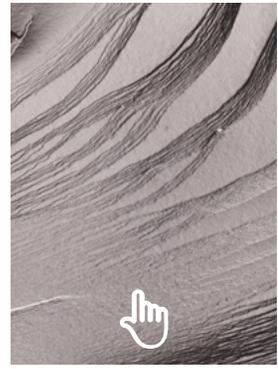


# Revista Salud Bosque

ISSN 2248-5759 (impresa) | ISSN 2322-9462 (digital)



REDIB

latindex  
ratology

## Editorial



### Correspondencia:

Andres F. Cardona, MD, MSc PhD MBA  
Email: a\_cardonaz@yahoo.com



DOI: doi.org/10.18270/rsb.v12.1.4172



### How to cite:

Chamorro DF, Cardona AF. Oncología de precisión: un paciente, una enfermedad, un tratamiento. Rev. salud. bosque. 2022;12(1):1-8.

## Oncología de precisión: un paciente, una enfermedad, un tratamiento.

Diego F. **Chamorro** 

Fundación para la Investigación Clínica y Aplicada del Cáncer (FICMAC), Bogotá, Colombia.

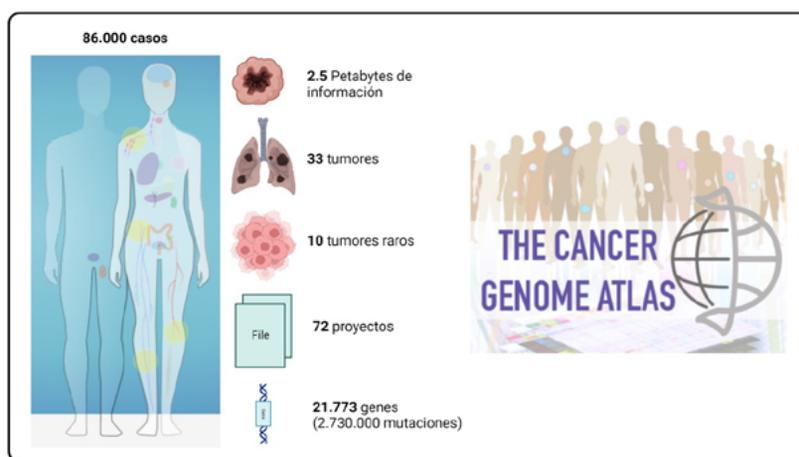
Andres F. **Cardona** 

Dirección de Investigación, Ciencia y Educación, Centro de Investigación y Tratamiento del Cáncer (CTIC) Luis Carlos Sarmiento Angulo, Bogotá, Colombia. Fundación para la investigación Clínica y Aplicada del cáncer- FICMAC, Bogotá, Colombia.

Las últimas dos décadas han sido un periodo en el que la oncología ha cambiado por completo sus paradigmas respecto al abordaje del paciente con cáncer. Este ha sido testigo de numerosos avances que han permitido su viraje hacia a una ciencia que aborda la enfermedad como un subconjunto de entidades nosológicas independientes, dispuestas en pequeñas poblaciones caracterizadas por la biología que permite la individualización de las intervenciones. Así, se introduce el concepto de oncología de precisión, que de acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCI, por su sigla en inglés) se define como una forma de medicina que utiliza dinámicamente la información proveniente de los estudios genómicos, de las proteómica y transcriptómica y de la influencia del medio ambiente sobre una persona para prevenir, diagnosticar o tratar la enfermedad (1).

El pilar de la biología molecular que ha dado fundamento al avance de la oncología de precisión fue la caracterización del genoma humano. Los esfuerzos conjuntos de múltiples investigadores e instituciones permitieron la tipificación de las secuencias normales, así como el mapeo de las alteraciones canónicas y pasajeras que permiten el inicio y curso natural del cáncer. La complejidad de la enfermedad fue evidente gracias a la integridad de la información generada por el Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA, por su sigla en inglés), un programa histórico que valoró más de 20 000 muestras de pacientes con 33 tipos diferentes de cáncer y su contraparte de tejido normal. Este esfuerzo conjunto del *NCI* y del Instituto Nacional para la Investigación del Genoma Humano comenzó en 2006, reunió investigadores de diversas disciplinas y múltiples instituciones. Durante los siguientes doce años generó más de 2.5 *petabytes* de datos genómicos, epigenómicos, transcriptómicos y proteómicos (Figura 1) (2,3).

