

para indicar un antineoplásico se tiene que tomar en cuenta que tipo de tumor es el que tiene el paciente, para esto existen consensos y esquemas estipulados a nivel internacional. A propósito de lo dicho, es muy importante saber la etiología tumoral como ya se mencionó, como también es de suma relevancia el conocer la sensibilidad del paciente a la quimioterapia para la elección del esquema de tratamiento con el que será tratado.

Uno de los grupos más utilizados para el tratamiento de tumores es los antimetabolitos, donde se encuentra el 5 fluoruracilo, siendo éste el más conocido. El 5 fluoruracilo cuenta como mecanismo de acción la depresión de las células mediante la inhibición de timidilato sintasa obteniendo como resultado la interferencia de la síntesis de RNA y DNA.

Con el paso del tiempo y la evolución de la tecnología, la oncología y su tratamiento ha experimentado ciertos cambios evolutivos, un ejemplo claro de ello es que en tiempos pasados se contaba con un pequeño arsenal de fármacos que actuaban frente a tumores. Afortunadamente, el arsenal de medicamentos se ha vuelto más grande y variado, teniendo así terapias blanco, las que utilizan grupos de fármacos que bloquean el crecimiento y la diseminación de tumores, siendo menos agresiva para las células normales que la quimioterapia. Además, se cuenta también con la ayuda de la inmunoterapia, la cual se basa en la función de los linfocitos T citotóxicos.

Dentro de los fármacos relativamente nuevos, se cuenta con los inhibidores de la EFGR, siendo el Cetuximab el más conocido de estos medicamentos, por otra parte, se cuentan con los inhibidores de tirosina cinasa comúnmente utilizados para cáncer de riñón, recto y colon.

Existen varios tipos de quimioterapia con diversas funciones cada uno, primeramente, se tiene a la quimioterapia de inducción, ésta tiene como función mejorar la calidad de un paciente que tiene un cáncer totalmente avanzado, por otra parte, se cuenta con la quimioterapia neoadyuvante la cual es utilizada para reducir el tamaño de los tumores, permitiendo así su extirpación con mayor eficacia.

También, existe la quimioterapia adyuvante que es aplicada cuando se consigue el control local de un cáncer no tan avanzado. Finalmente, en un paciente que ya ha recibido terapia neoadyuvante, se ha sometido a cirugía y tratado con terapia adyuvante, se determina la inducción de la quimioterapia extendida.

El intervalo de tiempo que hay entre una aplicación y otra, debe de ser adecuado, ya que es un tratamiento muy delicado, que, si es regido con un período de tiempo muy pequeño entre una y otra, se aumentan los niveles de toxicidad perjudicando así a paciente. Otro aspecto a considerar es que la dosis debe ser adecuada y personalizada a cada paciente para evitar efectos severos.

## **Biología molecular del cáncer: del laboratorio a la clínica**

**Congreso Estudiantil de Medicina de la Universidad de Sonora—Septiembre 2018**

*Ponencia: Dr. Astudillo-de la Vega Horacio*

*Redactó: Galindo-Córdova Karem*

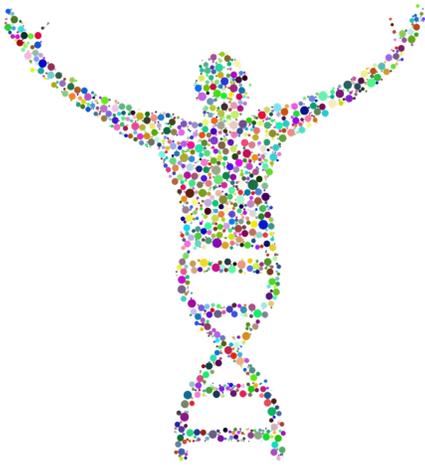
El cáncer ha evolucionado igual que a evolucionado el conocimiento de las enfermedades en el ser humano, desde los artículos publicados en donde se habla de las nuevas causas de cáncer, hoy en día el cáncer es una enfermedad compleja que tiene un enfoque genético.

