

**Oncología de precisión en América Latina: situación actual, desafíos y perspectivas.**

**Ali Calderón-Aparicio y Andrea Orue\***

Laboratorio de Biología de las Células Tumorales, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas IVIC, Centro de Microbiología, Caracas 1020A (Venezuela).

**\*Autor correspondiente**

**Direcciones de correo electrónico:**

AO: [andreaorue@gmail.com](mailto:andreaorue@gmail.com) tel: +582125043037

ACA: [alicalderon16@gmail.com](mailto:alicalderon16@gmail.com) tel: +582125041287

Encabezamiento: Situación actual de la oncología de precisión en Latin-America

## **Resumen**

**Antecedentes:** Los tratamientos citotóxicos anticáncer, como los compuestos derivados del platino, a menudo muestran una baja eficacia terapéutica, alto riesgo de efectos secundarios y resistencia. Por tanto, hay una gran necesidad de tratamientos dirigidos sólo a células tumorales que lleven a evitar estos efectos secundarios perjudiciales. Debido a esto, la oncología de precisión surgió como un enfoque para apuntar específicamente a las células cancerosas con marcadores característicos, para así evitar los efectos secundarios en los pacientes. La oncología de precisión implica el uso de biomarcadores moleculares presentes en cada tipo de tumor para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Dado que estos biomarcadores son específicos para cada tipo de cáncer, los médicos los usan para estratificar, diagnosticar o elegir la mejor opción terapéutica para cada paciente, dependiendo de las características de su tumor específico. **Objetivo:** esta revisión tiene el objetivo de describir la situación actual, las limitaciones, las ventajas y las perspectivas sobre la oncología de precisión en Latinoamérica. **Parte principal:** durante muchos años, muchos biomarcadores han sido usados en el ámbito clínico en países desarrollados. Sin embargo, en los países latinoamericanos, su extensa aplicación no ha sido asequible, en parte debido a las limitaciones financieras y técnicas asociadas con sistemas de salud precarios y la falta de acceso de las poblaciones de bajos ingresos a servicios de salud de calidad. Además, la mezcla genética en las poblaciones de Latinoamérica podría generar diferencias en las respuestas al tratamiento de una población a otra (farmacoetnicidad) y esto debería evaluarse antes de establecer algunas terapias de precisión en determinadas poblaciones. Algunos grupos de investigación en la región han trabajado intensamente en este campo, cuyos datos deberían ser tomados como punto de partida para establecer redes orientadas a encontrar biomarcadores del cáncer que sean útiles clínicamente en

poblaciones latinoamericanas. **Conclusión:** Latinoamérica debe crear políticas que permitan a la población excluida obtener acceso a los sistemas de salud y a medicamentos anticáncer de última generación, esto es, terapias dirigidas de alto costo, para mejorar la supervivencia. Además, la investigación clínica en cáncer debe estar orientada a establecer biomarcadores de cáncer adaptados a poblaciones específicas con diferentes características étnicas para mejorar la supervivencia del paciente.

**Palabras clave:** oncología de precisión, biomarcadores, cáncer, terapia dirigida, acceso a la asistencia sanitaria, Latinoamérica.

## **Antecedentes**

El cáncer es considerado como un grupo de enfermedades con sus propias características derivadas de la expresión y mutación genética específica, ubicada en tejidos y células de donde proviene.[1]. En sus inicios, la quimioterapia para el cáncer usaba medicamentos citotóxicos genéricos que buscaban inhibir la proliferación celular rápida, un signo característico de las células malignas. Estas quimioterapias, aunque eran eficaces para controlar la proliferación maligna al inhibir la división celular, tienen poca precisión para tumores específicos y a menudo producen efectos secundarios de alto riesgo, a saber, desarrollo de la resistencia y supresión inmunitaria. Actualmente, las terapias antitumorales se seleccionan y combinan con base en su eficacia para tipos particulares de cáncer[2], se estratifican los tratamientos para el cáncer con base en las características específicas de los tumores y se apoya el concepto de medicina personalizada del cáncer [3,4]. El Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) ha definido la medicina personalizada como "una forma de medicina que usa la información de los genes, las proteínas y el ambiente de una persona para prevenir, diagnosticar y tratar una enfermedad" [5].

