

Artículo

Abordando el Cáncer de Mama a Tiempo



Sugela Susana Blancas Zugarazo
Marco A. Fonseca Montaña
Lizbett Hidalgo Pérez

Artículo

HOPE

Abordando el Cáncer de Mama a Tiempo

Cómo citar este artículo: Blancas-Zugarazo SS, Fonseca-Montaño MA, Hidalgo-Pérez L. 2023. Abordando el Cáncer de Mama a Tiempo. Revista Ciencia y Naturaleza 01 (1051): 00-00.





Cuando pensamos en la palabra “cáncer”, siempre tenemos en mente una enfermedad que nos asusta porque puede ser tan grave como provocar la muerte. Por lo anterior, es importante destacar que la detección temprana del cáncer juega un papel relevante para evitar los tristes desenlaces. En este contexto, existe una búsqueda constante de pruebas más eficientes que permitan determinar el riesgo de padecer cáncer o bien, diagnosticar esta enfermedad en etapas tempranas, con un bajo costo y con menores repercusiones para los pacientes. Pero empecemos por el principio:

¿Qué es el cáncer?

La palabra cáncer representa a un grupo variado de distintas enfermedades que se originan por la acumulación de diversas alteraciones genéticas que conllevan a cambios morfológicos y funcionales en las células. Dichas alteraciones pueden afectar a un solo **gen** (ver cuadro de concepto) o a regiones más extensas del ADN (ácido desoxirribonucleico; molécula que contiene toda la información genética de cada individuo). Asimismo, pueden variar en su magnitud y consecuencias, desde las que no tienen ningún efecto observable hasta aquellas que tienen un impacto en la apariencia, el funcionamiento o en la salud de los individuos.



El cáncer surge cuando las células alteradas se propagan, en lugar de morir y eliminarse del organismo. De esta manera, se acumulan grupos de células dañadas que pueden alterar el funcionamiento de los tejidos sanos (Figura 1).

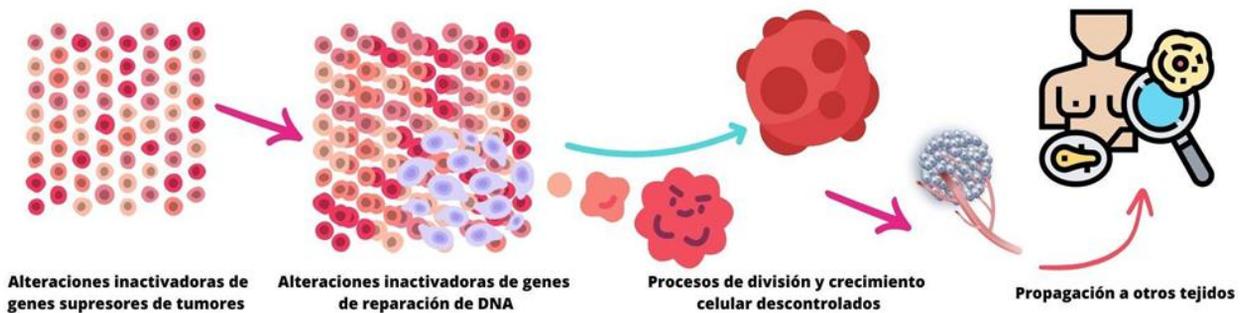


Figura 1. Proceso de carcinogénesis. El origen del cáncer es la acumulación de alteraciones genéticas en las células. Algunas alteraciones no tienen efecto, pero otras se asocian a la inactivación de genes supresores de tumores y de reparación de ADN. La inactivación de dichos genes promueve procesos de división y crecimiento celular descontrolados, formando tumores y promoviendo metástasis (ver cuadro de concepto).

Gen

Unidad física y funcional del ácido desoxirribonucleico (ADN), con información heredable de las características de los individuos, tales como el color del cabello y ojos, la estatura, etc., incluyendo la susceptibilidad para ciertas enfermedades.



El cáncer de mama

El cáncer de mama es un gran problema de salud pública en México y a nivel mundial debido a la cantidad de muertes provocadas por esta enfermedad. La supervivencia a 5 años de las personas diagnosticadas con cáncer de mama metastásico es menos del 30%.

