un panel de más de 100 genes; por su parte, el estudio TAPUR recluta pacientes con tumores avanzados para reutilizar fármacos ya aprobados en nuevas indicaciones, según la presencia de biomarcadores específicos²⁷.

A diferencia de los diseños basket, en los diseños tipo umbrella los pacientes sí comparten el mismo tipo de cáncer, pero la genómica permite dividirlos (estratificarlos) en diferentes cohortes. Cada cohorte se define por una alteración genómica distinta y, en consecuencia, recibe una terapia dirigida específicamente a ese biomarcador. El Lung-MAP, incluye a pacientes con cáncer de pulmón de células escamosas y los asigna a diferentes brazos de tratamiento según el genotipo de su tumor (mutaciones en FGFR, MET, PIK3CA, etc.)¹⁶.

La genómica también perfecciona la predicción de riesgos y la estimación de resultados, integrando los perfiles de mutaciones impulsoras con variables clínicas e histopatológicas. Por ejemplo, la presencia y el número de mutaciones impulsoras, como TP53 o SF3B1, pueden predecir de forma independiente el pronóstico y orientar las decisiones sobre la intensidad del tratamiento en neoplasias hematológicas y sólidas. En las lesiones en estadio temprano o premalignas, características genómicas, como la carga de mutaciones y los cambios en el número de copias, pueden estratificar las lesiones según su probabilidad de progresión, lo que favorece estrategias de vigilancia e intervención más personalizadas²⁵. Los ensayos clínicos que utilizan biomarcadores para la selección de pacientes se asocian con mejores tasas de respuesta, de supervivencia libre de progresión y de supervivencia general. Esta estrategia personalizada es un predictor independiente de mejores resultados y permite acelerar el desarrollo de terapias dirigidas más eficaces^{1,2,9}.

Desafíos éticos, regulatorios y operativos en la aplicación de genómica a estudios clínicos

La aplicación de la genómica a los estudios clínicos plantea una compleja serie de retos éticos, regulatorios y operativos. Estos obstáculos pueden afectar desde la privacidad del paciente hasta la equidad en el acceso a nuevas terapias^{1,9}. Desde el punto de vista ético, la gestión de los hallazgos incidentales, el consentimiento informado, la privacidad y el riesgo de discriminación son preocupaciones centrales. La secuenciación genómica a menudo descubre variantes de significado incierto o hallazgos incidentales, lo que plantea interrogantes sobre qué debe revelarse a los pacientes y cómo tratar dichos hallazgos²⁶.

Uno de los principales retos es el consentimiento informado. Se complica por la naturaleza evolutiva de los conocimientos genómicos, la posibilidad de reinterpretar los resultados con el tiempo y la necesidad de comunicar información compleja de forma comprensible^{11,13,26}. El uso de paneles genómicos amplios, como los de NGS, a menudo revela hallazgos incidentales. Estos hallazgos pueden tener efectos psicológicos en el paciente y sus familiares, y crean la necesidad de establecer protocolos claros para su comunicación, lo que incluye el acceso a consejería genética. Los riesgos para la intimidad aumentan debido a la naturaleza sensible y de identificación única de los datos genómicos, con preocupaciones sobre el uso indebido de los datos, la reidentificación y la posibilidad de discriminación genética por parte de empleadores o aseguradoras²⁶.

Entre los retos regulatorios figuran la supervisión de las pruebas desarrolladas en laboratorio, la normalización de las plataformas de pruebas y las cuestiones relacionadas con las patentes de genes. Los diseños de ensayos adaptativos, basket y umbrella requieren marcos regulatorios flexibles que puedan dar cabida a sus características únicas, como la

modificación del protocolo durante el ensayo. El panorama normativo está evolucionando y organismos como la FDA están considerando aumentar la supervisión de las pruebas, lo que podría afectar a la innovación, el acceso y la viabilidad de los laboratorios de diagnóstico molecular⁷. La rigidez de los sistemas tradicionales puede dificultar la implementación de estos estudios más eficientes.