Cuando hablamos de genética y de genómica hablamos del DNA, una molécula paralela, complementaria polimérica, basado en cinco bases nitrogenadas,

las cuales a su vez se combinan para formar estas estructuras helicoidales. La información genética se va traduciendo y está información como cualquier molécula es susceptible a cambios. Cuando hablamos de definiciones de genética y genómica, tenemos que entender que el cáncer tiene un involucramiento genético. Primero los conceptos básicos, el genotipo es la información contenida de nuestros genes mientras que el fenotipo es la traducción en la



forma que ofrecen estos genes. Las mutaciones pueden ser de dos tipos: somáticas o germinales. Las somáticas son aquellas que se adquieren durante la vida de un individuo, y las germinales son aquellas que se heredan de los individuos.



**Figura 1.11** Ilustración de ser humano saliendo de un segmento de hebra de ADN.

En la era de la medicina molecular, que nace antes de la medicina genómica, donde comenzábamos a entender que las enfermedades tenían un comportamiento basado en las moléculas, donde los químicos fueron los primeros que comenzaron a hacer estos desarrollos y posterior-

mente vinieron ya las integraciones de los físicos, los biólogos y los bioquímicos que dieron origen a la medicina molecular. La medicina molecular hoy tiene una trascendencia que viene haciendo un entendimiento cada vez más soberano de lo que es el cáncer, hoy diagnosticar cáncer es utilizar una plataforma genética o genómica; la diferencia entre ambos conceptos es: la genética es lo que se toca, lo que se ve, lo que se transforma. Mientras que, la genómica es la visión funcional del genoma.

En este aprendizaje hemos entendido que el cáncer desde el punto de vista genómico nos puede anticipar la predisposición a las enfermedades, nos puede anticipar el diagnóstico temprano, el pronóstico y también hoy en día basado en la medicina de precisión podemos determinar el tipo de terapia con el que se puede atender el cáncer.

Ha habido muchos esfuerzos por hacer entender que el conocimiento molecular y/o genómico llegue hacia una visión terapéutica, y esto se logró a través de un concepto de medicina personalizada. El cáncer ha evolucionado hoy en día desde lo que era una maldición humana hasta ser una alteración genética y molecular. Hoy en día lo entendemos como un proceso lleno de fenómenos biológicos que pueden actuar en

cadena o en conjunto para lograr el mantenimiento de una neoplasia. El entendimiento de estos procesos integrales, de todos los mecanismos que pueden estar modificados biológicamente en una célula tumoral, son los mismos que han direccionado el enfoque terapéutico del cáncer dando a entender que dentro de la complejidad biológica del cáncer no tenemos enfermedades, tenemos enfermos.

Un paciente puede tener una enfermedad de un tipo de cáncer de colon, pero no será el mismo cáncer de colon de otro paciente, aun cuando se encuentren en la misma etapa clínica, con la misma variante histopatológica, de la misma edad, en la misma región geográfica, la misma etnia y raza, cuando lo analizamos con la genética. Y estas diferencias entre las enfermedades que nos hablan de casos y pronósticos, hay enfermedades que tienen más fatalidad y otras con menos fatalidad, están también en el entendido, de que la predicción para decidir qué terapia se le proporcionará a un paciente se debe basar en los genes.

Este entendimiento lleva también a evaluar y a reconocer que existen alteraciones moleculares dentro del cáncer. Primero deben de cumplir el parámetro de ser funcionales, segundo de ser conductora, es decir, de llevar la transmisión de una célula sana a una célula tumoral y tercero de tener la capacidad de ser identificadas para poder definir una terapia. Esto nos lleva a un modelo de entendimiento más integrador del cáncer. La personalización tiene muchas expectativas y muchos temores, cuando tomamos la información genética de una persona estamos invadiendo su privacidad, ya que con el material genético se puede observar el patrón genético mendeliano que se puede tener para desórdenes mentales, adicciones entre otras enfermedades, que pueden ser fundamentales para decidir si una persona puede ser el líder de una empresa o si va a manejar un cohete a la luna. Esa invasión de la privacidad es uno de los temores principales de la interpretación de toda esta información genética.

