

EL FUTURO DE LA ONCOLOGÍA

Andrés F. Cardona¹

La mejor manera de predecir el futuro es creándolo.

Peter Drucker

La transición histórica de la contemporaneidad y la notable expansión social (cambios en los factores de riesgo) y poblacional, han hecho de los siglos XX y XXI la era de las enfermedades crónicas no transmisibles. En 1900, un recién nacido tendría una esperanza media de vida al nacer próxima a los 35 años. No obstante, para 2010, la perspectiva vital se había expandido hasta los 82 años en los países con mayor desarrollo económico. La dinámica cambiante de la senectud permitirá que cuatro de cada diez niños nacidos después del año 2010 alcancen los 100 años de vida (1). En el pasado, la mayoría de las muertes estaba relacionada a enfermedades infecciosas como la neumonía, tuberculosis, o patologías gastrointestinales agudas. En la actualidad, las causas se concentran en el cáncer y en la enfermedad cardiovascular. Ahora, la incidencia de las enfermedades crónicas se reúne en las poblaciones con ingresos bajos y medios, que soportan el 80% de la carga global de tales entidades (2).

La Organización de Naciones Unidas (ONU) pronosticó durante el último cambio de siglo que la población mundial llegaría a 7 mil millones en 2021, y a 8.3 mil millones en 2030 (3). Esta variación ha permitido prever que para el 2040 el número de casos incidentes

de cáncer alcanzará los 29,5 millones, y las muertes relacionadas los 16,4 millones cada año. El desarrollo del cáncer sigue la senda de su humanidad. El crecimiento demográfico mundial ha permitido modelar que para el 2030 habrá 41 megaciudades con más de 10 millones de habitantes, hallazgo que conllevará a la urbanización progresiva y a la modificación de hábitos plurales que repercutirán en el estilo de vida. Para el mismo periodo, la atmosfera se calentará 1,5 grados Celsius disminuyendo los niveles de ozono, aumentando la contaminación en 35%, generando inundaciones, sequías y aumento de la pobreza, eventos que amplificarán el efecto global del cáncer en la humanidad y, la necesidad de esta para lograr controlarlo (4). La **Figura 1** muestra la carga mundial del cáncer, considerando la incidencia y mortalidad por región (2012 – 2017).

De forma similar, se ha calculado que en los siguientes 20 años el costo medio del diagnóstico y tratamiento del cáncer se duplicará globalmente. Para el 2040, se proyecta que la inversión mensual promedio por paciente para el tratamiento de primera línea en las cinco patologías más prevalentes se acercará a los \$ 3.040 USD (costos de bolsillo del paciente), mientras los seguros (sin importar el país o el formato de aseguramiento) deberán asumir un monto medio anual próximo a los \$130.000 USD. Siendo así, para mante-

1 Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Clínica del Country. Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer (FICMAC). Grupo de Investigación en Oncología Molecular y Sistemas Biológicos (Fox-G), Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

