

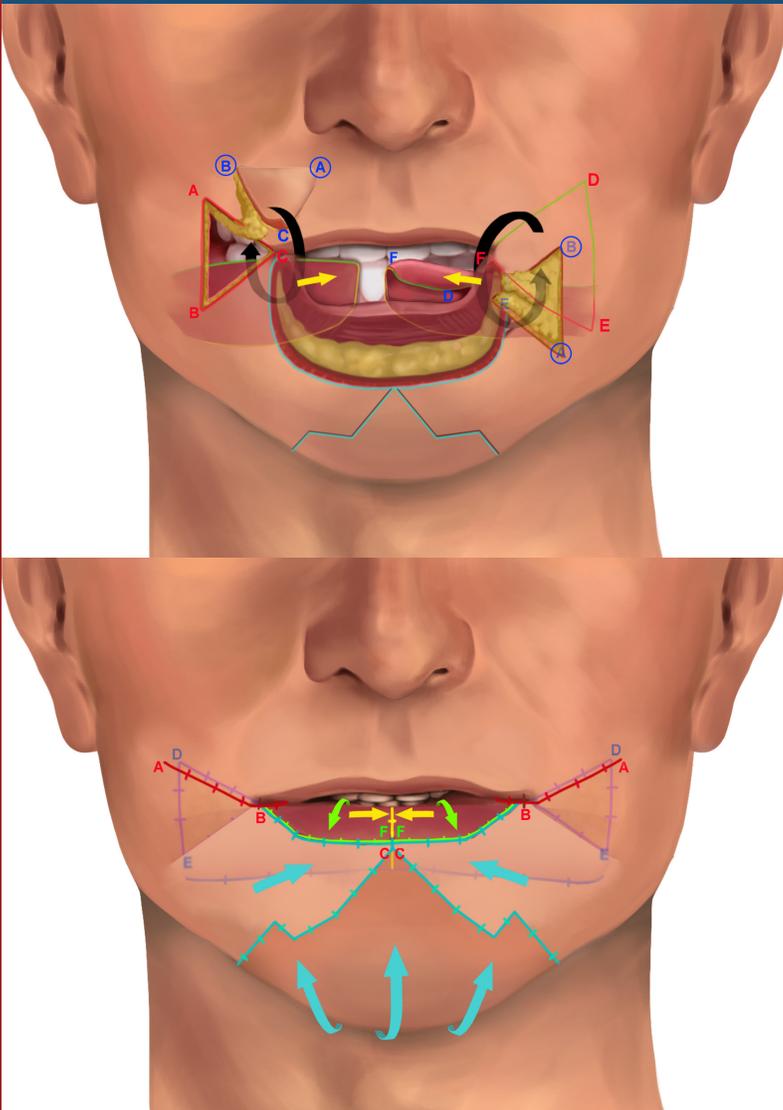
Revista Colombiana de Cancerología

ISSN 0123-9015
e-ISSN 2346-0199

Octubre - Noviembre / 2020

Núm. 4

Volumen 24



Editorial

La implementación de las vacunas basadas en neoantígenos tumorales: un desafío para la medicina de precisión en oncología
Carlos Parra-López

Original

Supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el Instituto Nacional de Cancerología.

Adriana Jiménez, José Esguerra, Laura Morales-Ramírez, Paulina Noreña, Holman Ballesteros, Martha Cotes, Garvin Gonzáles, Jorge Rugeles, Luis Hoyos, Rosalba Ospino-Peña.

Artículo de revisión

La biopsia líquida en el diagnóstico y monitoreo de pacientes oncológicos: Oportunidades y retos en Latinoamérica.

Ana Montealegre-Páez, Rafael Pacheco-Orozco, Héctor Martínez-Gregorio, Felipe Vaca-Paniagua, Javier Ardila, Federico Cayol, Javier Oliver, Cecilia Frecha, Javier López, David Carreño, Sandra Perdomo.

Artículo especial

Vacunas basadas en neoantígenos y control del cáncer: perspectivas
Raúl Murillo

Reporte de caso

Modificación de la técnica de Bernard-Burow en la reconstrucción total del labio inferior: presentación de un caso
Enrique Chaparro-Aranguren, Julio Ochoa, Jose Geles, Carlos Rondón

Hepatectomía central combinada con ligadura de la vena porta derecha en un niño con hepatoblastoma bilobar: reporte de un caso.
Luis Marcano, Miurkis Endis, Fernanda Llanos, John Chimbo, Xavier Abril, Francisco Faican, Agustín Vintimilla

Ensayo

In memoriam José Fernando Robledo
Carlos Alfonso Duarte



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

CONTENIDO

Editorial

La implementación de las vacunas basadas en neoantígenos tumorales: un desafío para la medicina de precisión en oncología.

