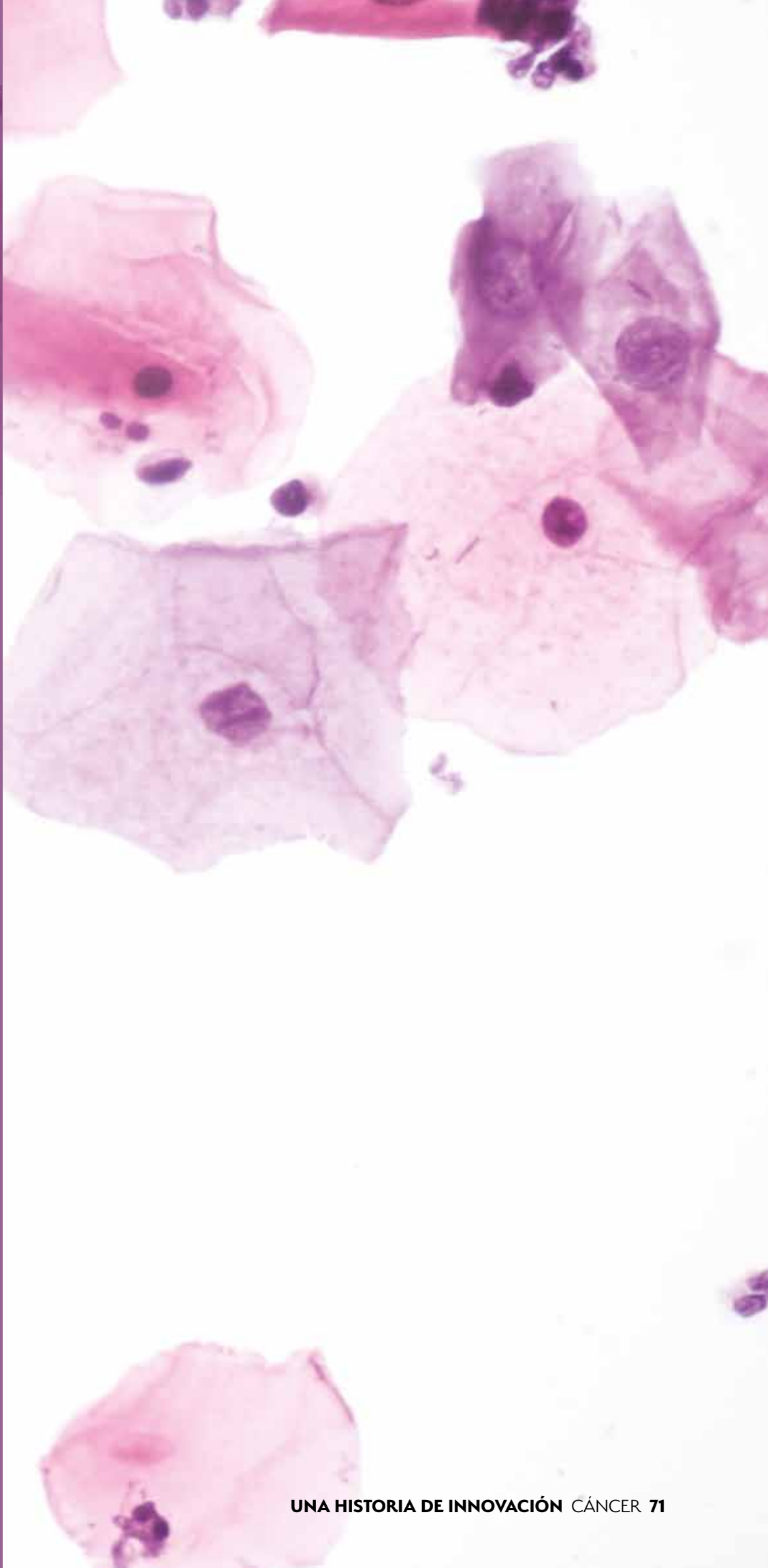


¡CÁNCER

De los
campos
de batalla
al genoma
humano



1942

Con el uso de la mostaza nitrogenada inicia el tratamiento del cáncer por medios químicos.

1947 Con la aminopterina se consigue la remisión completa de la leucemia aguda en un niño.

1955

En Estados Unidos arranca el National Cancer Chemotherapy Program, en busca de compuestos que puedan servir para tratar la enfermedad.

1946

Se crea el Instituto Nacional de Cancerología en México.



nuevas vacunas terapéuticas contra el cáncer están en investigación

EL CAMINO RECORRIDO

A la mitad del siglo XX, el cáncer comenzaba a despuntar como uno de los grandes desafíos para la salud en el mundo. Si en 1936 ocupaba el lugar 17 entre las causas de muerte en México, en 1950 ya se encontraba en el lugar 11, y en 1960 estaría en el quinto. A comienzos del siglo XXI ocuparía el tercero.

Ya desde entonces los esfuerzos para estudiarlo y tratar de manera eficaz a las personas que lo padecen eran constantes. Desde el siglo XIX se realizaba la extracción de tejidos cancerosos por medio de cirugía, y los procedimientos de esta clase se perfeccionaban año tras año. La radioterapia, el uso de la radiación concentrada en una zona del cuerpo para matar a las células tumorales, era empleada con buenos resultados desde 1899.¹ El trabajo conjunto entre gobiernos y comunidades científicas se traducía en la creación de instituciones para la investigación, el tratamiento, la formación de especialistas y la concientización en torno a la enfermedad. En Estados Unidos el National Cancer Institute (NCI) se fundaba en 1937. En México, en 1941 arrancaba la Campaña Nacional Contra el Cáncer, y el Instituto Nacional de Cancerología sería creado en 1946.²

1960s

El uso de terapias combinadas como VAMP y MOMP muestra que la quimioterapia es un tratamiento eficaz contra el cáncer.

1970s

La quimioterapia como coadyuvante a cirugía o radioterapia ayuda a disminuir la mortalidad de cáncer de mama y colorectal.

1971

Inicia en Estados Unidos la Guerra contra el cáncer.

16.7

por ciento es la reducción en la tasa de mortalidad de 15 tipos de cáncer entre 1997 y 2007.