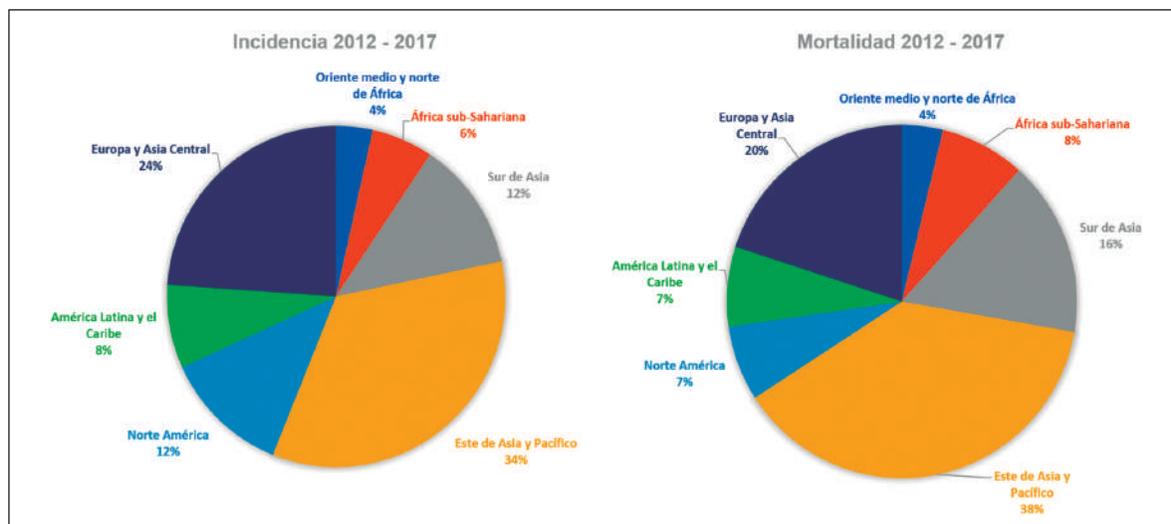


Figura 1. Carga mundial del cáncer, recuento para la distribución por incidencia y mortalidad según la región geográfica (datos para hombres y mujeres entre 0 y 70 años). Figura reproducida y modificada con autorización de Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012 Aug;13(8):790-801.

ner la cobertura global de la enfermedad la inversión anual superará los 450 billones de dólares (5,6). Esta información es concordante con la estimación de que el 67% de los pacientes oncológicos que residen en países de ingresos bajos y medios requerirán alguna terapia oncológica de alto costo, siendo las indicaciones más comunes e importantes a nivel global, el cáncer de pulmón (16.4%), el cáncer de seno (12.7%), y el cáncer colorrectal (11.1%). La creciente necesidad de la oncología, una ciencia que nació formalmente en la década de 1960, ha hecho que se requiera una fuerza mundial de atención próxima a los 65.000 profesionales, cifra que será cercana a los 160.000 médicos en 2040 (7).

Por otra parte, durante los últimos 50 años las tasas de mortalidad por cáncer han disminuido en la mayoría de los países altamente desarrollados (**Figura 2**), en gran parte, por las enormes variaciones en el control de los estados avanzados de la enfermedad gracias a la inclusión de la genómica y la medicina de precisión, por la introducción de la inmunoterapia altamente

efectiva, el perfeccionamiento de los programas de diagnóstico temprano y de prevención, y la mejoría sistemática de la cirugía y la radioterapia, además del control óptimo de su morbilidad. En contraposición, las tasas de mortalidad por cáncer de seno, próstata, colon y pulmón, han seguido aumentando en los países en transición, o en el mejor de los casos solo se han estabilizado (8,9).

Recientemente, el estudio ICBP SURVMARK-2 demostró que la supervivencia por cáncer ha mejorado significativamente en siete países de ingresos altos a partir de 1995. En estos lugares, las variaciones han sido especialmente evidentes para las formas más agresivas de cáncer de pulmón, colorrectal, ovario, esófago, estómago y páncreas (10). Las medianas generales de supervivencia fueron superiores en Australia, Canadá y Noruega, donde la mejor tendencia fue para el cáncer de recto que tuvo un aumento que osciló entre 9 y 21 puntos porcentuales. Este hallazgo está soportado por las variaciones positivas en las técnicas quirúrgi-