Con frecuencia, los términos "medicina personalizada" y "medicina de precisión" se usan de forma intercambiable. Tradicionalmente, la medicina de precisión se refería a dirigirse específicamente a anomalías moleculares para el diagnóstico y estratificación de pacientes que podrían responder a medicamentos específicos, mientras que la medicina personalizada hacía referencia a la forma más individualizada de terapia de precisión,

aplicada a medida de cada paciente [2] (Fig 1). Sin embargo, había preocupación de que la palabra "personalizada" pudiera ser malinterpretada y que diera a entender que se estaban desarrollando tratamientos y prevención individual para cada persona. Por el contrario, la medicina de precisión hace énfasis en la identificación de qué enfoques serán eficaces para un grupo de pacientes con características similares en base a los factores genéticos, ambientales y de estilo de vida que compartan. Por lo tanto, se prefiere el término "medicina de precisión" en lugar de "medicina personalizada" [6,7]. En este contexto, oncología de precisión se refiere al uso de firmas moleculares específicas del paciente para diagnosticar, pronosticar, tratar y prevenir el cáncer [3]. Los médicos usan biomarcadores específicos del tumor para realizar los diagnósticos, pronósticos y tomar las decisiones sobre el tratamiento más recomendado para el paciente correcto en la dosis y el momento correctos [8].

Muchos biomarcadores predicen la eficacia para determinar tratamientos que han sido descritos para algunos tipos de cáncer. Estos biomarcadores han sido usados ampliamente en la práctica clínica en países desarrollados. Sin embargo, en los países latinoamericanos el escenario es diferente, principalmente debido a recursos financieros y tecnológicos limitados. En esta revisión, buscamos resumir algunos de los biomarcadores más prometedores para el tratamiento y prevención de tipos de cáncer con alta incidencia y abordar la situación actual y los avances con respecto a su uso en terapias dirigidas en Latinoamérica.

## **Métodos**

### **Revisión bibliográfica**

Las búsquedas en PubMed con MeSH se llevaron a cabo entre octubre de 2018 y enero de 2019 usando términos específicos de *precision oncology* (*oncología de precisión*),

*personalized medicine (medicina personalizada), precision medicine (medicina de precisión), biomarkers (biomarcadores), cancer (cáncer), molecular targeted therapy (terapia molecular dirigida), Latin-America (Latinoamérica), and access to health care (y acceso a la atención sanitaria)*, y se cruzó con el nombre de cada país de Latinoamérica. Las búsquedas en bases de datos se restringieron a los idiomas inglés y español. Se incluyeron los artículos publicados entre los años 2000 y 2019. Para calcular el número de artículos que estudian biomarcadores en Latinoamérica, sólo se incluyeron informes de la región (diagrama de flujo 1). Dos investigadores independientes analizaron la información y llegaron a las conclusiones.

## **Parte principal**

### **Biomarcadores y oncología de precisión**

La biología del cáncer ha revelado que cada tumor acumula un grupo único de alteraciones, que le permiten escapar de los puntos de regulación que mantienen la homeostasis celular [9]. Al principio, la quimioterapia oncológica utilizaba a menudo fármacos citotóxicos, destinados a inhibir a las células con alto potencial proliferativo. Sin embargo, este método clínico es poco preciso y produce efectos secundarios de alto riesgo.[2] Por lo tanto, las actuales terapias contra el cáncer han pasado a centrarse en las características específicas de los tumores, mejorando así la efectividad y la supervivencia. La gran heterogeneidad inter e intratumoral, vinculada a las diferentes mutaciones de cada tumor [10], proporciona una enorme cantidad de biomarcadores que se utilizan en la oncología de precisión para evaluar el riesgo de cáncer, determinar el diagnóstico y elegir un tratamiento [11, 12] (En los cuadros 1 y 2 se muestran los biomarcadores más utilizados por las clínicas en el mundo). Este enfoque ha aumentado considerablemente

en los últimos años, y se han creado diversos consorcios para gestionar toda la información generada [13], e incrementar el número de objetivos potenciales y biomarcadores relacionados para su uso clínico [14].

### **Tipos de biomarcadores**

Un biomarcador se define como un indicador de un proceso biológico normal o patógeno o una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica, que puede medirse y evaluarse objetivamente. El biomarcador de cáncer ideal puede servir a varios fines, ser mensurable de forma sencilla y económica y capaz de identificar la enfermedad en estadios tempranos [15]. Los biomarcadores se utilizan en la oncología de precisión para el tratamiento de numerosos tipos de cáncer, tales como la leucemia, el cáncer de colon, de mama, de pulmón y de piel [16]. Estos pueden dividirse en los siguientes grupos: a) **biomarcadores de diagnóstico:** se utilizan para identificar y describir la enfermedad [17] ; b) **biomarcadores predictivos:** permiten optimizar las decisiones terapéuticas proporcionando información sobre las probabilidades de respuesta de los pacientes sometidos a tratamientos específicos, esto es, las alteraciones en EGFR, KRAS y BRAF son factores biológicos fundamentales de la respuesta terapéutica en el cáncer de colon [18]; c) **biomarcadores pronósticos:** permiten supervisar el progreso de las terapias anticáncer , la evaluación de la etapa en que se encuentra el tumor y su posible malignidad , así como la prognosis de la remisión de la enfermedad [19] y d) **biomarcadores de prevención:** se utilizan para guiar la terapia individual identificando a los pacientes con riesgo de tener resultados diferentes (es decir, en casos de recurrencia de la enfermedad) [19]. En el cuadro 1 se resumen algunos de los biomarcadores genéticos de mayor uso en la oncología de precisión en los casos de neoplasias hematológicas y tumores sólidos, y sus alteraciones específicas.