**Figura 1.** Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA).



**Fuente:** Elaboración propia.

De hecho, a pesar de que la genómica ha sido la piedra angular de la oncología de precisión, la historia inició antes para el cáncer de seno. A finales de la década de 1980, Slamon *et al.* Demostraron en la Universidad de California (*UCLA*) que un subgrupo de mujeres con cáncer de seno sobre expresaban el factor de crecimiento epidérmico tipo 2 (HER2) que es un receptor de tirosina quinasa transmembrana (4). Con el descubrimiento casi simultáneo del papel del oncogén Her2 en la carcinogénesis (5) y el posterior desarrollo de un anticuerpo monoclonal humanizado específico contra dicha quinasa, se condujo rápidamente a la aprobación del trastuzumab (Herceptin®) como una de las primeras terapias moleculares (6). Casi en paralelo, un inhibidor de tirosina quinasa (imatinib) era aprobado como estándar de tratamiento para la leucemia mieloide crónica, que cambiaría la historia natural de la enfermedad (7). La historia de esta molécula resulta particular pues se remonta hasta la descripción de la enfermedad a mediados del siglo XIX y su evolución hasta la caracterización de la translocación cromosómica que origina el gen de fusión BCR-ABL (8,9). De forma progresiva, diversos estudios importantes demostraron que el imatinib lograba respuesta hematológica completa en ~90%, regresión molecular de la enfermedad y una notable extensión de la supervivencia global, a partir de su aprobación por la Administración Federal de Medicamentos (*FDA*) en 2001 (Figura 2) (10).

**Figura 2.** Evolución del tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC) gracias a la introducción del imatinib.



**Fuente:** Fuente: elaboración de los autores a partir de:

\*Leucemia mieloide crónica y cromosoma de Filadelfia: cortesía de Fundación para la Investigación Molecular y Aplicada del Cáncer, Bogotá. D.C.

\*\*Loemonick, M.D. y Park, A. (2001). New Hope for Cancer. Time. 157 (21). Portada.

\*\*\*Molécula de Imatinib, estructura cristalografía del inhibidore de tirosina kinasa-ABL. Tomada de: <https://newdrugapprovals.org/2014/09/10/imatinib/>

Como los ejemplos anteriores, existen muchos otros hitos en la oncología que han propiciado el cambio hacia una medicina personalizada. El cáncer de pulmón de célula no pequeña es uno de los prototipos que ha propiciado y acelerado este desde las terapias citotóxicas no específicas hacia múltiples inhibidores específicos dirigidos contra una pequeña fracción de sujetos (11). Tras veinte años de lenta evolución, el descubrimiento de las mutaciones del receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) permitieron paso para la determinación de alteraciones específicas en KRAS, ALK, ROS1, NTRK, MET, RET, NRG1, BRAF, y otros (12,13). De forma impresionante, las terapias dirigidas contra el EGFR, ALK y ROS1 han permitido la cronificación de la enfermedad metastásica alcanzando medianas de supervivencia global que en la mayoría de los casos exceden los 60 meses. En muchos de los casos se encuentran disponibles medicamentos de primera, segunda, tercera y cuarta generación, la mayoría con mecanismos de resistencia reconocidos que han permitido el diseño de nuevas combinaciones, el uso secuencial de las mejores alternativas y la búsqueda de inhibidores de algunas mutaciones particulares (14).

Como se mencionó anteriormente, la genómica ha sido importante en la revolución de la oncología de precisión, pero ciertamente no es la única protagonista. Si bien es cierto que las técnicas de secuenciación han mejorado en términos de costo y accesibilidad, solo hasta la llegada de la secuenciación de siguiente generación (NGS, por sus siglas en inglés) que el acceso se tornó más homogéneo (15,16). Desafortunadamente, la mayoría de los paneles de NGS se han diseñado para el análisis de tejido procedente de biopsias, que resultan dispendiosos e imprácticos si se piensa en la

monitorización dinámica de la enfermedad, al igual que en la evaluación de la heterogeneidad tumoral (17). Hoy se cuenta con biopsias líquidas que valoran el ADN libre en diversos fluidos (sangre, saliva, orina, materia fecal y líquidos cefalorraquídeo, pleural o ascítico), la presencia de células tumorales circulantes (*CTC*, por su sigla en inglés) o la evaluación de organoides y microvesículas circulantes (exosomas) (18,19). No obstante, y a pesar de los innegables avances de la biopsia líquida, aún tiene restricciones derivadas de la valoración de la hematopoyesis clonal, de captura por la baja fracción alélica de algunos tumores o en la profundidad de los estudios (20).