En la década de los 40, la investigación farmacéutica condujo a dos hallazgos que abrirían un nuevo campo de alternativas terapéuticas para el tratamiento del cáncer. En 1942, científicos de la universidad de Yale estudiaron los efectos de la mostaza nitrogenada –una sustancia derivada del gas mostaza, arma química usada durante la Primera Guerra Mundial– sobre tumores del sistema linfático en ratones. Al encontrar actividad antitumoral, probaron su eficacia en un hombre enfermo de linfoma de Hodgkin, un cáncer del sistema linfático. La respuesta al tratamiento con mostaza nitrogenada fue inmediata y muy positiva, aunque un mes más tarde el paciente recayó y no respondió a dosis subsecuentes. Este primer tratamiento se consideró un éxito relativo, y en los años siguientes se siguió experimentando con tratamientos de mostaza nitrogenada para distintos tipos de cáncer.³

Aunque pronto se concluyó que este compuesto no era la cura que se anticipaba, pues solo provocaba una remisión breve del cáncer, los resultados estimularon la búsqueda de otros compuestos con actividad antitumoral. Ello significó el inicio del capítulo de la quimioterapia, el tratamiento del cáncer por medios químicos.^{4,5}

La mostaza nitrogenada fue el primero de los agentes alquilantes, los cuales interfieren con el ADN de las células e impiden la formación de células cancerosas. Aunque los primeros compuestos de mostaza nitrogenada ya no son usados, a partir de ellos se crearon derivados que tienen una acción más selectiva contra las células tumorales. Uno de ellos es la ciclofosfamida, sintetizada en 1958 y utilizada hasta el día de hoy en el tratamiento de cáncer de mama, de ovario, de pulmón, linfoma y leucemia, entre otros.⁶ Otros agentes alquilantes que siguen usándose son la dacarbazina (aprobada por la FDA en 1975) y los compuestos con platino (descubiertos en 1965 en la Universidad de Michigan), los cuales forman parte de la terapia de primera y segunda línea para varios tipos de cáncer, entre los que se encuentran el de esófago, estómago, genitourinarios, de cabeza y cuello.⁷

Un segundo hallazgo importante se dio en 1947, cuando un patólogo de la universidad de Harvard consiguió, con el uso de aminopterina, la remisión completa en un niño enfermo de leucemia aguda. La aminopterina, un antagonista del ácido fólico, fue el primero de los antimetabólitos, moléculas que imitan la estructura de otras moléculas esenciales para el funcionamiento celular y bloquean los procesos que permiten su multiplicación. A comienzos de los años 50, la aminopterina sería sustituida por el metotrexato, el cual sigue siendo usado para reducir el crecimiento de tumores sólidos, como los que se presentan en el cáncer de cabeza y cuello, mama, ovario, vejiga y coriocarcinoma.^{8,9}

Estos hitos terapéuticos sirvieron para que, en 1955, el NCI pusiera en marcha su National Cancer Chemotherapy Program, un programa para el desarrollo de medicamentos con el cual la industria farmacéutica colaboraría de forma cercana. Desde 1955, en el marco del programa se estudiaron cientos de miles de agentes –incluyendo sustancias químicas sintéticas, plantas y criaturas marinas–, en busca de propiedades anticancerígenas. De ese esfuerzo resultarían numerosos compuestos cuyo uso permitiría un avance en el tratamiento del cáncer.^{10,11}

En 1960, la cantidad de personas afectadas por cáncer que moría a causa del avance de la enfermedad en México había decrecido de un 75% a un 55%.¹²

Pero aún en esos años el interés científico por la quimioterapia se mezclaba con el escepticismo. Un destacado hematólogo decía en 1957 que: “Estos medicamentos son maravillosos y al mismo tiempo decepcionantes. Una, dos, tres veces hacen desaparecer los tumores, liberan la sangre y la médula ósea; después su poder se agota y la leucemia reanuda su marcha irreversible”. Y aún en 1962, el escepticismo se mantenía: “en la actualidad sería más apropiado llamar a la quimioterapia ‘quimiopraxis’, porque se da mucho tratamiento, pero poca terapia efectiva”.^{13,14}

Para cambiar esta percepción, era necesario conseguir evidencia de que la quimioterapia podía curar el cáncer. Esta llegaría en la década de los 60 con la administración de las terapias combinadas. Se entendía en este punto que uno de los retos a vencer era la resistencia que las células tumorales adquirirían ante los tratamientos. Se pensó que la administración de medicamentos con mecanismos de acción distintos podía impedirla o retrasarla.¹⁵

1984

La mortalidad de la leucemia infantil y el linfoma de Hodgkins ha caído en un 65% en Estados Unidos gracias a las terapias combinadas.

1987

Se descubre que los cánceres de mama positivos al gen HER2 se extienden más rápidamente.

1990

Inicia el Proyecto Genoma Humano, para identificar y cartografiar los genes que conforman dicho genoma.

En los primeros años de la década, la combinación VAMP (que incluía vincristina, un alcaloide derivado de la planta *Vinca rosea*, ametopterina y mercaptopurina, ambos antimetabolitos, y prednisona, un corticoesteroide) fue utilizada en el tratamiento de la leucemia aguda infantil. Si hacia 1960 un 25% de las personas tratadas con un solo compuesto alcanzaba una remisión completa, para finales de la década la combinación VAMP había elevado esa cifra al 60%.

Entre 1964 y 1967, se trató el linfoma de Hodgkin en estado avanzado con las combinaciones MOMP (mostaza nitrogenada, vincristina, metotrexato y prednisona) y MOPP (que sustituyó el metotrexato con procarbazona). Si antes solo se conseguían breves remisiones en 25% de los pacientes, bajo este esquema subieron hasta 80%. 40 años después, 60% de los pacientes tratados en ese primer estudio no había recaído. Para 1984, la mortalidad por la leucemia infantil y el linfoma de Hodgkin había caído en 65% gracias a la rápida adopción de estas nuevas terapias.^{16 17}

La evidencia que mostraba que los medicamentos contra el cáncer podían curar la enfermedad fue uno de los motores de la promulgación, en Estados Unidos, de la National Cancer Act de 1971, que marcó el inicio de la Guerra contra el cáncer. Los fondos destinados al desarrollo de nuevos medicamentos y a la investigación clínica aumentaron, y nuevas clases de tratamientos farmacológicos fueron desarrolladas.

Para 1984, la mortalidad por leucemia infantil y linfoma de Hodgkin había caído en 65% gracias a la adopción de terapias combinadas en los años 60.

Estas innovaciones eran la culminación de un trabajo de años. Un ejemplo de ello es una molécula que fue hallada cuando el NCI estudiaba muestras de plantas en busca de agentes anticancerígenos. En 1967 se logró aislar una sustancia encontrada en el árbol del tejo y denominada paclitaxel, de la que se sospechaba que tenía propiedades antitumorales. Esta sospecha se confirmaría en 1977, en pruebas en ratones. A pesar del gran interés en la molécula, los estudios avanzaron lentamente, porque la materia prima era escasa. Esto se resolvería en 1984, con el desarrollo de una versión semisintética. En ese mismo año, a dos décadas de su descubrimiento, las pruebas clínicas con el paclitaxel dieron inicio. Los primeros hallazgos, en 1987, mostraron que un 30% de pacientes con cáncer de ovario resistente a otros tratamientos respondían al paclitaxel. En diciembre de 1992, el medicamento fue registrado como quimioterapia para el tratamiento del cáncer de ovario, y en 1994 también para el cáncer de mama. Hoy en día se usa, solo o en combinación con otras sustancias, para el tratamiento de cánceres de ovario, mama y de pulmón de células no pequeñas.¹⁸

En los años 70 también se estudió la quimioterapia como adyuvante después de un primer tratamiento con radioterapia o cirugía, con el objeto de destruir las células cancerosas que puedan haber permanecido en el organismo después de dichos procedimientos. Dos estudios pusieron a prueba el efecto de sendas terapias –mostaza de fenilalanina, o L-PAM, y una combinación de ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo– en mujeres afectadas por cáncer de seno que previamente habían sido sometidas a una mastectomía radical y cumplían ciertas condiciones clínicas. Los resultados, dados a conocer al cabo de cinco años, mostraron la eficacia de esta aproximación. Más del 50% de las mujeres que participaron tuvo respuesta al tratamiento, y un 20% de ellas tuvo una remisión completa. El seguimiento de los resultados 30 años más tarde mostraría que esta reducción del riesgo se mantenía. Estudios subsecuentes mostraron la viabilidad del tratamiento con terapias coadyuvantes en otros cánceres, como el colorrectal, ayudando a disminuir su mortalidad.