Carlos Parra-López.

141

Original

Supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el Instituto Nacional de Cancerología.

Adriana Jiménez, José Esguerra, Laura Morales-Ramírez, Paulina Noreña, Holman Ballesteros, Martha Cotes, Garvin Gonzáles, Jorge Rugeles, Luis Hoyos, Rosalba Ospino-Peña.

144

Artículo de revisión

La biopsia líquida en el diagnóstico y monitoreo de pacientes oncológicos: Oportunidades y retos en Latinoamérica.

Ana Montealegre-Páez, Rafael Pacheco-Orozco, Héctor Martínez-Gregorio, Felipe Vaca-Paniagua, Javier Ardila, Federico Cayol, Javier Oliver, Cecilia Frecha, Javier López, David Carreño, Sandra Perdomo.

151

Artículo especial

Vacunas basadas en neoantígenos y control del cáncer: perspectivas.

Raul Murillo.

165

Reporte de caso

Modificación de la técnica de Bernard-Burow en la reconstrucción total del labio inferior: presentación de un caso.

Enrique Chaparro-Aranguren, Julio Ochoa, Jose Geles, Carlos Rondón.

176

Hepatectomía central combinada con ligadura de la vena porta derecha en un niño con hepatoblastoma bilobar: reporte de un caso.

Luis Marcano, Miurkis Endis, Fernanda Llanos, John Chimbo, Xavier Abril, Francisco Faican, Agustin Vintimilla.

182

Ensayos

In memoriam José Fernando Robledo.

Carlos Alfonso Duarte.

187

Imagen de portada

Utilizamos los triángulos de Burow de la técnica de Bernard (En este caso equiláteros) en forma de colgajo en bandera, logrando así reconstruir parte de la mucosa de la comisura labial interna, ganando con esto apertura oral, tamaño del vestíbulo y teniendo una adecuada continencia oral.

CONTENTS

Editorial

The implementation of neoantigen-based tumor vaccines: A formidable challenge for precision medicine in oncology.

Carlos Parra-López.

141

Original

Global survival and biochemical relapse-free survival in patients with prostate cancer treated with intensity modulated radiotherapy (IMRT) at the National Cancer Institute.

Adriana Jiménez, José Esguerra, Laura Morales-Ramírez, Paulina Noreña, Holman Ballesteros, Martha Cotes, Garvin González, Jorge Rugeles, Luis Hoyos, Rosalba Ospino-Peña.

144

Review article

Liquid biopsy in the diagnosis and monitoring of cancer patients: opportunities and challenges in Latin America.

Ana Montealegre-Páez, Rafael Pacheco-Orozco, Héctor Martínez-Gregorio, Felipe Vaca-Paniagua, Javier Ardila, Federico Cayol, Javier Oliver, Cecilia Frecha, Javier López, David Carreño, Sandra Perdomo.

151

Artículo especial

Neoantigen vaccines and cancer control: perspectives.

Raul Murillo.

165

Case report

Modification of the Bernard-Burow technique in total reconstruction of the lower lip: case report.

Enrique Chaparro-Aranguren, Julio Ochoa, Jose Geles, Carlos Rondón.

176

Central hepatectomy combined with ligation of the right portal vein in a child with bilobar hepatoblastoma: a case report.

Enrique Chaparro-Aranguren, Julio Ochoa, Jose Geles, Carlos Rondón, Luis Marcano, Miurkis Endis, Fernanda Llanos, John Chimbo, Xavier Abril, Francisco Faican, Agustín Vintimilla.

182

Ensayos

In memoriam José Fernando Robledo.

Carlos Alfonso Duarte.

187

Imagen de portada

Utilizamos los triángulos de Burow de la técnica de Bernard (En este caso equiláteros) en forma de colgajo en bandera, logrando así reconstruir parte de la mucosa de la comisura labial interna, ganando con esto apertura oral, tamaño del vestíbulo y teniendo una adecuada continencia oral.