## **Biomarcadores de cáncer epigenético**

Además de los marcadores genéticos, también se han utilizado marcadores epigenéticos en la oncología de precisión. La epigenética se refiere a las modificaciones en el genoma que no implican cambios en la secuencia de nucleótidos. Estos cambios se pueden aprovechar en la oncología de precisión. Los diferentes tipos de modificaciones epigenéticas llevan a la transformación inicial de tejido normal a tumoral [20, 21] (Cuadro 2). En general, las células de cáncer muestran una hipometilación global del genoma acompañada por una hipermetilación específica en dinucleótidos CG, conocidos como islas CpG, en impulsores de genes supresores del tumor que se inhiben transcripcionalmente. En cambio, la hipometilación global se produce al mismo tiempo que las células de cáncer y se la ha vinculado con la expresión de proto-oncogenes, la inestabilidad genómica y la transformación maligna. Otros importantes cambios epigenéticos en las células cancerígenas se basan en la manifestación no codificadora del ARN y en las alteraciones en los modelos de la acetilación y metilación de la histona [21], que alteran la actividad transcripcional de los genes relacionados con el desarrollo de un tumor, lo que contribuye a la progresión del cáncer.

Por ejemplo, la hipermetilación del *GSTP1* se detecta con exactitud en ~50% de los pacientes con cáncer de próstata (Pca)[23] , y se ha propuesto como marcador de diagnóstico junto con el APE (antígeno prostático específico) [24]. La enzima *MGMT*, que promueve la eliminación de grupos alquilo de la posición O6 de la guanina, constituye el marcador epigenético de mayor avance clínico en gliomas, donde muestra un alto grado de áreas CpG hipermetiladas en comparación con el tejido no neoplásico, que predice la capacidad de respuesta a la terapia con agentes alquilantes de uso clínico como la temozolomida y la carmustina [25, 26]. Los genes *SHOX2* y *SEPT9* también mostraron

estar hipermetilados en los casos de cáncer de pulmón y de colon, respectivamente, y su condición de hipermetilación se ha utilizado como un ensayo complementario para el diagnóstico de tumores en pacientes mediante un examen de sangre aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) [27, 28]. La azacitidina-5 y el vorinostab, utilizados para inhibir el DNMT y la histona deacetilase, son conocidos medicamentos que afectan la estructura de la cromatina y producen efectos antitumorales aumentando los genes supresores de tumores en los casos de leucemia [29, 30]. De este modo, el uso de biomarcadores epigenéticos está aumentando rápidamente, aunque es necesario realizar más estudios para encontrar nuevos campos y evaluar su efectividad en entornos clínicos.

### **Obstáculos y limitaciones económicas para el empleo de la oncología de precisión en América Latina**

La incidencia del cáncer en América Latina es en general más baja que en los países desarrollados, aunque la mortalidad es considerablemente más alta. La relación entre los índices de mortalidad por cáncer y la incidencia de éste en América Latina es de 0,59 comparado con 0,35 en los Estados Unidos [31]. Esto se da en parte porque la enfermedad se diagnostica en las etapas tardías, existen barreras para acceder al sistema sanitario o la calidad de los servicios de salud es deficiente. Las proyecciones para el 2030 muestran que los casos de cáncer aumentarán un 35% en América del Sur y un 42% en México [33].

Asimismo, el acceso de la mayoría de las poblaciones de bajos ingresos a los fármacos contra el cáncer de última generación es limitado, principalmente debido a factores económicos. Además, los sistemas sanitarios en la región se caracterizan por una falta de cobertura a las poblaciones que viven al margen de la seguridad social u otros

mecanismos de financiación pública [34], pese a que el acceso a los servicios de salud está reconocido como un derecho constitucional en la mayoría de los países latinoamericanos [35]. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 50% de la población de América Latina carece de acceso a medicamentos de alto costo [36]. La OMS afirma que las terapias antineoplásicas específicas de elevado costo son medicamentos esenciales que deberían estar disponibles en las cantidades adecuadas y las dosis apropiadas y a precios accesibles [37], y que en 2016 se han añadido tres terapias de ese tipo (imatinib, rituximab y trastuzumab) a la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS [33, 37]. Desafortunadamente, la cobertura sanitaria no es la regla en los países de América Latina, e incluso en aquellas regiones en las que los servicios oncológicos son un derecho por ley, este no va acompañado por los recursos necesarios [38]. Esto significa que los gobiernos deben financiar estos medicamentos, permitiendo a las personas utilizarlos de acuerdo con los protocolos recomendados.