1998

Trastuzumab, primer anticuerpo monoclonal, se usa contra el cáncer de seno positivo al gen HER2.

2001

Se aprueba imatinib, primera terapia dirigida, para el tratamiento de leucemia mieloide crónica.

2003

La secuencia completa del genoma humano es publicada.

En 1974 se investigó el efecto de una terapia combinada de cisplatino, vinblastina y bleomicina en el tratamiento del cáncer testicular. Gracias a ella, la tasa de curación subió de 10% a 60% .

Hasta la fecha, la quimioterapia se utiliza para el tratamiento de este tipo de cáncer, que es curable en la mayor parte de los pacientes. Todas estas experiencias dejaron claro que el tratamiento del cáncer no tenía soluciones fáciles, y que el entrecruzamiento de rutas terapéuticas era necesario.^{19 20 21}

La terapia dirigida fue la siguiente gran revolución farmacológica en el tratamiento del cáncer después de la quimioterapia. A diferencia de esta, que ataca de modo indiscriminado a las células que están en reproducción acelerada –incluyendo a células sanas–, la terapia dirigida solo bloquea el crecimiento y proliferación de las células cancerosas, al interferir con moléculas cruciales.

A comienzos de los años 90 se estableció que los genes responsables del cromosoma Filadelfia, una anomalía genética identificada en 1961, eran los causantes de la leucemia mieloide crónica (LMC). Esta anomalía lleva a una producción excesiva de tirosin-quinasa, una enzima que promueve el crecimiento de las células cancerígenas. Imatinib, una molécula diseñada para inhibir a dicha enzima, fue autorizada en 2001, luego de que un estudio clínico mostró que 98% de los pacientes había respondido bien al tratamiento. Anteriormente, las únicas opciones terapéuticas con que contaban las personas afectadas por LMC eran el trasplante de médula o la administración de interferones, ninguna de las cuales representaba una cura, y solo 30% de los pacientes sobrevivía más allá de 5 años. Con imatinib, este panorama cambió: el porcentaje de supervivencia alcanza al menos 89%. Estudios posteriores mostrarían que la molécula también podía utilizarse para tratar ciertos tumores gastrointestinales, otros tipos de leucemia, cáncer de tiroides y otros.^{22 23}

50

por ciento es el aumento en la supervivencia de cáncer de seno gracias al tratamiento con el anticuerpo monoclonal trastuzumab.

La quinasa juega un rol importante en varios tipos de cáncer, y por ello los inhibidores de esta enzima todavía son ampliamente estudiados. El uso de erlotinib y gefitinib ha mejorado el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas, que representa el 85% de todos los cánceres de pulmón. Sunitinib y sorafenib se usan contra el cáncer renal y el hepatocelular. En 2018, una combinación de dabrafenib y trametinib fue el primer tratamiento específico aprobado para el cáncer anaplásico de tiroides, una afección rara. Se estima que 80% de los pacientes que participaron en el estudio que llevó a la aprobación seguiría con vida después de un año, frente a un 20-40% de los que recibieran otras terapias.^{24 25 26}

Otro tipo de terapias dirigidas son los anticuerpos monoclonales, copias sintéticas de las proteínas que el sistema inmune utiliza para combatir cuerpos extraños.

En 1979, se identificó el gen HER2, ligado a varios tipos de cáncer. Las investigaciones realizadas en los años siguientes mostraron que ese gen produce una proteína llamada HER2, que se encuentra en la superficie de la membrana celular y controla el crecimiento y la división de las células.

Para 1987 se había establecido que los cánceres de mama (aproximadamente el 20%) positivos al gen HER2 producían un exceso de la proteína HER2, con lo cual se extendían más rápidamente y tenían mayor riesgo de recurrencia.²⁷

El anticuerpo monoclonal trastuzumab fue sintetizado a partir de estos hallazgos: al unirse a la molécula HER2, bloquea las señales que provocan el crecimiento del cáncer. En 1998, la FDA autorizó su uso junto con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de seno metastásico. Los estudios clínicos han mostrado que, en combinación con quimioterapia, retrasa el avance de la enfermedad, aumenta la supervivencia hasta en un 50% y disminuye el riesgo de muerte. Además, reduce a la mitad el riesgo de recaída, frente a un tratamiento basado solo en quimioterapia. Adicionalmente, algunos estudios han mostrado que las mujeres que padecen cáncer de seno positivo a HER2 que reciben tratamiento de trastuzumab tienen un mejor pronóstico que las que padecen cáncer de seno negativo a HER2. Se trata, en esencia, de uno de los avances más importantes en el tratamiento de este tipo de tumor maligno.^{28 29 30}

Los anticuerpos monoclonales siguen siendo objeto de estudio, pero ya han mostrado su eficacia en el tratamiento de una variedad de neoplasias. Entre otros, bevacizumab se emplea en el tratamiento del cáncer renal metastásico y el glioblastoma multiforme, y rituximab para el linfoma no Hodgkin. También se han desarrollado moléculas que combinan los anticuerpos monoclonales con moléculas quimioterapéuticas. De tal forma, cuando el anticuerpo monoclonal se une a la célula cancerosa, libera el medicamento que induce la muerte de la célula. Un ejemplo de este mecanismo es la combinación ado-trastuzumab emtansina, usada para el cáncer de seno HER2.³¹

2011

Ipilimumab, primera inmunoterapia de la clase de los inhibidores de punto de control inmunitario.

2017

Estudios muestran indicios prometedores en el tratamiento de melanoma con vacunas personalizadas.

2017

Luego de 24 años de investigación, se lleva a la clínica el primer tratamiento CAR-T. Se trata de tisagenlecleucel, indicado para la leucemia linfoblástica aguda.



Algunos anticuerpos monoclonales son también un tipo de inmunoterapia, una forma de tratamiento contra el cáncer que potencia las defensas naturales del organismo en contra del cáncer, al usar sustancias que restauran o mejoran la función inmune. Alemtuzumab, usado para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, se une al antígeno CD52, presente en las células propias de la leucemia, y atrae a las células del sistema inmune para que ataquen a dichas células.³²

Los inhibidores de punto de control inmunitario son otra clase de inmunoterapia. Ciertos tipos de células sanas producen proteínas que frenan la acción del sistema inmune, evitando que las células inmunitarias las ataquen al confundirlas con cuerpos extraños. Algunas células cancerosas las producen también, y con ello evitan ser atacadas por el sistema inmunitario. Los inhibidores de punto de control inmunitario identifican estas proteínas e impiden que actúen, liberando la acción del sistema inmune contra células tumorales. Ipilimumab fue el primero de esta clase de medicamentos en ser aprobado, en 2011.³³

Se han desarrollado varias moléculas más de esta clase, que se emplean para el tratamiento de melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma de Hodgkin, cáncer de hígado y el de cabeza y cuello, entre otros, al haberse encontrado que aumentan la supervivencia y reducen el tamaño de distintos tumores.