De acuerdo con estadísticas internacionales, el número de casos nuevos a nivel mundial de cáncer de mama fueron 2.26 millones de personas (11.7% de la población) y el número de muertes reportadas fue de 684,996 personas (6.9%) en el año 2020.

Metástasis

La metástasis es la expansión de células tumorales a otros sitios del organismo y ocurre cuando las células cancerosas de un tumor se desprenden y viajan a otras partes u órganos del cuerpo. Las células cancerosas se dispersan por medio de los sistemas circulatorio y linfático. De esta manera, el cáncer se propaga del sitio del que surgió (el sitio primario) a otras partes del cuerpo distantes.

Muchas de las células cancerosas que migran son eliminadas por el organismo, pero algunas logran encontrar un sitio con las condiciones adecuadas para crecer y multiplicarse formando nuevos tumores. Las células de estos nuevos tumores presentan características moleculares similares a las células del tumor primario, así como las mismas alteraciones genéticas.

Las células cancerosas sufren diversos cambios para ser capaces de invadir otras partes del cuerpo. De inicio deben desprenderse del sitio del tumor primario, después deben adherirse a la pared externa de vasos linfáticos o sanguíneos para atravesarla, entrar al vaso y dispersarse en el cuerpo.



En México, el cáncer de mama fue la neoplasia con el mayor número de nuevos casos en el 2020 (29,929 personas). Lo que representó el 28.2% de nuevos casos de cáncer en mujeres mexicanas y 7 931 (8.8 %) muertes.



El cáncer de mama fue la neoplasia con el mayor número de casos nuevos en México, durante el año 2020.

Existen varias causas de la alta incidencia y mortalidad del cáncer de mama en los países en desarrollo, como México. Las principales causas son:

1. La falta de conciencia y de conocimiento de la enfermedad por parte de la población.
2. Los programas de detección temprana en personas que aún no presentan síntomas son inapropiados y deficientes.
3. Existen una gran proporción de pacientes con un diagnóstico tardío.
4. Existen grandes deficiencias en el sistema de atención médica.



Es importante hacer uso de las herramientas disponibles en el sistema de salud para controlar la enfermedad dentro de la población.



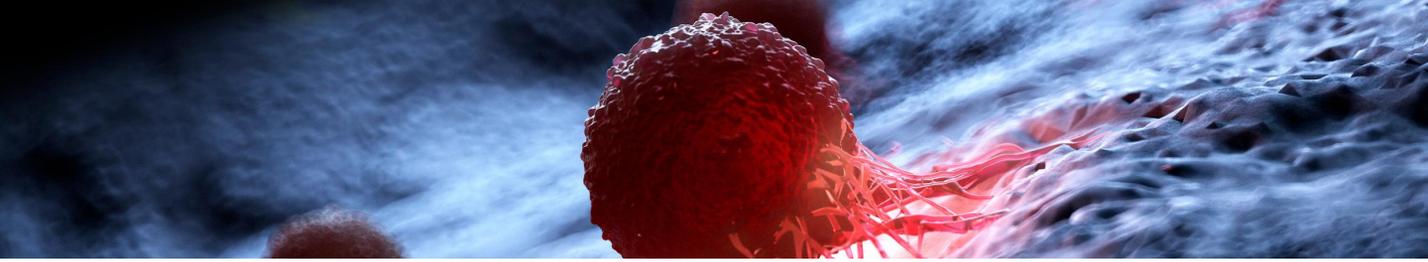


El cáncer de mama se refiere a un conjunto de más de 100 enfermedades que se caracterizan por diversos subtipos biológicos con **perfiles moleculares** (ver cuadro de concepto) y características clínico-patológicas distintas. Para clasificar el tumor de cada paciente con cáncer de mama, se toma en cuenta sus características histológicas, el perfil de expresión inmunohistoquímico y el perfil de expresión genética. Importantemente, los diferentes subtipos moleculares están relacionados con la gravedad del cáncer y con su desenlace clínico.



Perfil molecular

El perfil molecular es la caracterización de las alteraciones genéticas que presenta un individuo en su material genético (ADN). Para determinar el perfil molecular, se emplean pruebas que analizan el ADN, el ARN o las proteínas presentes en una muestra de tejido tumoral, de sangre u otro líquido corporal. La meta de esas pruebas es determinar si las muestras tienen alteraciones que se asocian a la presencia de una determinada enfermedad, así como alteraciones que aumentan el riesgo de un individuo de desarrollar en el futuro una enfermedad.