Lamentablemente, los medicamentos contra el cáncer tienen un precio más alto en muchos países de ingresos bajos y medianos, en comparación con los países de ingresos más altos [39]. Un estudio que compara los precios de 8 terapias de alto costo contra el cáncer encontró que el Reino Unido pagó menos por estos medicamentos que Argentina, Brazil, Paraguay y Uruguay. Por ejemplo, estos medicamentos en el Reino Unido cuestan entre un 29 % y un 75% menos que lo que cuestan en Argentina [40]. Otro estudio relacionado con la eficacia en función del costo de trastuzumab en América Latina encontró que, con el precio actual, este no es rentable en América Latina utilizando el umbral de la OMS, y para ser eficaz en función del costo, el precio debe bajar entre el 69.9 % y el 94.9 % [40].

Aunque algunos países en la región cuentan con programas para suministrar medicamentos de altos costos, por ejemplo, la Ley de Acceso Universal con Garantías Explícitas (AUGE, Chile), la Caja Costarricense de Seguro Social [37], la Fundación Badán (banco de medicamentos antineoplásicos, Venezuela) y el Instituto Venezolano de Seguridad Social (IVSS, Venezuela), sin embargo, estos programas se deben revisar, fortalecer sólidamente y actualizar continuamente para garantizar el tratamiento de la población. En el caso del programa IVSS de Venezuela, actualmente con escasez de medicamentos debido a las limitaciones financieras en el país, es urgente reactivar y desarrollar estrategias para mejorar la distribución de terapias antineoplásicas entre la población.

En promedio, el porcentaje del producto interno bruto de América Latina dedicado a la salud es del 7,7 %, en contraste con el 18 % en Estados Unidos (varía de menos del 5 % en Venezuela y Perú, a más del 10 % en Costa Rica y Cuba). El gasto promedio general por paciente nuevo con cáncer en América Latina es de \$7,92 dólares estadounidenses, en contraste con los \$183 y los \$460 dólares estadounidenses que se gastan en el Reino Unido y Estados Unidos, respectivamente. Se ha calculado que el costo general de la asistencia oncológica representa el 0,12 % del ingreso nacional bruto *per capita* en América del Sur contra el 0,51 % y el 1,02 % en el Reino Unido y en Estados Unidos, respectivamente [36]. Estas estadísticas destacan la impresionante desigualdad y escasez de recursos para la asistencia y el control oncológico en la región [33]. Por tanto, deberían desarrollarse programas que permitan el acceso a los pacientes con cáncer a medicamentos de alto costo para oncología de precisión a fin de mejorar la supervivencia en América Latina.

## **Desafíos en la aplicación de la oncología de precisión en América Latina: hay mucho que hacer**

Un primer paso es caracterizar la frecuencia de alteraciones de genes que predisponen al cáncer en diferentes tipos de tumores en América Latina para proporcionar marcadores biológicos útiles y una aproximación de precisión para esta enfermedad. El perfil de cáncer general, con respecto a los países latinoamericanos, difiere abruptamente debido a la mezcla genética entre diversos grupos étnicos y diferentes estilos de vida [31,41]. Esta mezcla genética se refleja en las diferencias de respuestas al tratamiento entre las diferentes poblaciones («farmacoetnicidad») [42]. Por tanto, desde el punto de vista de la salud pública, las estrategias diagnósticas terapéuticas deberían adaptarse a cada población y tomar en consideración la relación entre la etnicidad y los tipos de marcadores biológicos en cada población [32]. En algunos países de América Latina, se ha identificado un amplio espectro de mutaciones y polimorfismos en diversos oncogenes. Sin embargo, es necesario llevar a cabo un análisis más profundo en las diferentes poblaciones de América Latina para buscar los mejores marcadores biológicos y opciones terapéuticas para cada población. Además, los oncólogos, médicos y todos los prestadores de asistencia médica involucrados en el cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer necesitan una formación actualizada sobre cómo integrar los datos genómicos y moleculares en la práctica clínica. Esto representa un gran desafío, principalmente debido a las grandes disparidades en el nivel de investigación entre los países latinoamericanos, sobre todo atribuidas a la financiación.