Un estudio en fase II de 2018 examinó un tratamiento combinado de los inhibidores de punto de control inmunitario nivolumab e ipilimumab en un grupo de personas con melanoma con metástasis en el cerebro. 14 meses después de completado el tratamiento, 26% de los pacientes ya no tenía metástasis detectables, y en 30% estas se habían reducido. El 82% de ellos seguía con vida después de un año, cuando la supervivencia a este tipo de cáncer con tratamientos tradicionales se había medido en semanas.³⁴

Gracias a los avances en la biología molecular y la genética –como la decodificación, entre 1990 y 2003, del genoma humano, y la posibilidad de obtener perfiles genéticos de distintas muestras de tumores–, hoy se sabe que las características genéticas de un individuo pueden predisponerlo a cierto tipo de cáncer, y que las peculiaridades de ese cáncer pueden hacerlo más susceptible a un tratamiento que a otro. Si en el pasado los cánceres se clasificaban en función de la parte del cuerpo a la que afectaban o de su grado de avance, y se administraban tratamientos en función de esos factores, la medicina personalizada promete la posibilidad de contar con un tratamiento preciso para cada individuo, en función de su perfil genético y de las características del tumor que lo aqueja. Es cada vez más común que las personas que padecen melanoma, ciertos tipos de leucemia o de cánceres de seno, pulmón, colon y recto sean sometidas a pruebas para determinar si son susceptibles a terapias dirigidas. El trabajo para identificar los cambios genéticos que ocasionan que el cáncer se desarrolle avanza cada vez más, y la medicina personalizada podría ser un día el estándar del tratamiento del cáncer.^{35 36 37}



EL FUTURO DE LA INNOVACIÓN

En 70 años se han hecho grandes progresos en la comprensión y el tratamiento del cáncer. No obstante, debido a la complejidad de la enfermedad, al crecimiento y envejecimiento de la población, y a la proliferación de estilos de vida que conllevan factores de riesgo para su desarrollo, el cáncer sigue siendo uno de los grandes problemas de salud pública a nivel mundial. En 2018 causó 9.5 millones de muertes y 18 millones de casos nuevos. Es la segunda causa de muerte a nivel mundial: 1 de cada 6 muertes se deben a la enfermedad. Los tipos más comunes de cáncer son el de pulmón, seno, colorrectal, próstata, cáncer de piel (no melanoma) y estómago, y los más letales son el de pulmón, colorrectal, estómago, hígado y seno.³⁸

El panorama en México es similar. En los últimos años, el cáncer se ha situado entre la segunda y la tercera causa de muerte, y representa actualmente un 12% de todas las defunciones. En 2018 se registraron 83,476 muertes y 190,667 casos nuevos, siendo más frecuentes los cánceres de próstata, colorrectal, tiroideo y uterino.³⁹

3

mil nuevos tratamientos contra el cáncer están en desarrollo actualmente.

Aunque se han realizado esfuerzos aislados, la vigilancia epidemiológica del cáncer ha sido mayormente nula en México. Esto podría cambiar gracias a la puesta en marcha, en 2016, de la Red Nacional de Registros de Cáncer, que permitirá determinar con precisión las tasas de incidencia, prevalencia, y mortalidad de los distintos tipos de cáncer en el país. Ante la información parcial y poco representativa, se hace necesario recurrir a estimaciones internacionales.^{40 41}

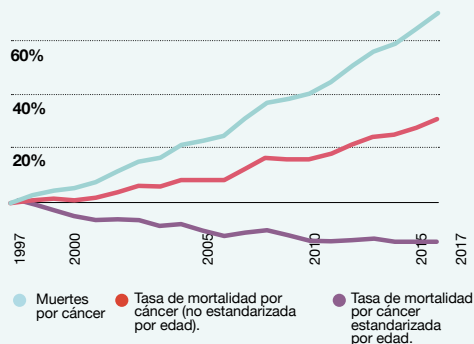
Los datos de la International Agency for Research on Cancer muestran que la mortalidad de los principales tipos de cáncer en México ha aumentado de manera constante desde 1955 (la fecha más antigua de la que dispone dicho registro), aun si ciertos tipos de cáncer, como el de pulmón y el cérvico uterino, parecen ir en descenso.

Plantarle cara al cáncer requiere la acción combinada de la innovación, la detección temprana y la prevención de factores de riesgo.

Dado que el mayor número de muertes por cáncer ocurre en las personas mayores de 50 años, es de esperarse que ese número crezca conforme la población aumenta y envejece. La tasa de mortalidad estandarizada por edad, usada para hacer comparaciones, permite observar cómo cambiarían las tasas de mortalidad del cáncer si la estructura de la edad de la población no hubiera cambiado. Esta métrica muestra un lento avance en la lucha contra la enfermedad. A nivel global, la tasa estandarizada por edad bajó de 143 muertes por cada 100,000 habitantes en 1990 a 121 por 100,000 en 2017; en México, de 101.99 muertes por cada 100,000 habitantes en 1990 a 86.29 por cada 100,000 en 2017.⁴²

Las cifras indican también que las personas enfermas de cáncer viven más tiempo gracias a los tratamientos que reciben. En Estados Unidos, las tasas de supervivencia a cinco años –es decir, la probabilidad de que una persona diagnosticada con cáncer sobreviva durante ese lapso– para todos los tipos de cáncer pasaron de 50.3% de 1970-77 a 67% en 2007-2013. No todos los cánceres se comportan de la misma manera: en el caso del cáncer de próstata, la tasa pasó del 67.8% al 98.6%, y en el de mama de 74.8% a 89.7%. El de páncreas pasó de 2.5% a 8.2%, y el de hígado de 3.4% a 17.6%.

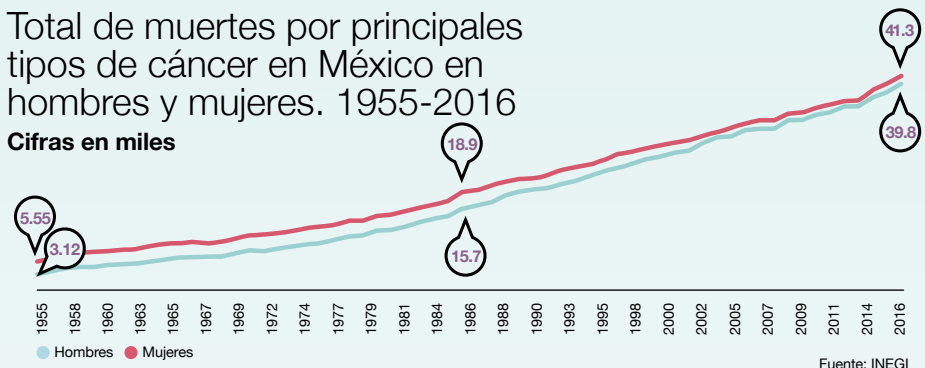
Variación en tres medidas de muertes por cáncer en México