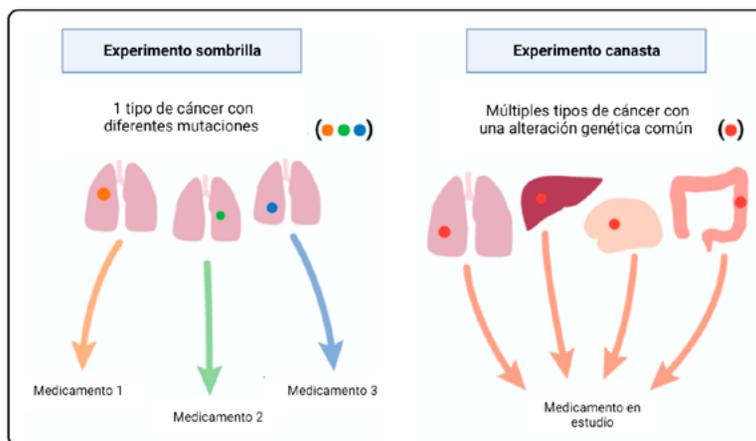
Si se parte de los principios básicos de la biología molecular, los genes representan el primer eslabón en la cadena de la vida, pero en su base se gestan dos procesos importantes: la transcripción y la traducción. El RNA transcrito está asociado directamente con la expresión génica. Entre los inconvenientes para su análisis se describen la inestabilidad de la molécula, su rápida degradación, el rendimiento de las plataformas no específicas y el requerimiento de uso de tecnologías para ARNseq (21). Por otro lado, al final de la cadena se encuentran las proteínas. La identificación de sus niveles de expresión se ha hecho tradicionalmente por medio de técnicas como inmunohistoquímica, plataformas que han dado paso progresivo a la patología digital, la inmunofluorescencia múltiple, la transcriptómica y al análisis de células individuales (*single cell analysis*). Actualmente, algunos biomarcadores predictores siguen el principio de utilidad de la inmunohistoquímica clásica e incluyen la expresión de PD-L1 (ligando de muerte programada-1), HER2, NTRK e IDH1, entre otros (22).

La biología molecular y de sistemas permitió la búsqueda de biomarcadores para la evaluación de respuesta a la inmunoterapia específica, diferentes medicamentos agonistas y antagonistas. La expresión de PD-L1 cambió el diagnóstico y tratamiento de tumores como el cáncer de pulmón, vejiga, esófago, gástrico, del cáncer de seno triple negativo, del melanoma y del carcinoma de células de Merckel (23). Pronto los inhibidores del punto de control inmunitario (ICIs), se transformaron en terapias agnósticas contra diversas neoplasias con inestabilidad microsatelital o elevación en la carga mutacional (*TMB*, por su sigla en inglés) (24). Hoy se discuten nuevas formas para definir el perfil de respuesta más allá de los niveles de expresión de PD-L1, entre ellas las alteraciones genómicas en POLE, PMS2, MMR, PBRM1 y otros (25).

Involucrar al sistema inmune (anticuerpos contra PD-L1) como parte de las intervenciones modificó el curso de la oncología; sin embargo, la utilización directa de linfocitos expuestos a neoantígenos tumorales o transformados como parte de la terapia celular adoptiva permitirá cambiar la historia de las leucemias, el mieloma y los linfomas (27–29). Asimismo, el uso de células T con receptor modificado, las células NK autólogas o de vacunas personalizadas a partir de neoepitopos hacen que el sistema inmune pueda ser enfocado hacia una diana específica en un tumor particular (30,31).

Es innegable el avance vertiginoso de la oncología de precisión hacia una medicina personalizada en términos de agentes y estrategias terapéuticas; no obstante, existen varios retos que deben ser resueltos. La mayoría de los ensayos clínicos se centran en el fármaco (32) que requiere pruebas preclínicas, clínicas fases I a III y la búsqueda activa de biomarcadores; pero la oncología de precisión no se ajusta a este paradigma lineal lo que ha generado la aparición y adopción de nuevos modelos de estudios incluyendo experimentos fase 0 (búsqueda de dosis biológica efectiva), estudios adaptativos, modelos canasta y sombrilla y rápidas transiciones a partir de diseños fase I que tienen cohortes de extensión (33,34). El común denominador de estos nuevos diseños es que la histología deja de ser protagónica para enfocarse en las alteraciones moleculares que se pueden intervenir. Sin embargo, estos estudios resultan costosos, con una logística de difícil manejo e interpretación (Figura 3) (16).