A menudo, América Latina tiene un bajo nivel de inversión en investigación y desarrollo en comparación con los países desarrollados [43]. Con excepción de Brasil, Chile proporciona la mayor cantidad de fondos públicos para estudios clínicos en América del

Sur, seguido por Argentina, mientras que Bolivia, Paraguay y Uruguay aportan muy poco [44]. La figura 2 muestra las diferencias en la cantidad de estudios relacionados con algunos marcadores biológicos utilizados para la oncología de precisión en América Latina. Aquí, Brasil aparece como el mayor contribuidor para todos los marcadores evaluados. Esto se correlaciona con el nivel de gasto para la investigación clínica entre los países de la región, ya que Brasil tiene el presupuesto más alto para investigación en América Latina. Por tanto, esto señala la importancia del nivel de financiación para la investigación clínica, a fin de establecer marcadores biológicos adecuados para la oncología de precisión en la región.

Además, el 65 % de los ensayos clínicos en América Latina están patrocinados por industrias farmacéuticas (por ejemplo, en México, Argentina) [44], lo que hace la investigación clínica de América Latina altamente dependiente de la financiación de estos consorcios farmacéuticos. Por otra parte, los hospitales públicos y privados no están adaptados para realizar investigaciones clínicas, y el plazo para la aprobación reguladora de solicitudes de ensayos clínicos es uno de los más largos en el mundo, lo que limita el interés de las empresas farmacéuticas en conducir ensayos clínicos en América Latina [43].

Otro desafío para aplicar la oncología de precisión es superar la falta de oncólogos y diagnósticos especializados en las zonas rurales o alejadas de las grandes ciudades. El bajo número de especialistas en cáncer da lugar a una sobrecarga de trabajo para ellos, así como a la falta de tiempo o interés en investigaciones clínicas. Además, faltan programas educativos que motiven a los profesionales de la salud a participar en investigaciones clínicas del cáncer, y a menudo estos médicos no cuentan con la formación necesaria para conducir estas investigaciones. De manera similar, las

condiciones socioeconómicas precarias, como los bajos ingresos o la falta de cobertura de seguros médicos, limitan el acceso de ciertos grupos étnicos o raciales a las consultas y pruebas genéticas. Por ejemplo, las poblaciones indígenas en América Latina tienen resultados de salud deficientes comparados con sus homólogos no indígenas [45].

Estos problemas restringen en gran medida el desarrollo de la investigación del cáncer en los países latinoamericanos. Sugiere la necesidad de desarrollar políticas para lograr que los pacientes accedan a tratamientos contra el cáncer a bajo costo y a la atención de especialistas en cáncer en los centros públicos. Estos problemas de restricciones financieras son los principales desafíos para los gobiernos y sus sistemas de salud [33].

Varios grupos han estado trabajando para fortalecer la investigación clínica en la región, como el Grupo Latinoamericano de Oncología Cooperativa (GLOC), la Red de Investigación de Cáncer de los Estados Unidos y América Latina (RICEUAL), la Federación Latinoamericana de Sociedades de Cáncer (FLASCA) y el Consorcio Latinoamericano para la Investigación del Cáncer de Pulmón (CLiap). CLiap ha desarrollado estudios sobre el cáncer de pulmón en los que participaron más de 9 países de la región, que detectaron diferencias genómicas entre poblaciones para mutaciones en oncogenes: *EGFR*, *KRAS*, *ALK*, *ROS*, *BIM*-supresión y sus diferencias en respuesta a los agentes seleccionados [46-47]. Por ejemplo, se ha observado una heterogeneidad en las mutaciones *EGFR* y *KRAS* entre poblaciones latinoamericanas [45,46]. La frecuencia de mutación en *EGFR* fue del 26.4% pero varía mucho según la población. En particular, la frecuencia de mutación *EGFR* se encontró más alta en Perú y más baja en Argentina, lo que podría atribuirse a las diferencias en el origen étnico. Tradicionalmente, Perú ha sido un destino de migración asiática donde las mutaciones *EGFR* ocurren en un 30-50%, a diferencia de la población argentina que tiene una importante ascendencia europea

cuya tasa de mutación es del 8-13% [46]. Además la frecuencia de mutaciones *KRAS* fue menor (14 %) que de *EGFR* porque ambas mutaciones son mutuamente excluyentes [46].

La Oficina Sudamericana de Investigación y Tratamiento (SOAD), en el sur de Brasil, ha estado trabajado con extractos de plantas semipurificadas, aisladas de plantas medicinales de América del Sur para su posible uso como tratamientos contra el Cáncer [36]. Además, LACRN, cuyo objetivo es fortalecer los esfuerzos de investigación en colaboración entre los países participantes (Argentina, Brasil, Chile, México y Uruguay) está avanzando hacia la investigación translacional del cáncer que incluye instituciones de investigación, hospitales e investigadores clínicos.