Fuente: Our World in Data

Total de muertes por principales tipos de cáncer en México en hombres y mujeres. 1955-2016

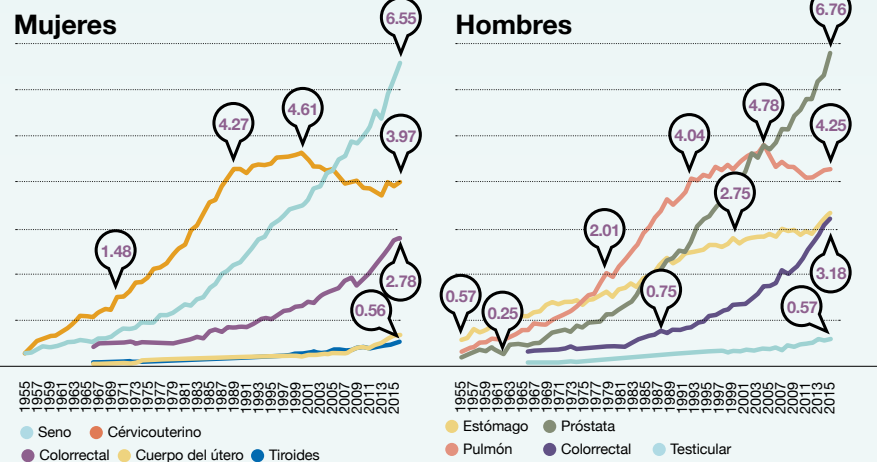
Cifras en miles



Fuente: INEGI

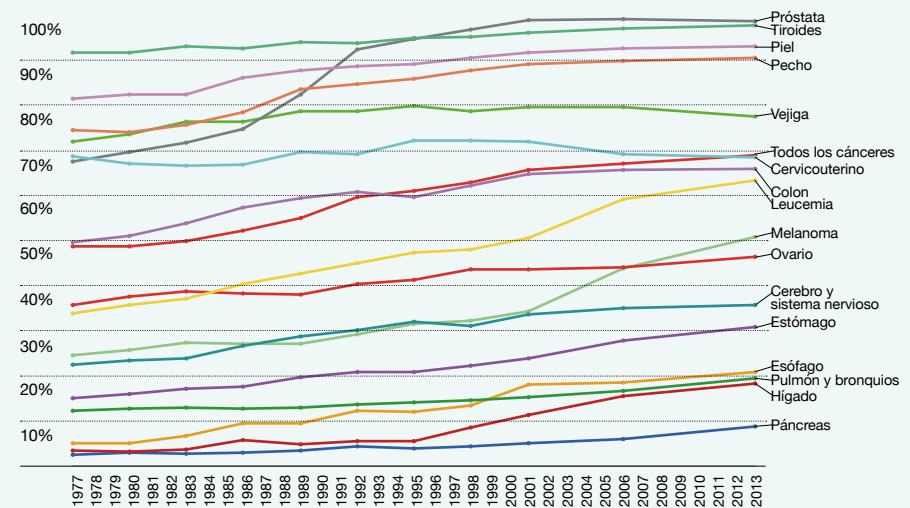
Muertes por tipo de cáncer

Cifras en miles



Fuente: International Agency for Research on Cancer

Tasas de supervivencia a 5 años en Estados Unidos



Fuente: National Cancer Institute

Un estudio de 2015 analizó datos provenientes de 67 países (México no estaba entre ellos) acerca de la supervivencia a 5 años de distintos tipos de cáncer. Sus resultados muestran que la tasa para los cánceres de colon, rectal y seno ha subido de manera sostenida en los países desarrollados –alcanzó el 60% en los años de 2005 a 2009–, mientras que el de hígado y el de pulmón siguen siendo letales –menos de 20%–. Aunque la supervivencia del cáncer de próstata ha aumentado enormemente, las tendencias varían de país en país. La supervivencia a cinco años de la leucemia linfoblástica aguda infantil, por ejemplo, es de menos de 60% en muchos países, pero llega a ser del 90% en otros como Canadá. La variedad de resultados, atribuible a las diferentes capacidades de los sistemas de salud de cada país, confirma que el estado de la lucha contra el cáncer no es el mismo en todo el mundo.⁴³

Otro estudio calculó que los avances en el tratamiento y el diagnóstico temprano del cáncer condujeron a una reducción del 16.7% en la tasa de mortalidad a 3 años de 15 distintos tipos de cáncer, entre 1997 y 2007. Solo los avances del tratamiento, incluyendo nuevos medicamentos, son responsables del 73% de la caída en la tasa de mortalidad.⁴⁴

En la actualidad, hay más 3,000 proyectos de desarrollo de tratamientos para el cáncer –entre ellos, 200 inmunoterapias–, tanto para los tipos más comunes como para formas raras de la enfermedad.

La exploración de nuevas opciones de inmunoterapia, así como de terapias combinadas para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, son el centro de las búsquedas presentes.⁴⁵

La clase de inmunoterapia más recientemente aprobada es la llamada CAR-T. En ella, las células T, un tipo de células del sistema inmunitario, son extraídas del paciente y modificadas genéticamente en laboratorio para que sean capaces de atacar al cáncer, mediante la adición de un receptor que se une a ciertas proteínas de las células cancerosas. Una vez modificadas, son de nueva cuenta introducidas al paciente.

El desarrollo de los receptores de antígenos quiméricos (CAR, en inglés) comenzó en 1993, pero fue en 2017 que la FDA autorizó tisagenlecleucel, el primer tratamiento CAR-T, indicado para la leucemia linfoblástica aguda, luego de que un estudio observara una remisión del cáncer en 52 de los 63 pacientes que participaron. En 75% de los pacientes, la leucemia no había vuelto después de 6 meses. Otros dos tratamientos CAR-T se han autorizado para el tratamiento de linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple. Se estudian más de 20 distintos receptores que pueden servir para desarrollar CAR-T aptos para el tratamiento de otros tipos de cáncer.^{46 47 48}

Las vacunas contra el virus del papiloma humano y el de la hepatitis B han ayudado a disminuir la incidencia del cáncer cérvico uterino y el de hígado (Ver capítulo Vacunas, página 14). Además de estas vacunas preventivas, en años recientes se ha buscado producir vacunas terapéuticas, diseñadas de acuerdo con las características individuales de un tumor, con el fin de estimular al sistema inmune para que lo ataque.