COMITE EDITORIAL

Jesús Pérez-Losada

Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (IBMCC) CSIC-Universidad de Salamanca. España

Carmen García-Macías

Servicio de Patología Molecular Comparada, Centro de Investigación del Cáncer-IBMCC. Universidad de Salamanca-CSIC. España

Raul Murillo-Moreno

Director Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio. Colombia

Luis Felipe Torres

Grupo Radioterapia Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Enrique Cadena-Piñeres

Dpto Cirugía, Unidad de Otorrinolaringología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Carlos Arturo Hernández

Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C. Colombia

Ricardo Sánchez-Pedraza

Instituto de Investigación Clínica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Jovanny Zabaleta

Stanley S. Scott Cancer Center, Louisiana State University Health Sciences Center, Louisiana Cancer Research Center. USA

Stefano Vinaccia Alpi

Grupo de investigación Calidad de vida y Bienestar psicológico en contextos clínicos de la salud y ambiente psicosociales, Director del grupo Psychology and Health Sanitas, Unisanitas. Colombia

Sandra Milena Quijano-Gómez

Grupo de Inmunobiología y Biología Celular. Departamento de Microbiología, Pontificia Universidad Javeriana. Colombia

Jean Paul Vernot

Instituto de Investigación Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Colombia

Carlos Duarte

Facultad de Medicina, Posgrado Cirugía Oncológica, Universidad Militar Nueva Granada. Colombia

Ricardo Bruges

Facultad de Medicina, Posgrado Oncología, Universidad de Bosque. Colombia. Servicio de Oncología, Hospital San Ignacio. Colombia

María Mercedes Bravo

Grupo Biología del Cáncer Instituto Nacional de Cancerología. Colombia

Mario Piñeros

Cancer Surveillance Sention, International Agency for Research on Cancer. France

Mónica Molano

Medical Scientist. The Royal Women's Hospital. Australia

Luis Carvajal

UC Davis Genome Center and Department of Biochemistry and Molecular Medicine, School of Medicine, University of California, Davis. Usa

Editora en jefe

Carolina Wiesner Ceballos

*Directora General
Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Editora asistente

Julie Milena Galvis Jiménez

*Editora asistente
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca/CSIC
España*

Secretaria del Comité Editorial

María Esperanza Garzón

*Instituto Nacional de Cancerología
Colombia*

Corrección de estilo

Carlos David Contreras

Colombia

Revista Colombiana de Cancerología



Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología
Octubre - Diciembre / 2020

Publicación científica y oficial del Instituto Nacional de Cancerología

La Revista Colombiana de Cancerología es la publicación oficial del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. y se publica cada tres meses. Los conceptos que en ella aparecen son responsabilidad exclusiva de los autores. La correspondencia debe ser enviada a la avenida 1a No. 9-85, apartado aéreo 17158, Bogotá, D.C., Colombia.

Teléfono. (571) 4320160 Ext. 4905 - Home page: www.cancer.gov.co, correo electrónico: revista@cancer.gov.co.

Tarifa postal reducida No 2009-392.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. se reserva todos los derechos, incluso los de traducción en Estados Unidos, Gran Bretaña, México, Chile y todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional sobre Derechos de Autor. El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación de la misma.

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

El Instituto Nacional de Cancerología E.S.E. no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirá responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos (médicos), su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

Revista Colombiana de Cancerología se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la medicina.

Protección de datos: El Instituto Nacional de Cancerología declara cumplir lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Edición y administración

Instituto Nacional de Cancerología

Avenida 1ra No. 9-85
Apartado aéreo 17158
Bogotá, D.C., Colombia

Teléfono: (571)(571) 4320160 Ext. 4905

La Revista Colombiana de Cancerología se encuentra indexada en:



EDITORIAL

La implementación de las vacunas basadas en neoantígenos tumorales: un desafío para la medicina de precisión en oncología

The implementation of neoantigen-based tumor vaccines: A formidable challenge for precision medicine in oncology

Fecha de sometimiento: 10/07/2020, fecha de aceptación: 30/07/2020

Disponible en internet: 01/11/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.713>

En el año 2002, el grupo de Rosenberg en el Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos demostró por primera vez que los linfocitos T pueden mediar regresiones tumorales notables, incluida la curación completa de pacientes con cáncer metastásico (1). Estos resultados, logrados con la transferencia adoptiva de linfocitos T infiltrantes de tumor amplificados in vitro y luego restituidos al paciente, fue seguido de la implementación exitosa de terapias celulares con células CAR-T y el uso de anticuerpos anti-punto de control para el tratamiento de los tumores, con lo cual la Inmunoterapia junto a la Cirugía, la Quimioterapia y la Radioterapia se ha posicionado como el cuarto pilar de tratamiento del cáncer.