Además, la red iberoamericana de farmacogenética y farmacogenómica busca promover la medicina de precisión y las redes de investigación en América Latina y la Península Ibérica, lo que lleva a la inclusión de poblaciones latinoamericanas para analizar su etnicidad, genotipo y/o fenotipo metabólico en respuesta a la terapia (es decir, proyecto MESTIFAR) [50]. Todos estos esfuerzos deben tomarse como punto de partida para comenzar a establecer prácticas de precisión de oncología en la clínica.

### **Perspectivas de la oncología en América Latina**

Actualmente, el acceso para actualizar los tratamientos de cáncer en América Latina se complica por las barreras expuestas anteriormente, y el enfoque de la oncología de precisión, es un desafío y se limita principalmente a la práctica privada. En este contexto, es necesaria la implementación de programas sin fines de lucro para la oncología de precisión que deben ser otorgados por los gobiernos. Estos programas deben incluir ciertas características claves: el análisis genómico en profundidad del tumor del paciente, la interpretación de los resultados de las pruebas genómicas y los programas de acceso a medicamentos de alto costo para pacientes de bajos ingresos y así ayudarlos a obtener

cualquier terapia dirigida molecularmente que se prescriba. Estos programas también deberían centrarse en desarrollar estrategias para crear redes que evolucionen en la investigación traslacional [51].

Tal como se expuso anteriormente, es necesaria la incorporación de pruebas moleculares en la cobertura de los seguros privados y públicos. Un buen ejemplo es el programa Oncosalud, es el sistema prepago más grande de Perú y ofrece pruebas gratuitas con OncotypeDX (microarrays) de tumores de mamas para sus afiliados [52].

Por otro lado, el uso de biopsias líquidas (muestras obtenidas de fluidos biológicos como sangre, líquido cefalorraquídeo, semen y otros, con el objetivo de detectar y evaluar células tumorales circulantes, ADN libre de circulación, exosomas y otras moléculas) puede ayudar a la estratificación apropiada del paciente para la terapia dirigida y proporcionar información pronóstica importante. Estos tipos de muestra han tenido un gran impacto en el diagnóstico temprano de NSCLC, cáncer de mama y otros tumores malignos; desafortunadamente, su incorporación en la rutina clínica en América Latina, hoy en día, es limitada [52].

Finalmente, es necesario mejorar continuamente la educación de los médicos y el personal de salud para prepararlos para la era de la medicina genómica, introduciéndolos en los métodos computacionales de análisis genómico en oncología de precisión [53] para obtener profesionales de la salud altamente capacitados para la oncología de precisión.

## **Conclusión**

América latina está realizando importantes esfuerzos en la investigación del cáncer, a pesar de las grandes deficiencias en la financiación y las disparidades en la investigación entre países. Las mejoras en el tratamiento del cáncer que incluyen el desarrollo de

terapias dirigidas menos tóxicas, mejoran la calidad de vida. Desafortunadamente, a estos desarrollos los acompañan aumentos en los costos del tratamiento del cáncer, lo que dificulta el acceso de poblaciones de bajos ingresos a estos tratamientos. Además, el éxito de las terapias de precisión requiere un diagnóstico preciso y oncólogos especializados. Desafortunadamente, la falta de médicos especializados en áreas remotas o rurales, alejadas de las ciudades, restringe el acceso a la atención médica a un número importante de personas. Por lo tanto, es imperativo para la región, la aplicación de políticas que garanticen el diagnóstico preciso, la atención oncológica especializada en centros públicos y el acceso a tratamientos de bajo costo que permitan la administración de terapia contra el cáncer en una gran proporción de la población. Además, América Latina necesita la formación de nuevos profesionales especializados para la atención del paciente con cáncer y la actualización de los equipos para los tratamientos. Además, el fortalecimiento y la financiación de los centros y redes de investigación del Cáncer en América Latina también brindarán buenas oportunidades para el desarrollo de la investigación del cáncer en nuestros países adaptados a las características propias de nuestras poblaciones. Por lo tanto, la supervivencia y pronóstico de pacientes de cáncer en nuestra región podría mejorarse.

### **Lista de abreviaturas**

**BRCA1:** BRCA1 asociado con la reparación del ADN; **BRCA2:** BRCA2 asociado con la reparación del ADN; **RE:** receptores de estrógeno; **Her2-ErbB-2:**erb-b2 Receptor tirosina kinasa 2; **RP:** Receptor de progesterona; **EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico; **HRAS/KRAS:** Harvey/Kristen homólogo oncogene viral de sacoma en ratas; **BRAF:** murina v-raf; **BCR-ABL:** Proteína de fusión viral de leucemia murina de Abelson en la zona de rotura de conglomerados; **BCL2:** BCL2 regulador de