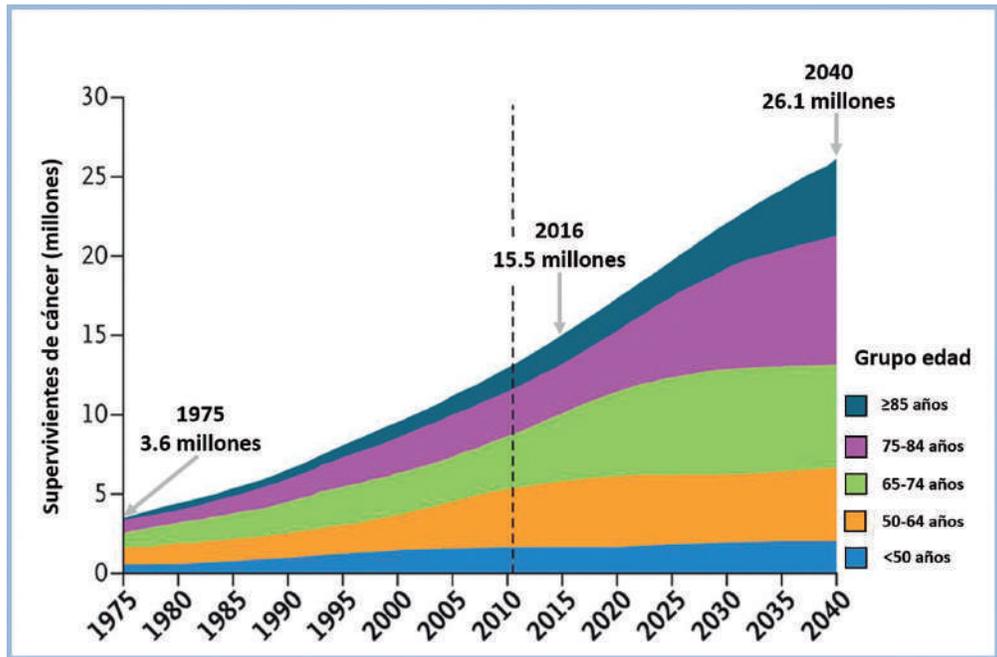


Figura 2. Cambio de las características demográficas de los supervivientes de cáncer en los Estados Unidos. La figura muestra la cantidad de largos supervivientes de cáncer según los estratos de edad, comenzando en 1975, cuando hubo 3.6 millones de supervivientes, y proyectado a 2040, donde el estimado alcanza los 26,1 millones. La línea vertical discontinua en 2011 indica el año en que la población nacida entre 1946 y 1964 cumplió 65 años (Figura reproducida y modificada de Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the “silver tsunami”: prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1029-36.).

cas, incluida la escisión mesorrectal total, el uso de la radioterapia preoperatoria y la administración de quimioterapia cuando se consideró necesario. Los datos más significativos se obtuvieron en la población menor de 75 años y podrían estar relacionados con un acceso amplio a la terapia sistémica adyuvante, así como por la mejor tolerancia a los tratamientos más agresivos. De forma similar, un común denominador para la aproximación a estos logros en los países con mejor desarrollo económico es la gestión e implementación de los planes nacionales de cáncer, que consideran a la enfermedad como una prioridad en salud pública, acelerando los procesos diagnósticos, favoreciendo el acceso a los mejores tratamientos, direccionando las vías de atención, y cuantificando objetivamente los

desenlaces (10). La **Figura 3** muestra la diferencia gráfica entre las tasas de mortalidad por edad en dos quinquenios a partir de 1981 y 2006, incluyendo los eventos cardiovasculares, el cáncer y otras causas (11).

El objetivo primario del tratamiento del cáncer siempre ha sido y sigue siendo curar la enfermedad. Sin embargo, las diversas intervenciones existentes en la actualidad no proporcionan una garantía completa, en consecuencia, los pacientes requieren extensos seguimientos para descartar una recaída. Con el advenimiento de la Pan-Omica (exploración sistemática de la expresión génica) se han desarrollado nuevos tratamientos habilitados por novedosas tecnologías que facilitan la personalización del manejo. Los avances