El diagnóstico de cáncer de mama

Como parte de las estrategias de detección temprana del cáncer de mama se encuentra la auto exploración. Esta herramienta es muy importante para una detección oportuna de la enfermedad, pero tiene el inconveniente de ser poco sensible ya que depende de que los tumores sean lo suficientemente grandes como para ser detectados al tacto.

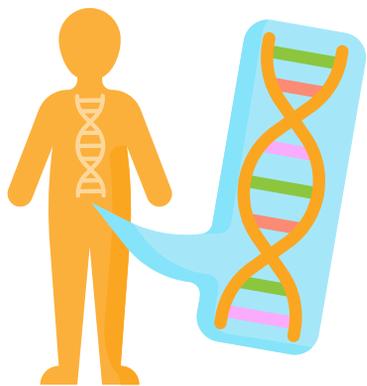
En el siguiente nivel de las estrategias para el diagnóstico de cáncer de mama, se encuentran las pruebas de imagen que ayudan a ver el tamaño y la ubicación de la masa tumoral. Como parte de éstas tenemos al ultrasonido mamario, la mastografía y la tomografía por emisión de positrones (PET). Esas pruebas ayudan a visualizar masas anormales dentro del tejido mamario, pero no permiten caracterizar molecularmente al tumor.

El paso final para alcanzar o descartar un diagnóstico de cáncer de mama es la obtención y el análisis de una biopsia del tejido mamario. Una biopsia es tomar una muestra de células, de tejido, o de fluido corporal, que será analizada para la búsqueda de marcadores de interés, por ejemplo, **marcadores moleculares** de cáncer (ver cuadro de concepto). En el cáncer de mama se desarrollan tumores sólidos y el estándar de oro para el diagnóstico de éstos es la toma y análisis de biopsias del tejido.





Los métodos de diagnóstico histopatológicos convencionales se acompañan de pruebas moleculares para clasificar los diferentes subtipos moleculares de cáncer de mama de manera más precisa. En la lucha contra el cáncer, las pruebas moleculares son herramientas útiles para la detección temprana de la enfermedad en personas asintomáticas, también para el diagnóstico y para llevar un seguimiento adecuado de los pacientes. Por lo que se han desarrollado diversas pruebas clínicas que ayudan a monitorear, a estimar el riesgo de metástasis, a evaluar la recurrencia tumoral, a determinar la posible respuesta a la terapia, y a establecer las mejores decisiones clínicas para los diferentes tipos de cáncer.



Las pruebas moleculares son herramientas útiles para la detección temprana de la enfermedad en personas asintomáticas.