apoptosis; **IDH1/2**: Isocitrato dehidrogenasa; **EZH2**: Metiltransferasas-N de lisinas en histonas; **CD20**: Antígeno linfocito-B CD20; **ALK**: Linfoma anaplástico quinasa EML4; **ROS1**: Proto-oncogene de la proteína tirosina quinasa ROS; **RA**: Receptor de andrógeno; **AR-V7**: Receptor de andrógeno, variante de empalme 7; **GSTP1**: Glutathione S-transferasa  $\pi$ 1; **MGMT**: Metil guanina- O6-ADN metiltransferasa; **DNMT**: ADN (citosina-5)-metiltransferasa 1; **HDAC**: Histona deacetilasa; **IGFBP3**: Proteína de unión 3 del factor de crecimiento insulínico; **SOXH2**: Gene 2 homeobox de talla baja; **SEPTIN9**: Septin 9.

### **Declaraciones**

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo ante la ausencia de toda relación comercial o financiera o no financiera que pudiera interpretarse como posible conflicto de intereses.

### **Reconocimientos**

Los autores quisieran agradecer al Doctor Manuel Rieber por sus útiles comentarios; a la Dra. Diana Rosentul y al Dr. Humberto de Vitto por la revisión del manuscrito y a Alejandro Cornejo por su ayuda en el diseño gráfico.

Tabla 1. Biomarcadores genéticos pertinentes para la oncología de precisión utilizados mundialmente en uso clínico.

<b>Biomarcador</b>	<b>Anomalías</b>	<b>Tipo de muestra</b>	<b>Terapia</b>	<b>Alteración</b>	<b>Tipo de biomarcador</b>	<b>Tipo de cáncer</b>	<b>Referencia</b>
BRCA1/2	Mutación Eliminación	Sangre	Inhibidor de PARP (Olaparib)	Deterioro y reparación del ADN	Predictivo y pronóstico	Cáncer de mama	54
HER2/neu ErB-B2	Amplificación de genes	Tejido	Trastuzumab Lapatinib	Presenta señales de crecimiento proliferativas	Predictivo y pronóstico	Mama y cánceres gástricos	55, 56
ER/PR	Expresión génica	Tejido	Tamoxifeno	Presenta señales de crecimiento proliferativas	Objetivo principal del fármaco. Predictivo y pronóstico	Cáncer de mama y de ovario	57
EGFR	Sobreexpresión del gen	Tejido	Cetuximab Panitumumab	Activa constitutivamente señales MEK/ERK favorables al crecimiento	Biomarcador predictivo y pronóstico	Carcinoma colorrectal (CRC)	47
EGFR	Mutación genética	Tejido	Gefitinib Erlotinib Afatinib	Activa constitutivamente señales MEK/ERK favorables al crecimiento	Biomarcador predictivo y pronóstico	Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)	58, 59
HRAS/ KRAS (codones 12, 13, 61, 146)	Mutación genética	Tejido	Cetuximab Salirasib	Activa constitutivamente señales MEK/ERK favorables al crecimiento	Asociado con una mala respuesta a la terapia Biomarcador de pronóstico	CRC, CPNM, cáncer de páncreas	60
BRAF	Mutación genética Transversión de genes	Tejido	Panitumumab Vemurafenib Dabrafenib	Activa constitutivamente señales MEK/ERK favorables al crecimiento	Biomarcador de pronóstico	Melanoma, CRC, cáncer de tiroides	62
BCR-ABL	Translocación Cromosoma Anormalidad, Gen de fusión	Sangre, Médula ósea	Imatinib, Desatinib Niotinib, Bosutinib Ponatinib	Pone en riesgo la fidelidad de la reparación del ADN, desregula la proliferación, perjudica la apoptosis y la diferenciación	Biomarcador predictivo y pronóstico	Leucemia mielógena crónica (LMC)	63
BCL2	Expresión génica	Tejido	Venetoclax	Perjudica la apoptosis	Biomarcador predictivo y pronóstico	Leucemia, linfoma, melanoma	64
IDH1/2	Mutación genética	Sangre	AG120, AG221, AG881	Fomenta la hipermetilación del ADN, altera la diferenciación.	Biomarcador de pronóstico.	Leucemia mieloide aguda, gliomas.	8, 65
EZH2	Sobreexpresión y sobreactivación del gen	Tejido	Tazemetostat	Inhibe la apoptosis.	Pronóstico malo y biomarcador predictivo a la terapia	Linfoma, Próstata, CPNM y cáncer de mama	66
CD20	Pérdida de la expresión génica	Sangre	Rituximab	Apoya la activación de células B y la progresión del ciclo celular	Tratamiento predictivo de pérdida a Rituximab	Linfoma no Hodgkiniano	67
ALK	Rearreglo génico	Tejido	Crizotinib, Ceritinib, y Alectinib	Creación de una nueva proteína de fusión con actividad transformadora.	Biomarcador de pronóstico negativo y predictivo de respuesta mala a TKI	CPNM	68, 69, 70
ROS1	Reestructuración	Tejido	Crizotinib,	Fusiones de genes actuando como conductores oncogénicos	Biomarcador predictivo de la terapia	CPNM	71
Bandas cromosómicas 11q, 13q, 17p)	Eliminación de estas bandas cromosómicas	Sangre	Fludarabina	Ausencia de respuesta a la Fludarabina	Pronóstico y biomarcador predictivo de la terapia	Leucemia linfocítica crónica	72