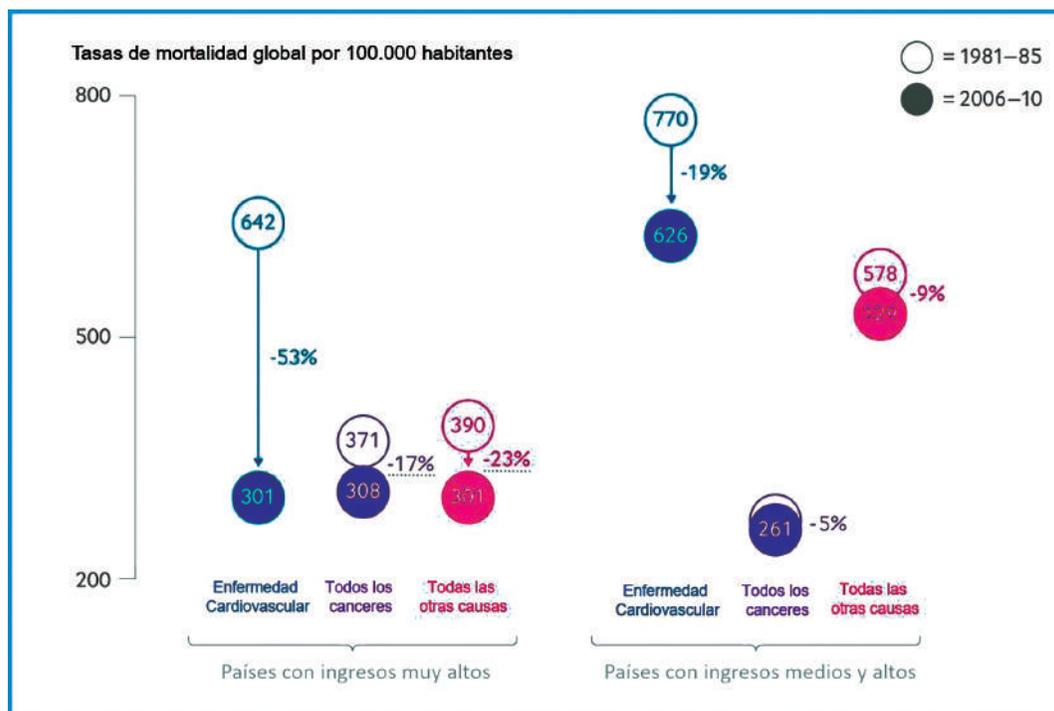


Figura 3. Cambios en las tasas de mortalidad estandarizadas por edad en entre los 40 y 84 años para 1981-85 y 2006-10 debido a enfermedades cardiovasculares (ECV), todos los cánceres y otras causas de muerte en hombres y mujeres combinados. Figura reproducida y modificada con autorización de Cao B, Bray F, Beltrán-Sánchez H, et al. Benchmarking life expectancy and cancer mortality: global comparison with cardiovascular disease 1981-2010. *BMJ*. 2017 Jun 21;357:j2765.

de la tipificación molecular a gran escala han permitido la caracterización de los defectos somáticos y en línea germinal en tumores individuales, favoreciendo la identificación de nuevas opciones terapéuticas. Las plataformas han evolucionado hasta identificar la carga mutacional, diferentes firmas de mutaciones complejas, antígenos específicos del tumor, y la evaluación de la heterogeneidad intra y extratumoral que explica muchas veces la dinámica del cambio (12). Hace poco, el consorcio Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes reportó el análisis de la secuenciación de más de 2.600 muestras que incluyen 38 tipos diferentes de cáncer procesados en 4 continentes por investigadores con 750 filiaciones. Este proyecto resaltó el alcance y complejidad de la valoración molecular, al encontrar que solo el 5% de los tumores no presentan alteraciones

génicas conductoras, mientras el resto tienen entre 4 y 5 mutaciones dominantes que proporcionan una ventaja selectiva. En paralelo, se identificó que buena parte de los cánceres exhiben catástrofes genómicas como la cromoplexía (17%) y la cromotripsis (22%), eventos que provocan inestabilidad genómica explicando el avance de la enfermedad (14). La conjunción de este conocimiento amplió las intervenciones clásicas concentradas en la quimioterapia, la cirugía, y radioterapia, hasta alcanzar una pléyade de consideraciones que contempla la terapia génica y celular, la inmunoterapia específica, la terapia blanco dirigida, y novedosos modelos diagnósticos como la biopsia líquida. La **Figura 4** ilustra las diversas alternativas de tratamiento que se utilizan e investigan en la actualidad para beneficiar el control del cáncer.



Figura 4. Diversificación de las estrategias terapéuticas utilizadas en la actualidad para favorecer el control y curación del cáncer.

El pasado, como el futuro, es indefinido y existe sólo como un espectro de posibilidades. Dentro de ellas, la oncología ha abierto las puertas para la formulación de vacunas terapéuticas hechas a la medida, capacitadas para reformular mutaciones aleatorias propias de cada individuo. Comparando las secuencias de ADN tumoral con las de células sanas, se pueden seleccionar aquellas alteraciones que tienen una mayor probabilidad de provocar fuertes reacciones inmunológicas en el hospedero. La mayoría de estas vacunas son partículas de ARN mensajero capaces de forjar instrucciones para crear proteínas específicas, en este caso un antígeno tumoral que prepara al sistema inmune adaptativo contra el tumor. En una dimensión similar, a partir del 2018 vivimos la primera aprobación de una terapia celular contra el cáncer. Esta tecnología conocida como terapia con células CAR-T consiste en la manipulación genética consciente de las células inmunitarias del paciente para que se dirijan contra un antígeno tumoral determinado. El mayor interés en este modelo se basa en la posibilidad de generar efectores capaces de destruir las células neoplásicas sin