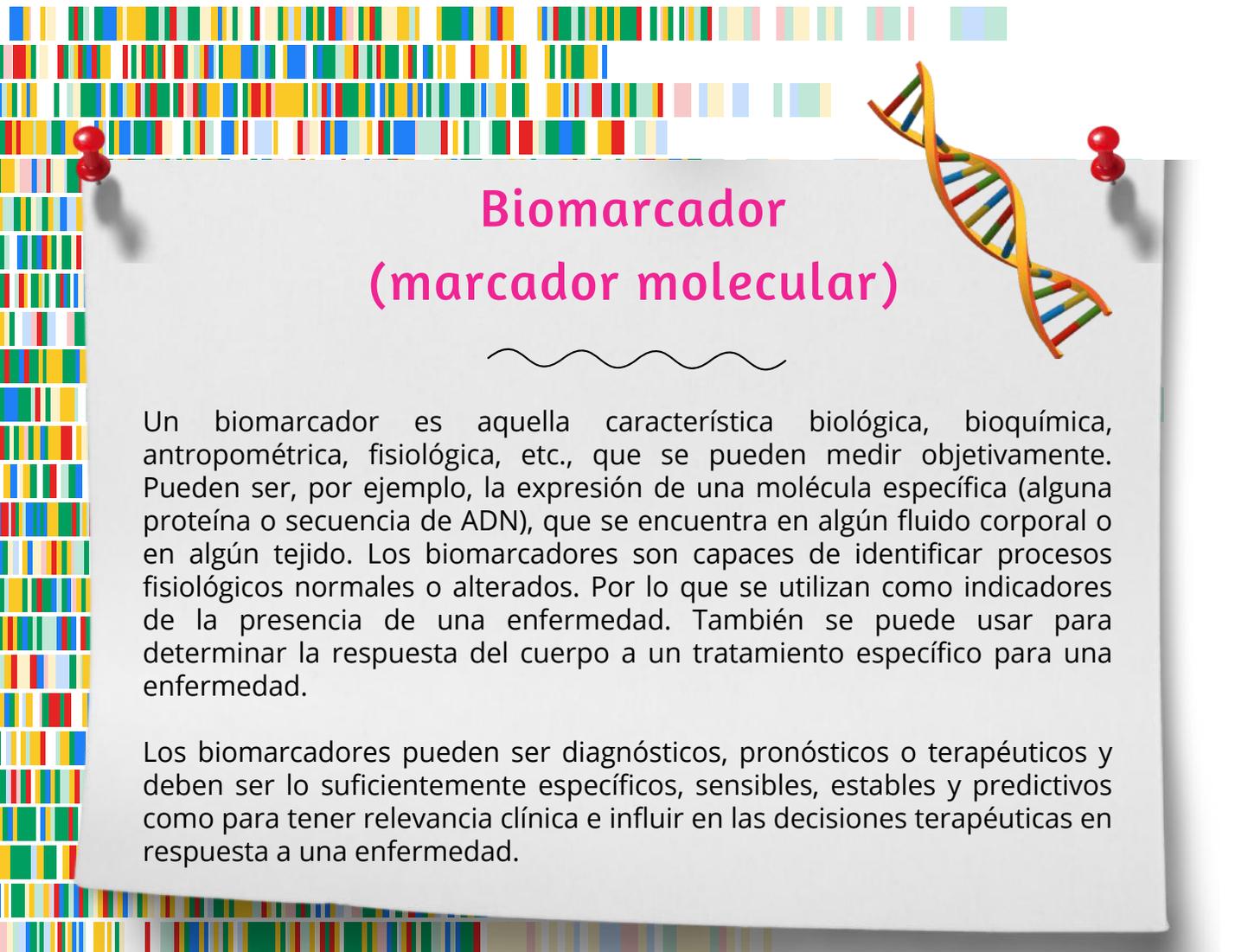


El diagnóstico molecular ha tenido un gran impacto en el manejo del cáncer de mama. Con este tipo de pruebas se han logrado identificar grupos de genes que funcionan como biomarcadores que permiten obtener diagnósticos más certeros.

Sin embargo, el diagnóstico basado en biopsias de tejido tumoral tiene muchas complicaciones que incluyen: el tiempo prolongado para obtener los resultados, el alto costo los análisis, problemas en la reproducibilidad de los resultados, la baja accesibilidad de los pacientes a las pruebas, y lo altamente invasivo del procedimiento quirúrgico que se requiere para obtener la biopsia. Todo lo anterior contribuye a obtener una gran cantidad de diagnósticos tardíos dentro de la población.



Además, existen otros inconvenientes asociados a las características naturales de las biopsias de tejido tumoral. Las biopsias de tejidos son muestras de tamaño reducido que no reflejan las características celulares del tumor completo, lo que es esencial para determinar el tratamiento a seguir. Asimismo, el monitoreo de los cambios en el perfil molecular del tumor en respuesta al tratamiento requiere de un muestreo repetitivo, algo que es prácticamente imposible de realizar en el caso de las biopsias de tejido.



Biomarcador (marcador molecular)

Un biomarcador es aquella característica biológica, bioquímica, antropométrica, fisiológica, etc., que se pueden medir objetivamente. Pueden ser, por ejemplo, la expresión de una molécula específica (alguna proteína o secuencia de ADN), que se encuentra en algún fluido corporal o en algún tejido. Los biomarcadores son capaces de identificar procesos fisiológicos normales o alterados. Por lo que se utilizan como indicadores de la presencia de una enfermedad. También se puede usar para determinar la respuesta del cuerpo a un tratamiento específico para una enfermedad.

Los biomarcadores pueden ser diagnósticos, pronósticos o terapéuticos y deben ser lo suficientemente específicos, sensibles, estables y predictivos como para tener relevancia clínica e influir en las decisiones terapéuticas en respuesta a una enfermedad.