AR	Mutación genética	Tejido	Abiraterona, Enzaltamida	Proliferación y progresión, activación de la vía PI3K/AKT	Pronóstico y biomarcador predictivo de la terapia	Cáncer de próstata metastático resistente a la castración	77, 78
AR-V7 (AR3)	Expresión génica	Tejido, Biopsias Líquidas, ADN circulante	Galeterone	Activa constitutivamente. Activación de la vía PI3K/AKT, p53 pérdida, Proliferación y progresión	Pronóstico y biomarcador predictivo de la terapia	Cáncer de próstata metastático resistente a la castración	78, 79

Tabla 2. Biomarcadores epigenéticos con posibilidades para la oncología de precisión en clínica a nivel mundial.

Biomarcador	Anomalías	Tipo de muestra	Terapia	Alteración	Tipo de biomarcador	Tipo de cáncer	Referencia
BRCA1/2	Represión transcripcional	Tejido	Inhibidores ADP-Ribosiltransferasa polimerizante (PARP)	Hipermetilación	Biomarcador de diagnóstico	Cáncer de mama y de ovario	26, 73
Gutación-S-Transferasa pi	Represión transcripcional	Sangre y orina.	- <sup>1</sup>	Hipermetilación	Biomarcador de diagnóstico del cáncer de próstata en combinación con PSA	Próstata	24, 25
MGMT	Represión transcripcional	Tejido	Temozolomida y carmustina.	Hipermetilación	Biomarcador de diagnóstico de capacidad de respuesta a los agentes alquilantes	Glioma	26, 27
EZH2	Mutación y sobreexpresión de EZH2. Reprime los genes supresores de tumores	Sangre	Tazemetostat	Silenciar los genes supresores de tumores añadiendo metilación H3 K27	Biomarcador diagnóstico a los agentes alquilantes	Linfomas	74
DNMT	Reprimir los genes supresores de tumores por DNMT	Sangre	Azacitidina	Hipermetilación de genes supresores de tumores	Biomarcador de diagnóstico de capacidad de respuesta a los agentes desmetilantes	Leucemia mieloide aguda	31, 75
Histona Desacetilasas	Represión transcripcional	- <sup>1</sup>	Vorisnostab, valproato	Eliminar acetilación normal de histonas	Biomarcador de fármacos objetivo	Leucemia	30
Determinación del nivel de proteína ligadora del factor de crecimiento de tipo insulínico (IGFBP-3)	Represión transcripcional	Tejido	Cisplatino	Promotor hipermetilado	Biomarcador pronóstico de pérdida de sensibilidad a la terapia basada en Cistaplino	Cáncer de pulmón	76
SOXH2	Represión transcripcional	Aspirados bronquiales	- <sup>1</sup>	Hipermetilación	Biomarcador diagnóstico para el cáncer pulmonar	Cáncer de pulmón	28
SEPTIN9	Represión transcripcional	Sangre	- <sup>1</sup>	Hipermetilación	Biomarcador de diagnóstico para el cáncer de colon	Cáncer de colon	29

<sup>1</sup>Datos que faltan

## Figuras y textos

## **Gráfico 1 Proceso para la selección de documentos de trabajo sobre los biomarcadores para la oncología de precisión en América Latina**

**Fig. 1. Pasos para la aplicación de la medicina de precisión en clínica.** A) Diferentes pacientes llevan biomarcadores diferentes en el mismo tipo de cáncer. B) Los diagnósticos de los biomarcadores permiten estratificar a los pacientes según su alteración específica. C) Se dan terapias dirigidas a cada paciente individual para obtener beneficios superiores comparados con la terapia estándar.

**Figura 2. Número de publicaciones sobre el Desarrollo en América Latina basado en el uso de Biomarcadores.** Estas publicaciones corresponden al número de estudios publicados en revistas indexadas en la base de datos PubMed, entre los períodos 2000 a 2019. Como se muestra, Brasil lleva a cabo el mayor número de estudios en el campo.

### **Declaración de financiación**

Este trabajo fue financiado en parte por el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, proyecto de Biomarcadores y Cáncer. Los financiadores no desempeñaron papel alguno en la preparación del manuscrito.