En Estados Unidos, sipuleucel-T fue autorizada en 2010 para el tratamiento de cáncer de próstata que ya no responde a terapia hormonal. Si bien no cura la enfermedad, se ha encontrado que esta vacuna extiende la supervivencia por varios meses. En 2017, dos pequeños estudios mostraron resultados prometedores en el tratamiento del melanoma con vacunas personalizadas. Alrededor de 96 vacunas contra el cáncer están en desarrollo en Estados Unidos.^{49 50 51 52}

También se está comenzando a investigar el potencial de la técnica conocida como CRISPR, que permite editar el ADN celular. En China y Estados Unidos se llevan a cabo estudios en los que se busca tratar a personas enfermas de cáncer con células inmunitarias que han sido modificadas para destruir células cancerosas. La técnica CRISPR también podría ser utilizada para perfeccionar los tratamientos CAR-T.⁵³

Plantarle cara al cáncer requiere una acción combinada desde varios frentes, además de la innovación farmacéutica. La detección temprana del cáncer se asocia a un mejor pronóstico, por lo cual debe ser un objetivo prioritario de sistemas de salud como el de México. También es importante poner énfasis en la prevención de los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer, como el tabaquismo, la obesidad, la vida sedentaria y el alto consumo de grasas, entre otros. El cuidado paliativo, por último, es esencial para garantizar una mejor calidad de vida para los pacientes y sus familias.

Como ha sucedido durante los últimos 70 años, el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas significará avances reales: las personas que padecen cáncer vivirán más tiempo y gozarán de una mejor calidad de vida. En un futuro no lejano, gracias a la innovación, podremos hablar de una cura para el cáncer.

Combatiendo al cáncer desde las ciudades

El cáncer es uno de los retos más grandes en materia de salud pública a nivel mundial. Los avances científicos permiten tratarlo de manera cada vez más eficaz, pero en muchos casos las probabilidades de que una persona sobreviva a esta enfermedad dependen en gran medida de su situación socioeconómica y del país en el que vive.

City Cancer Challenge (C/Can) es una fundación que busca transformar, desde las ciudades, la manera en que los actores públicos y privados diseñan e implementan soluciones para abordar la problemática del cáncer. La ciudad es el ente institucional más cercano al ciudadano y al paciente, es el espacio donde se pueden recabar los datos necesarios para definir planes costo-efectivos y de alto impacto. Por otro lado, las ciudades se pueden considerar también como laboratorios de referencia para desarrollar y probar procesos y tecnologías que pueden luego extrapolarse no sólo a nivel nacional, sino internacional.

Somos conscientes de que no hay una solución única para todas las ciudades, de ahí que hayamos desarrollado herramientas para evaluar las necesidades y prioridades de cada ciudad. Estas herramientas permiten a las ciudades recolectar más de 1,100 datos que les ayudan a evaluar la calidad, el acceso y la fuerza de trabajo en las distintas áreas involucradas en la atención del cáncer. A la vez, somos conscientes de que hay factores políticos, culturales, económicos y sociales que deben ser tomados en cuenta en las evaluaciones y en el diseño de soluciones.

Este proceso involucra a todos los actores del sistema público, privado y de la sociedad civil, que conocen el contexto único y representan a todas aquellas voces que tienen algo que decir en relación a la problemática del cáncer. Todos estos agentes locales trabajan de forma desinteresada en la identificación de los principales retos y necesidades a los que la ciudad, como un todo, debe hacer frente hoy para mejorar tanto la atención como la calidad del diagnóstico y del tratamiento de esta enfermedad. Los pacientes juegan un papel central en esta tarea, ellos nos ayudan a definir prioridades, a señalar áreas de oportunidad en el sistema de atención, a movilizar a la comunidad y crear conciencia sobre estos temas.

A partir de este diagnóstico, y con el apoyo de una red de socios a nivel global, propiciamos la puesta en marcha de soluciones innovadoras y sostenibles que pueden ser trasladadas a una escala regional, y luego nacional. De esta manera, las ciudades se convierten en agentes transformadores.



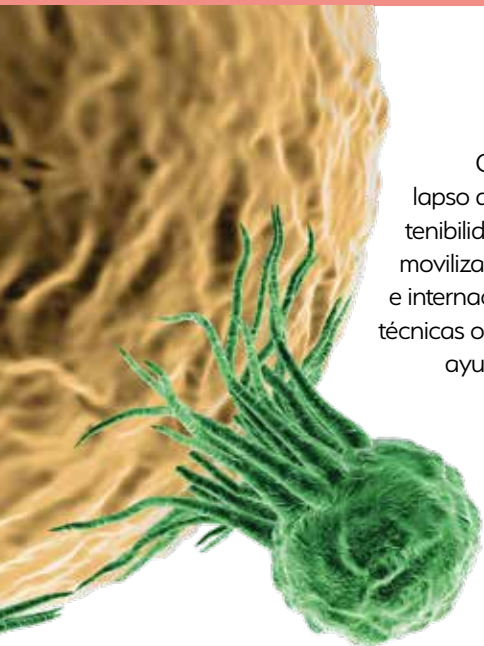
ciudades forman parte actualmente del City Cancer Challenge.

Seleccionamos a las ciudades que participan en C/Can de entre aquellas que tienen más de 1 millón de habitantes, situadas en distintas regiones geográficas, con características socioeconómicas y epidemiológicas diversas. Las ciudades seleccionadas se comprometen a adoptar un enfoque abierto, transparente, participativo y multidisciplinario en la toma de decisiones y en el monitoreo y evaluación de los resultados, adoptando una serie de indicadores de avance y reportando su progreso de manera anual. El paciente está en el centro de la evaluación y la implementación. En todo momento se busca darle apoyo y cuidados óptimos.



**ISABEL
MESTRES**

Directora global de asuntos públicos
de City Cancer Challenge.



C/Can acompaña a la ciudad en un lapso de dos a tres años, con un plan de sostenibilidad a largo plazo. Durante ese tiempo se moviliza el apoyo de socios locales, nacionales e internacionales para responder a necesidades técnicas o de capacitación. Al mismo tiempo, ayudamos a las ciudades a identificar mecanismos de financiación sostenibles para aquellas soluciones que requieran un alto grado de inversión. El objetivo a largo plazo es contribuir a la reducción de las muertes prematuras causadas por el cáncer por medio de, entre otras acciones, el mejoramiento de la infraestructura de salud, de los servicios de atención al cáncer y de la capacitación de profesionales.

Aunque la problemática de cada ciudad es única, hemos visto que las diferentes ciudades han identificado desafíos y necesidades comunes. Entre ellos, aumentar la capacidad y la calidad del diagnóstico anatomopatológico; crear plataformas tecnológicas que permitan integrar los sistemas y subsistemas de información oncológica; mejorar el acceso al cuidado, evitando retrasos y aumentando la adherencia al tratamiento; fortalecer la implementación de cuidados paliativos; fijar directrices y protocolos apropiados; y, por supuesto, asegurar que exista un número suficiente de profesionales calificados en todas las disciplinas relacionadas con el tratamiento del cáncer.

En general, las ciudades identifican la necesidad de diseñar planes de desarrollo y programas de garantía de la calidad en varios servicios de atención oncológica como la radioterapia, la anatomía patológica, la medicina nuclear, la cirugía y la medicina oncológica, entre otros. En todas las ciudades en las que hemos trabajado una necesidad urgente ha sido el establecimiento de equipos multidisciplinarios para la atención integral del paciente oncológico, al menos para los cánceres más comunes y más curables, acompañados de guías para el manejo del cáncer invasor adaptadas a las posibilidades y recursos de la ciudad.