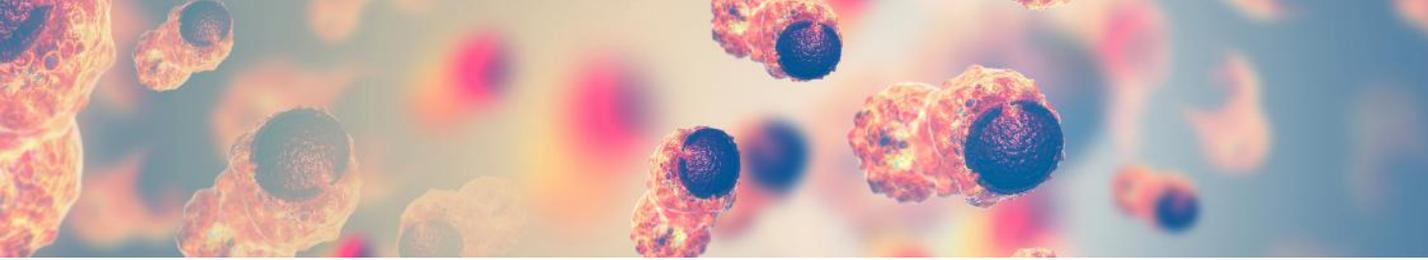
Por todas las complicaciones que existen en el diagnóstico del cáncer de mama, es muy importante desarrollar otros métodos diagnósticos que sean menos agresivos a las pacientes y que sean de bajo costo. Estas nuevas pruebas diagnósticas deben tener la capacidad de detectar tumores tempranos, idealmente cuando las pacientes aún no presentan síntomas, además de poder monitorear a las pacientes durante todo el tiempo que se requiera con muestreos frecuentes.

Se ha explorado el uso de otros tipos de muestreo menos invasivos y de bajo costo. Recientemente, se ha analizado el potencial uso de biopsias líquidas, para identificar biomarcadores de cáncer y desarrollar pruebas clínicas. Las pruebas diagnósticas basadas en la aplicación de este tipo de biopsias ofrecen la posibilidad de una detección temprana, de obtener diagnósticos más precisos, de tener la capacidad de predecir y determinar los resultados a las diferentes terapias existentes contra el cáncer. Todo eso favorece a tratamientos personalizados que forman parte de lo que conocemos como medicina de precisión.

Biopsias líquidas

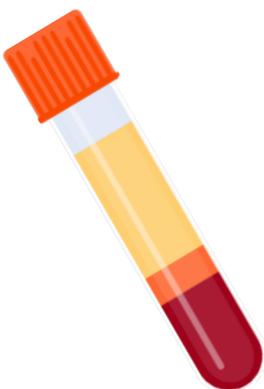
El término de biopsias líquidas hace referencia al empleo de biolíquidos para tomar biopsias de los pacientes y realizar pruebas de diagnóstico de alguna enfermedad. Los biolíquidos son todos los fluidos corporales que incluyen la sangre, la orina, el líquido cefalorraquídeo, el líquido amniótico, la leche y la saliva.

El uso de métodos diagnósticos usando biopsias líquidas ha revolucionado drásticamente el campo de la oncología clínica. Este tipo de pruebas ofrecen una mayor facilidad para tomar las muestras de los pacientes. Por lo que se puede realizar un seguimiento continuo de las pacientes por la toma repetida de las biopsias. Promoviendo el diseño de terapias personalizadas.



Los componentes de las biopsias líquidas incluyen tanto células como moléculas de libre circulación dentro de los fluidos corporales. En las biopsias líquidas encontramos células tumorales circulantes, ARN (ácido ribonucleico) libre circulante, ADN libre circulante, plaquetas tumorales educadas (plaquetas que incorporan moléculas asociadas al tumor y que pueden sustentar el crecimiento del tumor original o ayudar a establecer sitios de metástasis), vesículas extracelulares liberadas de las células, proteínas y metabolitos secretados por células tumorales (Figura 2). El uso de células tumorales circulantes y del ADN libre circulante en pruebas para el diagnóstico de cáncer ya se ha aprobado en algunos países como los Estados Unidos. Las pruebas aprobadas permiten la identificación de algunos biomarcadores cancerígenos de uso clínico. Desafortunadamente, no existe ninguna prueba diagnóstica de cáncer de mama que use biopsias líquidas aprobada.