Hoy hemos desarrollado una prueba que donde evaluamos 75 polimorfismos genéticos. Incluso hace predicción de intolerancia a la lactosa, la intolerancia a los carbohidratos entre otras alteraciones. El cuidado de la salud hoy se basa en un concepto de



personalización y precisión, en los próximos 5 años, no se podrá entender a la medicina si no entendemos los conceptos de personalización y precisión. Un ejemplo es la farmacogenética, en donde algunos pacientes requieren de mayores dosis para conseguir el efecto terapéutico de algún medicamento por su velocidad de procesamiento metabólico o puede ser el caso contrario en donde la dosis terapéutica llegue a ser tóxica y se le necesite administrar una menor cantidad para obtener el efecto deseado. Estas predicciones serán posibles con estas nuevas tecnologías.

La investigación traslacional es aquella información que a través de la información del clínico, la manda al laboratorio para su interpretación y análisis y de ahí regresa a la clínica en forma de una aplicación. Y esta información traslacional puede o no pasar por todos estos pasos. Los sistemas NGS son sistemas de secuenciación masiva, basados en sistemas no enzimáticos que nos permiten determinar la secuencia de millones de pares de bases por minuto, de una manera que integramos a procesos de análisis complejos. Está es una plataforma que hace esta secuenciación a un ritmo de 40-80 millones de bases por hora. La aplicación de esta tecnología es importante porque permite: el análisis de múltiples marcadores del cáncer, conocer patrones de metilación génica del cáncer, patrones de expresión del cáncer y el análisis dinámico de la enfermedad para el pronóstico de los pacientes. En México se han logrado identificar mutaciones en los genes de RS1 y RS2 que son propios de la mujer mexicana.

Todo este conocimiento se comienza a agrupar en áreas oncológicas específicas, por ejemplo, hoy tenemos que evaluar y entender alteraciones específicas como en el cáncer de mama, que no son las mismas que las del cáncer de colon, o que algunas veces se pueden presentar en cáncer del sistema nervioso. Esta complejidad en el análisis nos lleva a un entendimiento genotípico para comprender el genotipo de un tumor.

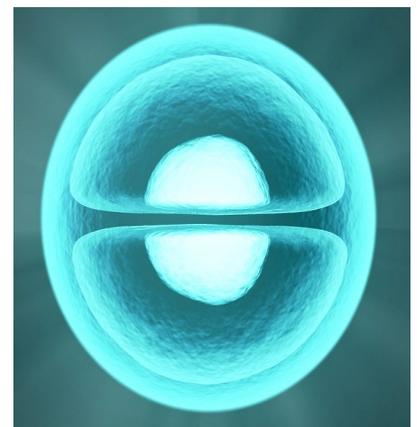
La secuenciación inicio con el proyecto genómico humano que se publicó en el año 2001, donde se ofreció el primer borrador con información parcial del genoma humano. Después de 10 años de trabajo el proceso se comenzó a volver más económico, y las secuenciaciones se volvieron más baratas. En los

próximos años, el costo que tendrá secuenciar un genoma completo podría estar cerca de los 100 dólares.

Tradicionalmente cuando se quiere analizar molecularmente una neoplasia se requiere del tejido por lo tanto se tiene que obtener una biopsia a través de un procedimiento quirúrgico o de aspiración. Hoy con la biopsia líquida, se utilizan 4 ml de sangre circulante del paciente y de ahí se modifica el DNA que está circulando desde la escama de los tumores, donde quiera que lo tenga el paciente y ese DNA proporciona un entendimiento microscopio para determinar el patrón genético de las principales mutaciones que pueden ser sensibles al tratamiento. De tal manera que en 48 horas después de obtener la sangre del paciente se tiene un perfil genético del paciente. Esta es una de las razones que ha permitido eficiente estas tecnologías.

Por eso, hoy en día el tratamiento oncológico no se basa en un esquema estándar, si no que se basa a partir del análisis multigénico, que tipo de droga o drogas se pueden utilizar en el paciente. Los tumores humanos, tiene variabilidad diferente entre cada individuo, por eso la importancia de la personalización, y esto nos lleva entender también de la existencia de una taxonomía para el cáncer. Hoy en día las publicaciones más prometedoras para el tratamiento del cáncer son aquellas basadas en estos perfiles de detección a través de los predictores moleculares. Incluso el tumor tiene la capacidad de desarrollar resistencia al tratamiento que se esté utilizando, esto a través de diferentes mutaciones, entonces es importante trabajar en la elaboración de estrategias para ir midiendo en qué momento el tumor comienza a desarrollar resistencia de manera que se cambie el tratamiento.