Otro obstáculo importante es la falta de estándares para la validación de biomarcadores emergentes. La validación analítica y clínica de nuevos marcadores es un proceso complejo que, si no está estandarizado, puede ralentizar la aprobación y el uso clínico de nuevas terapias dirigidas. La normalización y validación de los ensayos genómicos son necesarias para garantizar la fiabilidad y reproducibilidad entre instituciones, pero siguen siendo difíciles debido al rápido ritmo de cambio tecnológico y la diversidad de plataformas⁹. Las patentes de genes han sido un tema polémico, con recientes decisiones legales que afectan a la capacidad de patentar secuencias de genes y relaciones entre variantes genéticas y fenotipos, lo que a su vez afecta al acceso a las pruebas y al desarrollo de nuevos diagnósticos^{11,13}.

Los desafíos desde el punto de vista operativo se relacionan con las barreras prácticas y sistémicas que dificultan la aplicación de la genómica en el entorno clínico. La integración de la genómica en los estudios clínicos requiere una infraestructura sólida para la gestión, el análisis y la interpretación de los datos. El enorme volumen y la complejidad de los datos genómicos requieren herramientas bioinformáticas avanzadas, un almacenamiento seguro de los datos y la colaboración interdisciplinaria entre médicos, genetistas, bioinformáticos y especialistas en ética^{2,11,13}. También existen dificultades para definir criterios de valoración clínicamente relevantes, especialmente en ensayos con poblaciones pequeñas y genómicamente seleccionadas, y para incorporar datos de diversos

grupos de pacientes con alteraciones moleculares comunes⁷. Las políticas de reembolso y cobertura de las pruebas genómicas siguen siendo incoherentes, lo que crea obstáculos para el acceso de los pacientes y para la sostenibilidad de los programas de medicina genómica⁶.

En la práctica clínica, el tiempo de respuesta y la calidad de las pruebas moleculares son críticos. Los retrasos en la obtención de resultados de NGS pueden impedir la inclusión oportuna de pacientes en ensayos clínicos, negándoles la oportunidad de acceder a tratamientos

potencialmente efectivos. La desigualdad en la disponibilidad de pruebas genómicas conduce a la subrepresentación de poblaciones vulnerables en los ensayos y puede excluirlas de los avances de la medicina de precisión²⁷. Aun cuando se identifica un biomarcador, el acceso limitado a las terapias dirigidas aprobadas sigue siendo un problema, especialmente para pacientes con biomarcadores poco frecuentes. Esto genera una potencial inequidad en los beneficios derivados del conocimiento genómico, en la que solo ciertos pacientes pueden beneficiarse de los hallazgos de la investigación (Tabla 2)¹¹.

Tabla 2.

Principales desafíos en la implementación de la genómica en estudios clínicos.

Categoría	Desafío	Implicaciones	Referencia
Ética	Hallazgos incidentales genómicos	Posibles efectos psicológicos y familiares; necesidad de consejería genética	Winkler et al. ²⁶
Ética	Consentimiento informado insuficiente	Dificultades en explicar complejidad molecular y uso futuro de datos	Simon et al. ¹³ , Winkler et al. ²⁶
Equidad y acceso	Desigualdad en disponibilidad de pruebas genómicas	Subrepresentación de poblaciones vulnerables; exclusión de ensayos clínicos	Klein. ²⁷
Privacidad de datos	Riesgo de reidentificación genómica	Necesidad de regulaciones sobre protección, uso y gobernanza de datos genéticos	Winkler et al. ²⁶
Regulación	Falta de estándares para validación de biomarcadores emergentes	Ralentiza la aprobación y uso clínico de nuevas terapias dirigidas	Fountzilas et al. ⁷
Logística operativa	Tiempo de respuesta y calidad de pruebas moleculares en la práctica real	Puede impedir inclusión oportuna en ensayos clínicos	Farhangfar et al. ⁶
Gobernanza de datos	Ambigüedad sobre el uso secundario de datos por terceros	Necesidad de transparencia y control ético en consorcios públicos y privados	Asad et al. ¹¹
Justicia terapéutica	Acceso limitado a terapias dirigidas aprobadas en poblaciones con biomarcadores poco frecuentes	Potencial inequidad en beneficios derivados del conocimiento genómico	Klein. ²⁷

Conclusiones y perspectivas futuras

La incorporación de la genómica en el diseño e implementación de ensayos clínicos oncológicos ha marcado un cambio de paradigma en la investigación clínica. La genómica se convirtió en un punto de inflexión en la investigación oncológica, lo que permitió pasar de un enfoque basado en el órgano de origen a uno centrado en las alteraciones moleculares del tumor. Esto ha dado lugar a una era de oncología de precisión^{2,7,24}. Los diseños innovadores para los ensayos clínicos, como los basket, umbrella y de plataforma, han demostrado ser eficaces. Estos modelos no solo mejoran las tasas de respuesta al dirigir las terapias a subgrupos específicos, sino que también aceleran el desarrollo de nuevos fármacos⁶.