Actualmente, hay una búsqueda constante para desarrollar métodos de diagnóstico de cáncer de mama que se basen en el uso de biopsias líquidas. Principalmente, se explora el uso del suero o plasma de la sangre para analizar alguno de los componentes de este tipo de biopsias, así como las células tumorales circulantes, el ADN libre circulante y vesículas extracelulares.



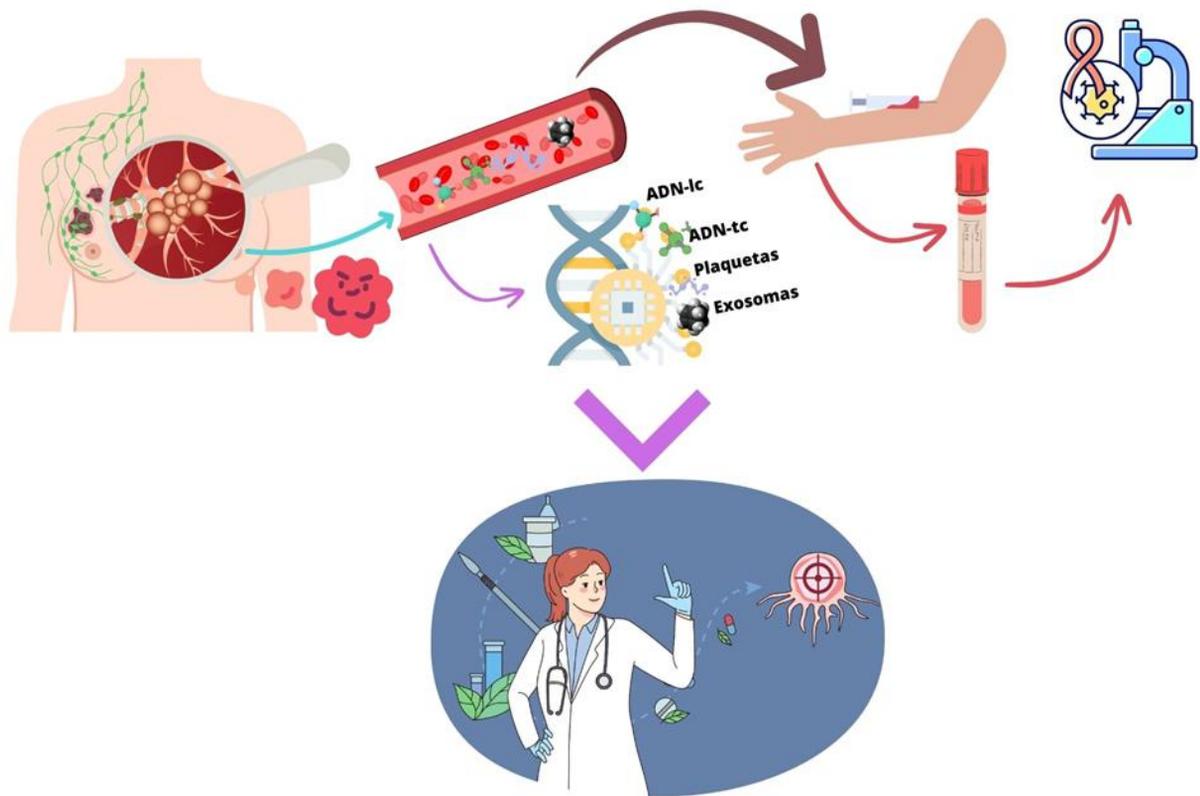


Figura 2. Los componentes de las biopsias líquidas incluyen el ADN libre circulante (ADN-ic), el ADN de células tumorales (ADN-tc), plaquetas y exosomas (microvesículas extracelulares). Cuando se toma de lo pacientes una biopsia líquida, como una muestra de sangre, la biopsia se puede analizar buscando biomarcadores específicos de una enfermedad.

Biopsias líquidas y exosomas

Los exosomas son un tipo de vesículas extracelulares muy pequeñas y contienen los constituyentes moleculares que hay dentro de las células completas. Los exosomas son constantemente liberados de la mayoría de las células del cuerpo incluyendo las células cancerosas, y se encuentran circulando en numerosos fluidos corporales. Los exosomas encierran un amplio rango de moléculas, incluyendo proteínas, ácidos nucleicos (ADN y ARN), entre otras.