En septiembre de 2019, la ciudad de León, Guanajuato, fue seleccionada para formar parte de C/Can. La alta tasa de mortalidad, tanto a nivel nacional en México como en el estado de Guanajuato, ha llevado a las autoridades a implementar ciertas medidas, como la realización de estudios orientados a avanzar en la detección oportuna del cáncer de mama, así como la creación de un Plan Nacional para el Control del Cáncer.

En León se ha avanzado de forma considerable para crear asociaciones público-privadas que impulsen los esfuerzos para mejorar el cuidado del cáncer. El propósito es seguir explorando este tipo de asociaciones para lograr que el tratamiento sea más asequible para toda la población, así como replicar el modelo en otras ciudades del país.

Ya hemos tenido éxito en otras ciudades de Latinoamérica. En Asunción, Paraguay, conseguimos posicionar el cáncer como prioridad política nacional a través de la aprobación de la primera ley de cáncer. En Cali, Colombia, mediante la coordinación de los esfuerzos de la Secretaría de Salud a nivel departamental y municipal, se ha reforzado la calidad de la atención oncológica e incrementado la inversión en esta área en el Hospital Universitario del Valle.

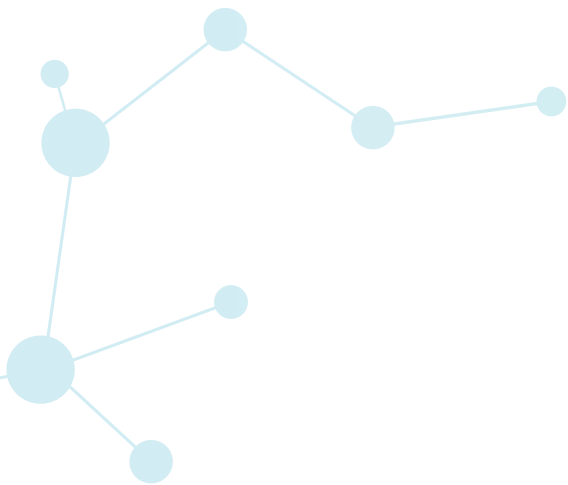
Además, con el apoyo de nuestros socios internacionales, como la Asociación Americana de Oncología Clínica ASCO, Asociación Americana para la Patología Clínica ASCP, la Organización de enfermeras oncológicas (ONS) Organismo Internacional para la Energía Atómica (OIEA) entre muchos otros, en ambas ciudades hemos avanzado en la estandarización de la calidad de los laboratorios de patología a través del desarrollo de manuales de operaciones y control de calidad; en la operación de equipos multidisciplinarios para incrementar y armonizar la calidad de los servicios oncológicos; en la elaboración de un plan de capacitación del personal de salud en las diferentes disciplinas.

México y el resto de estados miembros de la Organización de las Naciones Unidas se comprometieron a reducir la mortalidad prematura de enfermedades no transmisibles, incluido el cáncer, en 25% para el 2025 y en 30% para el 2030. Estas fechas están a la vuelta de la esquina: hay que actuar ya para fortalecer los sistemas de salud para poder ofrecer servicios oncológicos de calidad.

Esto no se conseguirá únicamente con voluntad política, ni a través de la investigación científica y de la introducción de nuevas tecnologías. El problema del cáncer es demasiado complejo como para pensar que la solución puede estar en manos de un solo sector, sea el gobierno, la iniciativa privada o la sociedad civil. Por ello, la colaboración multisectorial no es solo una opción más: debe ser el camino. Las alianzas público-privadas representan una oportunidad para avanzar hacia una mejor atención del cáncer. En las ciudades que forman parte de C/Can, estamos mostrando que este camino da resultados.

Referencias

- 1 Sudhakar Akulapalli. History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *Journal of Cancer Science & Therapy*. Publicado el 2 de julio de 2010. Consultado el 26 de noviembre de 2019. <https://www.omicsonline.org/history-of-cancer-ancient-and-modern-treatment-methods-1948-5956.100000e2.php?aid=27>Top of FormBottom of Form
- 2 Martha Eugenia Rodríguez. El Dr. Conrado Zuckermann y la Campaña contra el Cáncer en México, 1933-1946. *Revista Conamed*. Vol. 22 Suplemento, 2017, pp 36-38. <https://www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2017/cons171j.pdf>
- 3 Rose J. Papac. Origins of Cancer Therapy. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 74 (2001), p.p. 391-398. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2588755/pdf/yjbm00015-0028.pdf>
- 4 Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Research*. November 1 2008 (68) (21) 8643-8653. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/68/21/8643.long#sec-3>
- 5 Colvin M. Alkylating Agents. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6ª edición. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12772/>
- 6 Emadi, A., Jones, R. & Brodsky, R. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol* 6, 638-647 (2009). <https://www.nature.com/articles/nrclinonc.2009.146#citeas>
- 7 Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol*. 2018 Nov 13;9:1300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243123/>
- 8 Sydney Farber et al, Temporary Remissions in Acute Leukemia in Children Produced by Folic Acid Antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin). *New England Journal of Medicine*. 1948; 238:787-793. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM194806032382301>
- 9 Visentin M, Zhao R, Goldman ID. The anti-folates. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012 Jun;26(3):629-48, ix. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC377421/>
- 10 E. Frei III. The National Cancer Chemotherapy Program. *Science*. 13 agosto 1982 : 600-606. <https://science.sciencemag.org/content/217/4560/600.long>
- 11 NCI-Developmental Therapeutics Program. Approved Cancer Treatment Drugs Developed with DTP Involvement. Actualizada el 26 de agosto de 2016. Consultado el 26 de noviembre de 2019. https://dtp.cancer.gov/discovery_development/approved_drugs.htm
- 12 Conrado Zuckermann. México contra el cáncer. *Salud Pública de México*. Época V, Vol. 11, Núm. 2, 1960. <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/4413/4294>
- 13 Jean Bernard. Nuevos aspectos de la Cancerología. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología*. Número 5, junio de 1957. <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1240882810.pdf>
- 14 Hall, T. C. Chemotherapy of Cancer. *New England Journal of Medicine*. 266(3), 1962, 129-134. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM196201182660306>
- 15 Crawford S. Is it time for a new paradigm for systemic cancer treatment? Lessons from a century of cancer chemotherapy. *Front Pharmacology*. 2013 Jun 25;4:68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691519/>
- 16 Vincent T. DeVita Jr. and Edward Chu. A History of Cancer Chemotherapy. *Cancer Research*. November 1 2008 (68) (21) 8643-8653. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/68/21/8643.long#sec-3>
- 17 Devita, VT, et al. *Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease*. *Ann Intern Med*. 1970;73:881-895. <https://annals.org/aim/article-abstract/684972>
- 18 Kampan NC, Madondo MT, McNally OM, Quinn M, Plebanski M. Paclitaxel and Its Evolving Role in the Management of Ovarian Cancer. *Biomed Research International*. 2015;2015:413076. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4475536/>
- 19 Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, et al. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: Cohort study. *BMJ*. 2005;330:217-23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15649903>
- 20 Valagussa P. (2009) History of Adjuvant Therapy. In: Castiglione M, Piccart M. (eds) *Adjuvant Therapy for Breast Cancer. Cancer Treatment and Research*, vol 151. Springer, Boston, MA. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-0-387-75115-3_1#citeas
- 21 Lawrence H. Einhorn. Testicular Cancer as a Model for a Curable Neoplasm: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Research*. September 1 1981 (41) (9 Part 1) 3275-3280; https://cancerres.aacrjournals.org/content/41/9_Part_1/
- 22 Pray, L. Gleevec: the Breakthrough in Cancer Treatment. *Nature Education*. 2009. 1(1):37. <https://www.nature.com/scitable/topicpage/gleevec-the-breakthrough-in-cancer-treatment-565/>
- 23 Iqbal N, Iqbal N. Imatinib: a breakthrough of targeted therapy in cancer. *Chemother Res Pract*. 2014;2014:357027. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4055302/>
- 24 Venice Wing Tung Ho et al. Cancer Management by Tyrosine Kinase Inhibitors: Efficacy, Limitation, and Future Strategies. Intech Open. Publicado el 21 de enero de 2019. Consultado el 1 de diciembre de 2019. <https://www.intechopen.com/books/tyrosine-kinases-as-druggable-targets-in-cancer/cancer-management-by-tyrosine-kinase-inhibitors-efficacy-limitation-and-future-strategies>
- 25 Cesare Gridelli et al. Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment: Current Status and Future Development. *The Oncologist*. Julio 2007 vol. 12 no. 7 840-849. <https://theoncologist.alphamedpress.org/content/12/7/840.full>
- 26 Instituto Nacional del Cáncer. Combinación de dabrafenib y trametinib aprobada para melanoma y cáncer de tiroides. 23 de julio de 2018. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2018/fda-dabrafenib-trametinib-melanoma-tiroides>
- 27 Mayo Clinic. Cáncer de mama positivo para HER2. ¿Qué es? Creado el 24 de enero de 2019. Consultado el 1 de diciembre de 2019. <https://www.mayoclinic.org/es-es/breast-cancer/expert-answers/faq-20058066>
- 28 Erin Biba. Perseverance: The Inside Story of a Breast Cancer Breakthrough, 30 Years in the Making. Consultado el 1 de diciembre de 2019. <https://www.gene.com/stories/her2/>