Hoy en día cualquiera que practique la oncología y que desee hacer un buen manejo terapéutico



**Figura 1.12** Representación de mitosis celular.



de su paciente, tendrá que utilizar la secuenciación genómica. Estas alteraciones nos permiten determinar la globalidad del cáncer, por que el cáncer genera muchas células con diferente genotipo, por lo que a veces un tratamiento se dirige a unas clonas y persiste en las otras, creando un patrón de resistencia mayor que se vuelve en una enfermedad interminable, en donde las recurrencias pueden llegar en 5, 10 o hasta 20 años después. Por esto al paciente oncológico, nunca se le puede asegurar que está libre de cáncer.

Hoy hay otros parámetros para medir lo aparición de una neoplasia antes de que se haga evidente, esto se llama “DNA circulante”. El límite de detección de la activación de un cáncer se predice de mejor manera con el uso de la biopsia, por que si el tumor lo podemos determinar en una fase subclínica, el paciente tiene mayor posibilidades de curarse que si esperamos a que se haga clínicamente evidente. Las mutaciones de cáncer en los receptores como el eje GFR o en las proteínas transductores de la señal del receptor son también blancos terapéuticos para el uso de anticuerpos monoclonales como las terapias basadas en anticuerpos monoclonales contra recepto-

res GFR. Hace 10 años en la quimioterapia teníamos tasas de respuestas del 36-39%. Cuando se empezaba a utilizar anticuerpos, como el anti-anticuerpo de factores de crecimiento vascular subió a 38% y podía llegar hasta el 47%. Cuando se empezaron a hacer los predictores moleculares, en el 2007 comenzó a incrementar. En el 2013 llegó hasta el 76%, contra un 37% inicial. En menos de 10 años casi se duplicó las tasas de estos pacientes. Hoy en día estos números están entre el 80-90% hablando de cáncer de colon.

El cáncer tiene hoy entre un 15-20% de ser heredado, en todos los tipos de cáncer que hay. Entonces hoy podemos hacer predicción. Si estableciéramos todas las posibles mutaciones hereditarias y se combatieran con cambios en los estilos de vidas y prevención o hacia la búsqueda de una diagnóstico temprano, se pudiera abatir casi el 20% de la secuencia del cáncer en nuestro país. Estamos hablando de 50,000 mil pacientes de cáncer cada año. La medicina genómica es una herramienta más, es un complemento, es un elemento más para que el clínico pueda potenciar su decisión terapéutica.

## Abordaje del paciente pediátrico con sospecha de cáncer

Congreso Estudiantil de Medicina de la Universidad de Sonora—Septiembre 2018

*Ponencia: Dr. Morales-Peralta Adrián*

*Redactó: Moreno-Castillo María Paula*



**Figura 1.12** Listón representativo del cáncer infantil. (autor: bamheartowl).

El cáncer en la edad infantil es raro, ya que solamente representa entre el 1 y 5 % de todos los casos de cáncer en general. En Estados Unidos existe la estadística en donde se dan más de 1 millón 600 mil casos en un año, y solo 15,000 se presentan en niños, es decir, solo el 1% son casos. Esto lo hace una patología de difícil diagnóstico de forma inicial.

En México una constante en incidencia de cáncer infantil se presenta de 120 a 140 casos por cada millón de habitantes, teniendo alrededor de entre 5 y 7 mil pacientes pediátricos diagnosticados nuevos cada año, y de ellos se mueren más de 2,000. Se debe esta alta mortalidad al gran retraso en el tiempo de diagnóstico, ateniéndose aproximadamente cuando el cáncer ya tiene de dos hasta cinco meses de evolución, o que la mayoría va a llegar en estado tardío.

Los cánceres más comunes de pequeños en México por estudios nacionales son: la leucemia en primer lugar, con el 50% de los casos del cáncer, seguido de los linfomas, después los tumores del SNC, y final-