Se ha observado que las células tumorales secretan aproximadamente 10 veces más exosomas que las células normales. Lo que ayuda para poder aislar y analizar a los exosomas para desarrollar métodos de diagnóstico. Los exosomas liberados por las células tumorales proveen un ambiente protector a las moléculas que llevan dentro. Esta característica hace de los exosomas excelentes candidatos para su uso en el desarrollo de pruebas moleculares que ayuden a identificar a personas que tienen tumores pero que no tienen síntomas, además del monitoreo de la progresión del cáncer de los pacientes, y de la evaluación del futuro clínico de éstos.

Las células tumorales secretan aproximadamente 10 veces más exosomas que las células normales.

La alta estabilidad biológica de los exosomas liberados por tumores puede incrementar sus aplicaciones clínicas reduciendo los costos del almacenamiento y del transporte. Las vesículas extracelulares presentes en las biopsias líquidas pueden ser purificadas y analizadas usando alguno de los diferentes métodos genómicos que existen para determinar el perfil molecular del tumor en una detección temprana de la enfermedad.

Especialmente en cáncer de mama, se han identificado proteínas exosomales (así como HER2, CD24, CD47, CD82) con posible uso como biomarcadores de diagnóstico. También, se ha propuesto el uso de un panel que analiza la expresión diferencial de 15 genes predictores de metástasis de cáncer de mama en hueso. Asimismo, se analiza el valor predictivo de diferentes tipos de ARN exosomal de pacientes con cáncer de mama. Considerando lo anterior, aún se necesitan más estudios para validar los métodos adecuados de purificación y análisis de los exosomas de pacientes con cáncer, para que finalmente se puedan aprobar pruebas clínicas sensibles. 🍀

Para Consulta

- American Cancer Society. <https://www.cancer.org/es.html>
- Cheng J, Wang X, Yuan X, Liu G, Chu Q. 2022. Emerging roles of exosome-derived biomarkers in cancer theranostics: messages from novel protein targets. American journal of cancer research 12(5): 2226–2248. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9185602/>
- GLOBOCAN. Global Cancer Observatory. 2023. <https://gco.iarc.fr/>
- Kashyap D, Pal D, Sharma R et al. 2022. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. BioMed research international 9605439. <https://doi.org/10.1155/2022/9605439>
- National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/espanol>
- Wu HJ, Chu PY. 2022. Current and Developing Liquid Biopsy Techniques for Breast Cancer. Cancers 14(9): 2052. <https://doi.org/10.3390/cancers14092052>
- Blancas-Zugarazo SS, Fonseca-Montaña MA, Hidalgo-Pérez L. 2023. Detectando Cáncer de mama a tiempo. Revista Ciencia y Naturaleza (1051v). <https://youtube.com/shorts/c87UY5DQAiw>

Crédito de imágenes en orden de aparición: Ave Calvar (Pexels), Thirman (Pexels), PR Image Factory, studiog, CreativeValuation, Madison Inouye (Pexels), PhonlamaiPhoto's Images, Sorapop Udomsri, deemakdaksina, sunnyrabbit, Candice Estep, sketchify, pixelshot, BNPDesignStudio, SusanneB (Getty Images Signature, GIS), Science Photo Library, Olivia Art, wowow, Sparkestroke Global, dDara, Murat Photo (GI), natrot, SBL_Cre8, Choreograph (GI), Mohammed Haneefa Nizamudeen (GI), art4stock, DAPA Images, CharacterFamily, vitanovski (GI), Tara Winstead (Pexels)



Sugela S. Blancas Zugarazo

Dra. en Ciencias Biomédicas. Investigadora por México adscrita al Instituto Nacional de Medicina Genómica, INMEGEN.

Contacto:
sblancasz@inmegen.edu.mx



Marco A. Fonseca Montaña

Dr(c). en Ciencias por la UNAM y el INMEGEN. Su proyecto es caracterización de microambientes inmunológicos tumorales e identificación de biomarcadores pronóstico en cáncer de mama.

Contacto:
mfonseca.mntn@gmail.com



Lizbett Hidalgo Pérez

Estudiante de doctorado en Ciencias Biomédicas en el Laboratorio de Genómica del cáncer del Instituto Nacional de Medicina Genómica. Enfoca su Tesis en la implementación de biopsias líquidas en cáncer de mama.

Contacto:
lizhidalgoperez@gmail.com