alterar las normales. Una nueva frontera tecnológica relaciona la edición génica a través de CRISPR/Cas9 para modificar la expresión de genes represores de la respuesta inmune (por ejemplo, PD-1). Adicionalmente el uso de CRISPR/Cas9 permite cortar el genoma en lugares definidos, generando secuencias que serán complementarias a las de los ARN guía que se han utilizado. Esto ha permitido la eliminación funcional de genes o la introducción de mutaciones, así como la modificación de la transcripción en diferentes niveles. La integración de CRISPR/Cas9 también ha permitido la edición de nuevas células CAR-T. Por último, la identificación y caracterización del microbioma humano y su vínculo con la generación y modulación del cáncer ha promovido la tipificación del “enteroma” que facilita la interacción entre el sistema inmune y el microbioma intestinal para favorecer el control óptimo de la enfermedad (14).

Desde el año 2007 se han iniciado más de 35.000 experimentos clínicos en cáncer, lo que equivale a más de la

tercera parte de la investigación en este formato a nivel global. En la última década, el número de estudios iniciados ha aumentado en más del 75%, y el portafolio de medicamentos en desarrollo llegando a fases avanzadas se expandió en 63% desde 2013 (actualmente incluye 849 moléculas en investigación). Gracias a una inversión compuesta entre los entes gubernamentales, privados y la industria farmacéutica, más de 158 billones de dólares han permitido el impulso de 450 inmunoterapias con 60 mecanismos diferentes de acción, así como la producción de 98 biocompuestos de última generación (terapia génica, celular y nucleótidos anti-sentido). Durante los últimos cinco años, 69 terapias novedosas han recibido más de 90 indicaciones alrededor del mundo, incluyendo, por primera vez una perspectiva agnóstica (15).

Este viaje de cientos de millas aún no recorridas, inició con un solo paso, el de la curiosidad intelectual que negó todos los dogmas, la fuerza motriz del libre examen, la caída del criterio de los padres de la medicina. La oncología se acerca por primera vez a la curación de múltiples enfermedades en estado avanzado, y quienes escriben estas frases han tenido oportunidad de ver esta realidad.

La recopilación de la historia del cáncer y el cáncer en la historia se resume en dos números especiales de la Revista Medicina que intentan reconstruir las bases y evolución del soberano entre todos los males.

Referencias

1. Adams C, Grey N, Magrath I, Miller A, Torode J. The World Cancer Declaration: is the world catching up? *Lancet Oncol.* 2010;11:1018–20.
2. Alwan A, Maclean DR, Riley LM, Tursan d'Espaignet E, Maters CD, Stevens GA et al. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. *Lancet.* 2010; 376:1861–68.
3. Beaglehole R, Bonita R, Alleyne G, Horton R, Li L, Lincoln P et al. UN High-Level Meeting on Non-Communicable Diseases: addressing four questions. *Lancet.* 2011;378: 449–55.
4. Farmer P, Frenk J, Knaul FM, Shulman LN, Alleyne G, Armstrong L et al. Expansion of cancer care and control in countries of low and middle income: a call to action. *Lancet.* 2010; 376:1186–93.
5. WHO report on the global cancer epidemic, 2008. The MPOWER package fresh and alive. [Internet] Geneva: World Health Organization; 2008 [consultado 10 octubre 2020]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43818/9789241596282_eng.pdf?sequence=1
6. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman DI. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790-801.
7. De Santis CE, Bray F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Anderson B, Jemal A. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:1495-506.
8. Patel R, Liu WK, Patel HR, Pickering L, Afshar M. Are health-care policies restricting further progress in cancer survival outcomes? *Lancet Oncol.* 2019;20(12):e657.
9. Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, Ferlay J, Anderson TM, Myklebust TA et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1493-1505.
10. Cao B, Bray F, Beltrán-Sánchez H, Ginsburg O, Soneji S, Soerjomataram I. Benchmarking life expectancy and cancer mortality: global comparison with cardiovascular disease 1981-2010. *BMJ.* 2017;357:j2765.
11. Berger MF, Mardis ER. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(6):353–365.
12. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. *Nature.* 2020;578:82-93.
13. Wartman LD. The future of cancer treatment using precision oncogenomics. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018;4(2): a002824.
14. Global Oncology Trends 2019. [Internet]. Iqvia.com 2020 [consultado 10 octubre 2020]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2019>.

Recibido: Diciembre 20, 2020
Aceptado: Diciembre 21, 2020

Correspondencia:
 Andrés Felipe Cardona
cardona@clinicadelcountry.com