- 29** Dennis J. Slamon et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344:783-792. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM200103153441101?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov
- 30** Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, Hortobagyi GN, Giordano SH. Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):92-98. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2799236/>
- 31** Joo WD, Visintin I, Mor G. Targeted cancer therapy--are the days of systemic chemotherapy numbered?. *Maturitas*. 2013;76(4):308-314. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610026/>
- 32** American Cancer Society. Monoclonal antibodies to treat cancer. Revisado el 8 de agosto de 2016. Consultado el 6 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/monoclonal-antibodies.html>
- 33** Cancer Research Institute. Immunomodulators: Checkpoint Inhibitors, Cytokines, Agonists, and Adjuvants. Actualizado en agosto de 2019. Consultado el 7 de diciembre de 2019. <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/treatment-types/immunomodulators>
- 34** Sumanta K. Pal et al. Clinical Cancer Advances 2019: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 37:10, 834-849. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.02037#>
- 35** Song Q, Merajver SD, Li JZ. Cancer classification in the genomic era: five contemporary problems. *Human Genomics*. 2015;9:27. Published 2015 Oct 19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4612488/>
- 36** Gil, Justyna et al. Personalized medicine in oncology. New perspectives in management of gliomas. *Contemporary oncology (Poznan, Poland)* vol. 22,1A (2018): 1-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5885079/>
- 37** National Cancer Institute. Precision Medicine in Cancer Treatment. Actualizado el 3 de octubre de 2017. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/precision-medicine>
- 38** World Health Organization. Cancer. Actualizado el 12 de septiembre de 2018. Consultado el 4 de diciembre de 2019. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- 39** International Agency for Research on Cancer. México Fact Sheet. Consultado el 4 de diciembre de 2019. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
- 40** AMIIF. Datos para enfrentar al cáncer: Entrevista con la doctora Alejandra Palafox, coordinadora general de la Red Nacional de Registros de Cáncer. *Tamiz Cuatrimestral*. Noviembre 2019-enero 2020. <http://amiif.org/wp-content/uploads/2019/11/TC-Tablet-computadora-interactivo.pdf>
- 41** Reynoso-Noverón, Nancy, & Mohar, Alejandro. (2014). El cáncer en México: propuestas para su control. *Salud Pública de México*, 56(5), 418-420. Recuperado en 06 de diciembre de 2019, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000500002&lng=es&tlng=es.
- 42** Our World in Data. Cancer. Consultado el 6 de diciembre de 2019. <https://ourworldindata.org/cancer>
- 43** Claudia Allemandi et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. Volume 385, Issue 9972, 14-20 March 2015, Pages 977-1010. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614620389>
- 44** Seabury, S. A., Goldman, D. P., Gupta, C. N., Khan, Z. M., Chandra, A., Philipson, T. J., & Lakdawalla, D. N. (2016). Quantifying Gains in the War on Cancer Due to Improved Treatment and Earlier Detection. *Forum for Health Economics and Policy*, 19(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31419891>
- 45** IPFMA. Enhancing Access to Cancer Care. Consultado el 6 de diciembre de 2019. https://www.ipfma.org/wp-content/uploads/2016/01/Enhancing_Access_to_CancerCare-Brochure-vf.pdf
- 46** Cancer Research Institute. How Cellular Immunotherapies are Changing the Outlook for Cancer Patients. Actualizado en septiembre de 2019. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancerresearch.org/immunotherapy/treatment-types/adoptive-cell-therapy#cart>
- 47** Rosenbaum, L. (2017). *Tragedy, Perseverance, and Chance — The Story of CAR-T Therapy*. *New England Journal of Medicine*, 377(14), 1313-1315. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM1711886>
- 48** American Society of Clinical Oncology. Inmunoterapia de células T con CAR: el Avance del año 2018. Creado el 20 de febrero de 2018. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.net/es/blog/2018-02/inmunoterapia-de-c%C3%A9lulas-t-con-car-el-avance-del-a%C3%B1o-2018>
- 49** American Cancer Society. Cancer vaccines. Última revisión el 8 de agosto de 2016. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/cancer-vaccines.html>
- 50** Heidi Ledford. Personalized cancer vaccines show glimmers of success. *Nature*. 5 de julio de 2017. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.nature.com/news/personalized-cancer-vaccines-show-glimmers-of-success-1.22249>
- 51** PhRMA. Cancer Medicines: Value in Context. Mayo de 2019. Consultado el 8 de diciembre de 2019. https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/PhRMA_Cancer_Chart_Pack_2019_FINAL_06_03_2019.pdf
- 52** Falzone L, et al. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1300. 2018 Nov 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6243123/>
- 53** Rob Stein. First U.S. Patients Treated With CRISPR As Human Gene-Editing Trials Get Underway. En: Shots. Health News from NPR. 16 de abril de 2019. Consultado el 8 de diciembre de 2019. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2019/04/16/712402435/first-u-s-patients-treated-with-crispr-as-gene-editing-human-trials-get-underway>