Los biomarcadores son fundamentales en todo el ciclo de vida de un ensayo clínico: desde la selección y estratificación de pacientes hasta la definición de los objetivos (endpoints) y la evaluación de la eficacia terapéutica^{10,13}. Es importante mencionar que la medicina de precisión, guiada por biomarcadores, ha demostrado mejorar los resultados clínicos, como la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, en comparación con los enfoques tradicionales⁶.

El futuro de la genómica en estudios clínicos dependerá de múltiples cambios orientados a superar las barreras actuales. En primer lugar, es fundamental fomentar una colaboración más estrecha entre clínicos, bioinformáticos, genetistas, especialistas en ética y reguladores, así como la creación de ecosistemas de investigación que integren de manera fluida la tecnología y el conocimiento especializado^{2,7,27}. Por otro lado, resulta imperativo adaptar los marcos regulatorios para facilitar la imple-

mentación de diseños de ensayos adaptativos, que son más complejos pero también más eficientes, y desarrollar modelos de consentimiento informado más dinámicos y comprensibles que aborden la complejidad de los datos genómicos y su uso futuro^{2,13,14}.

Así mismo, es necesario establecer estándares globales para la validación de biomarcadores y la estandarización de las plataformas de secuenciación (NGS). El objetivo es garantizar la reproducibilidad y la fiabilidad de los resultados y democratizar el acceso a las pruebas genómicas y a las terapias dirigidas. Esto es crucial para evitar que la medicina de precisión amplíe las brechas de desigualdad en salud existentes^{9,24,25}.

Por parte de los entes gubernamentales, es importante trabajar en políticas de reembolso coherentes que aseguren la viabilidad financiera de los programas de medicina genómica en los sistemas de salud²⁷. Así mismo, se vislumbra la necesidad de continuar desarrollando herramientas bioinformáticas robustas para el manejo, análisis e interpretación del gran volumen de datos genómicos generados. Tecnologías emergentes como el ADN tumoral circulante (ctADN) son una herramienta revolucionaria para el monitoreo de la respuesta a los tratamientos en tiempo real, lo que permitirá ajustes terapéuticos más ágiles¹⁹. En conclusión, la genómica no solo redefine la manera en que se diseñan y ejecutan los ensayos clínicos, sino que también constituye un pilar central de la oncología de precisión. Su implementación exitosa dependerá de la capacidad de la comunidad científica y de los sistemas de salud para transformar los desafíos actuales en oportunidades, avanzando hacia una investigación clínica más inclusiva, eficiente y centrada en el paciente^{11,26,27}.

Financiamiento	Ninguno.
Conflictivo de interés	Los autores declaran no tener relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la elaboración del manuscrito.
Contribución de autoría	Todos los autores colaboraron desde la concepción y el diseño de la revisión hasta la redacción del manuscrito y la revisión del contenido final.

Referencias

1. Simon R. The Use of Genomics in Clinical Trial Design. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2008;14:5984–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-07-4531>
2. Roychowdhury S. Cancer Genomics Meets Clinical Trials: The Challenge ahead. Personalized Medicine [Internet]. 2012;9:459–61. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/pme.12.50>
3. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2020;21:1353–65. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30445-9)
4. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378:731–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1714448>
5. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2020;21(2):271–82. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
6. Farhangfar CJ, Scarola GT, Morris VA, Farhangfar F, Dumas K, Symanowski J, et al. Impact of a Clinical Genomics Program on Trial Accrual for Targeted Treatments: Practical Approach Overcoming Barriers to Accrual for Underserved Patients. *JCO Clinical Cancer Informatics* [Internet]. 2022:e2200011. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/cci.22.00011>
7. Fountzilas E, Tsimberidou AM, Vo HH, Kurzrock R. Clinical trial design in the era of precision medicine. *Genome Med* [Internet]. 2022;14:101. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01102-1>
8. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E, et al. Intra-tumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366:883–92. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1113205>
9. Fontes Jardim DL, Schwaederle M, Wei C, Lee JJ, Hong DS, Eggermont AM, et al. Impact of a Biomarker-Based Strategy on Oncology Drug Development: A Meta-analysis of Clinical Trials Leading to FDA Approval. *JNCIJ* [Internet]. 2015;107:djv253. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv253>

10. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, Eggermont AM, Schilsky RL, Mendelsohn J, et al. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. *JCO* [Internet]. 2015;33(32):3817–25. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.5997>
11. Asad S, Kananen K, Mueller KR, Symmans WF, Wen Y, Perou CM, et al. Challenges and Gaps in Clinical Trial Genomic Data Management. *JCO Clinical Cancer Informatics* [Internet]. 2022;e2100193. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/cci.21.00193>
12. Enoma D. Genomics in Clinical trials for Breast Cancer. *Briefings in Functional Genomics* [Internet]. 2024;23:325–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/bfgp/elado54>
13. Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2013;12:358–69. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrd3979>
14. Bhatt DL, Mehta C. Adaptive Designs for Clinical Trials. Drazen JM, Harrington DP, McMurray JJV, Ware JH, Woodcock J, editores. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375:65–74. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmra1510061>
15. American Society of Clinical Oncology. Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study [Internet]. clinical-trials.gov; 2025. Report No.: NCT02693535. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/adn.19.190373>
16. Ferrarotto R, Redman MW, Gandara DR, Herbst RS, Papadimitrakopoulou VA. Lung-MAP—framework, overview, and design principles. *Chinese Clinical Oncology* [Internet]. 2015;4(3):36. Disponible en: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2015.09.02>
17. Barker A, Sigman C, Kelloff G, Hylton N, Berry D, Esserman L. I-SPY 2: An Adaptive Breast Cancer Trial Design in the Setting of Neoadjuvant Chemotherapy. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2009;86(1):97–100. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.68>
18. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. EAY131 / NCI-MATCH (Closed) [Internet]. Disponible en: <https://ecog-acrin.org/clinical-trials/eay131-nci-match-precision-medicine/>
19. Azad NS, Gray RJ, Overman MJ, Schoenfeld JD, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Nivolumab Is Effective in Mismatch Repair–Deficient Noncolorectal Cancers: Results From Arm Z1D—A Subprotocol of the NCI-MATCH (EAY131) Study. *JCO* [Internet]. 2020;38:214–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.19.00818>
20. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularily targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015;16:1324–34. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(15\)00188-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(15)00188-6)
21. Alva AS, Mangat PK, Garrett-Mayer E, Halabi S, Hansra D, Calfa CJ, et al. Pembrolizumab in Patients With Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *JCO* [Internet]. 2021;39:2443–51. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.20.02923>

22. Nanda R, Liu MC, Yau C, Shatsky R, Pusztai L, Wallace A, et al. Effect of Pembrolizumab Plus Neoadjuvant Chemotherapy on Pathologic Complete Response in Women With Early-Stage Breast Cancer: An Analysis of the Ongoing Phase 2 Adaptively Randomized I-SPY2 Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020;6:676. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.6650>
23. Gettinger SN, Redman MW, Bazhenova L, Hirsch FR, Mack PC, Schwartz LH, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab vs Nivolumab for Previously Treated Patients With Stage IV Squamous Cell Lung Cancer: The Lung-MAP S14001 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2021;7(9):1368-1377. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2209>
24. Vasudev NS, Scelo G, Glennon KI, Wilson M, Letourneau L, Eveleigh R, et al. Application of Genomic Sequencing to Refine Patient Stratification for Adjuvant Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2023;29:1220-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-22-1936>
25. Nangalia J, Campbell PJ. Genome Sequencing during a Patient's Journey through Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019;381:2145-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmra1910138>
26. Winkler EC, Knoppers BM. Ethical challenges of precision cancer medicine. *Seminars in Cancer Biology* [Internet]. 2022;84:263-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semancer.2020.09.009>
27. Klein RD. Current Policy Challenges in Genomic Medicine. *Clinical Chemistry* [Internet]. 2020;66:61-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2019.308775>