**Figura3.** Nuevos diseños de experimentos clínicos en cáncer.



**Fuente:** Elaboración de los autores

Si los estudios se realizaran bajo los diseños anteriormente mencionados, existen retos inherentes al enfoque molecular de la oncología de precisión: las diferencias poblacionales en la respuesta a la terapia, la complejidad y evolución continua de la genómica tumoral, el difícil acceso a técnicas de **NGS** para el enfoque terapéutico, los altos precios de las moléculas o la inclusión de pacientes pueden representar barreras para su desarrollo (26). Muchas de estas limitantes deberán ser examinadas con detalle, y en respuesta a su complejidad aparece la consolidación de herramientas para la toma de decisiones tales como el uso de bases de datos de vida real, el fortalecimiento de la inteligencia artificial y la bioinformática (35).

Finalmente, es fundamental mencionar que el futuro de una medicina de precisión en oncología se sostendrá en la realización de un perfil molecular detallado y accesible al momento del diagnóstico, pero no limitado a este. El cáncer es una enfermedad compleja, con evolución Darwiniana, en constante cambio y plasticidad, así que el monitoreo molecular de la enfermedad debe ser constante para detectar la progresión, identificar patrones de resistencia y para ofrecer el mejor tratamiento disponible.

## Referencias

1. National Cancer Institute [sitio web]. Bethesda Md: NCI- NIH; Jun 2015 [Updated: July 24, 2017] NCI and the Precision Medicine Initiative. Precision Medicine Initiative for Oncology: Presentation to NCAB and BSA. Available in: <https://www.cancer.gov/research/areas/treatment/pmi-oncology>
2. The Lancet. 20 years of precision medicine in oncology. Lancet. 2021; 397(10287):1781. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01099-0.
3. Akcakanat A, Zheng X, Cruz Pico CX, Kim TB, Chen K, Korkut A, Akcakanat A, Zheng X, Cruz Pico CX, Kim TB, Chen K, Korkut A, Sahin A, Holla V, Tarco E, Singh G, Damodaran S, Mills GB, Gonzalez-Angulo AM, Meric-Bernstam F. Genomic, transcriptomic, and proteomic profiling of metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2021; 27(11):3243-52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4048.

4. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 1987;235(4785):177-82.  
*DOI: 10.1126/science.3798106.*
5. Guy CT, Webster MA, Schaller M, Parsons TJ, Cardiff RD, Muller WJ. Expression of the neu protooncogene in the mammary epithelium of transgenic mice induces metastatic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(22):10578-82.  
*DOI: 10.1073/pnas.89.22.10578.*
6. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999 Sep;17(9):2639-48.  
*DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2639.*
7. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*. 2016;34(24):2851-7. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.2866.  
*DOI: 10.1200/JCO.1999.17.9.2639.*
8. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112(13):4808-17.  
*DOI: 10.1182/blood-2008-07-077958*
9. Goldman JM. Chronic Myeloid Leukemia: A Historical Perspective. *Semin Hematol*. 2010 Oct;47(4):302–11.
10. Goldman JM. Chronic Myeloid Leukemia: A Historical Perspective. *Semin Hematol*. 2010;47(4):302–11.  
*DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.07.001*
11. Brown NA, Aisner DL, Oxnard GR. Precision medicine in non-small cell lung cancer: current standards in pathology and biomarker interpretation. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018; 38:708-15.  
*DOI: 10.1200/EDBK\_209089.*
12. Politi K, Herbst RS. Lung cancer in the era of precision medicine. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(10):2213-20.  
*DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2748*
13. Doroshow DB, Doroshow JH. Genomics and the History of Precision Oncology. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020; 29(1):35-49.  
*DOI: 10.1016/j.soc.2019.08.003*
14. Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4(1):36-54.  
*DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.*
15. Shabani Azim F, Houri H, Ghalavand Z, Nikmanesh B. Next generation sequencing in clinical oncology: applications, challenges and promises: a review article. *Iran J Public Health*. 2018; 47(10):1453-7.

16. Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: Origins, optimism, and potential. Vol. 17, The Lancet Oncology. Lancet Publishing Group; 2016. p. e81–6.
17. Mardis ER. The impact of next-generation sequencing on cancer genomics: from discovery to clinic. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019;9(9):a036269.  
*DOI: 10.1101/cshperspect.a036269.*
18. Cescon DW, Bratman SV, Chan SM, Siu LL. Circulating tumor DNA and liquid biopsy in oncology. Nat Cancer. 2020; 1(3):276-90.  
*DOI: 10.1038/s43018-020-0043-5.*
19. Zhong X, Zhang H, Zhu Y, Liang Y, Yuan Z, Li J, Li J, Li X, Jia Y, He T, Zhu J, Sun Y, Jiang W, Zhang H, Wang C, Ke Z. Circulating tumor cells in cancer patients: developments and clinical applications for immunotherapy. Mol Cancer. 2020; 19(1):15.  
*DOI: 10.1186/s12943-020-1141-9.*
20. Heidrich I, Ačkar L, Mossahebi Mohammadi P, Pantel K. Liquid biopsies: Potential and challenges. Int J Cancer. 2021 Feb 1;148(3):528-45.  
*DOI: 10.1002/ijc.33217.*
21. Sager M, Yeat NC, Pajaro-Van Der Stadt S, Lin C, Ren Q, Lin J. Transcriptomics in cancer diagnostics: Developments in technology, clinical research and commercialization. Expert Rev Mol Diagn. 2015;15(12):1589-603.  
*DOI: 10.1586/14737159.2015.1105133.*
22. Rodriguez H, Zenklusen JC, Staudt LM, Doroshow JH, Lowy DR. The next horizon in precision oncology: Proteogenomics to inform cancer diagnosis and treatment. Cell. 2021; 184(7):1661-70.  
*DOI: 10.1016/j.cell.2021.02.055*
23. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. Am J Cancer Res. 2020; 10(3):727-42.
24. Liu J, Chen Z, Li Y, Zhao W, Wu J, Zhang Z. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in tumor immunotherapy. Front Pharmacol. 2021; 12:731798.  
*DOI: 10.3389/fphar.2021.731798.*
25. Tsimberidou AM, Fountzilas E, Nikanjam M, Kurzrock R. Review of precision cancer medicine: Evolution of the treatment paradigm. Cancer Treat Rev. 2020; 86:102019.  
*DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102019.*
26. Sánchez NS, Mills GB, Mills-Shaw KR. Precision oncology: neither a silver bullet nor a dream. Pharmacogenomics. 2017; 18(16):1525- 39.  
*DOI: 10.2217/pgs-2017-0094.*
27. Fabrizio VA, Curran KJ. Clinical experience of CAR T cells for B cell acute lymphoblastic leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2021; 34(3):101305. DOI: 10.1016/j.beha.2021.101305.
28. Sheykhasan M, Manoochehri H, Dama P. Use of CAR T-cell for acute lymphoblastic leukemia (ALL) treatment: a review study. Cancer Gene Ther. 2022; 29(8-9):1080-96.  
*DOI: 10.1038/s41417-021-00418-1.*

29. Chen L, Xu B, Long X, Gu J, Lou Y, Wang D, Cao Y, Wang N, Li C, Wang G, Wang Y, Zhu L, Wang J, An H, Xiao M, Xiao Y, Zhou J. CAR T-cell therapy for a relapsed/refractory acute B-cell lymphoblastic lymphoma patient in the context of Li-Fraumeni syndrome. *J Immunother Cancer*. 2020; 8(1):e000364.  
*DOI: 10.1136/jitc-2019-000364.*
30. Shafer P, Kelly LM, Hoyos V. Cancer therapy with TCR-engineered T cells: current strategies, challenges, and prospects. *Front Immunol*. 2022; 13:835762.  
*DOI: 10.3389/fimmu.2022.835762.*
31. Du N, Guo F, Wang Y, Cui J. NK cell therapy: A rising star in cancer treatment. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(16):4129.  
*DOI: 10.3390/cancers13164129.*
32. Park JJH, Hsu G, Siden EG, Thorlund K, Mills EJ. An overview of precision oncology basket and umbrella trials for clinicians. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):125–37.  
*DOI: 10.3322/caac.21600.*
33. Qin BD, Jiao XD, Liu K, Wu Y, He X, Liu J, Qin WX, Wang Z, Zang YS. Basket trials for intractable cancer. *Front Oncol*. 2019; 9:229.  
*DOI: 10.3389/fonc.2019.00229.*
34. Strzebonska K, Blukacz M, Wasylewski MT, Polak M, Gyawali B, Waligora M. Risk and benefit for umbrella trials in oncology: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022; 20(1):219.  
*DOI: 10.1186/s12916-022-02420-2.*  
*DOI: 10.1186/s12916-022-02420-2.*
35. Li X, Warner JL. A review of precision oncology knowledgebases for determining the clinical actionability of genetic variants. *Front Cell Dev Biol*. 2020; 8:48.  
*DOI: 10.3389/fcell.2020.00048.*