En los últimos cinco años, las vacunas terapéuticas contra el cáncer -importante modalidad de la Inmunoterapia- progresaron del uso de antígenos asociados a tumor, a vacunas basadas en neoantígenos tumorales. Los neoantígenos se originan en mutaciones de genes que codifican proteínas del tumor que comprenden mutaciones de un aminoácido, inserciones o deleciones que originan proteínas aberrantes producidas de forma exclusiva por el tumor y que son reconocidas como extrañas por los linfocitos T CD4+ y CD8+ del paciente (2). Los neoantígenos se producen como consecuencia de la inestabilidad genética de los tumores y se evidencian en variantes del tumor que se seleccionan durante la vigilancia que el sistema inmune ejerce sobre ellos en un proceso conocido como inmuno-edición (3). La importancia del control de los tumores por linfocitos

T que reconocen neoantígenos fue demostrada recientemente en un estudio, con sobrevivientes a 10 años, de pacientes con cáncer de páncreas (4). Los métodos de secuenciación de ácidos nucleicos de última generación y herramientas “in silico”, han dinamizado la identificación de neoantígenos en una variedad de tumores (5). Sin duda, la identificación de neoantígenos es una muestra de la medicina de precisión y la versión más refinada de las vacunas antitumorales personalizadas; ellas son “tailor-made”, hechas a la medida del tumor de cada paciente. Su evaluación en estudios clínicos ha permitido evidenciar in vivo la destrucción de los tumores por linfocitos T, que reconocen a través de su TCR moléculas MHC que unen neoantígenos no expresados por células sanas, lo cual reduce la presentación de efectos adversos en los pacientes vacunados. Luego de cinco años de evolución, existe suficiente evidencia científica de que los neoantígenos tumorales son blanco de potentes respuestas inmunes antitumorales espontáneas o inducidas terapéuticamente (6).

En este número de la Revista Colombiana de Cancerología, Murillo R., revisa en perspectiva el estatus de las vacunas basadas en neoantígenos y señala algunas virtudes de estas vacunas y dificultades que enfrentarán en su implementación. Su interesante análisis de las razones de los logros discretos de los programas de salud orientados a mejorar la supervivencia global de pacientes con cáncer, a pesar del esfuerzo económico de los sistemas de salud (7), lo llevan a sugerir que esto puede cambiar si la búsqueda

de nuevas formas de tratamiento del cáncer se centran más en el paciente que en el tumor -contrario a lo que sucede actualmente- que es algo en lo que las vacunas basadas en neoantígenos podrían resultar útiles. Dada su naturaleza de vacuna personalizada, con capacidad de control efectivo del tumor sin causar efectos adversos, el uso de estas vacunas permitiría medir en los pacientes vacunados, además de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión asociada a una buena calidad de vida. Sin embargo, para lograr impactar la supervivencia global, estas vacunas deberán tener un desempeño exitoso en una variedad de tumores altamente prevalentes que no acumulan un alto número de mutaciones. El buen desempeño de neoantígenos como vacuna en melanoma y cáncer de pulmón de célula no pequeña, hizo pensar en un comienzo que ellas tendrían un buen desempeño solo en tumores genéticamente inestables que acumulan numerosas mutaciones “tipo pasajero”, que no es el caso de un número amplio de tumores en que su malignidad deriva de mutaciones en genes “conductores” sin carga de mutación alta. Sin embargo, los promisorios resultados del uso de vacunas basadas en neoantígenos en tumores originados en mutaciones en genes conductores con baja carga de mutaciones (8) y la identificación en genes conductores de neoantígenos “públicos” con capacidad de beneficiar un número significativo de pacientes con distintos tipos de cáncer (9), amplían la cobertura de estas vacunas y son buenas noticias para su futuro.

Finalmente, Murillo señala que para que los neoantígenos utilizados como vacuna tengan impacto en la supervivencia global, se deben resolver varios temas importantes que tienen que ver con la selección del adyuvante; con su formulación, dada su naturaleza de vacuna personalizada, y con la reducción de los costos de producción. Todo lo anterior requerirá implementar prácticas de manufactura totalmente nuevas hasta ahora, centradas en formular productos únicos a gran escala siguiendo las Buenas Prácticas de Manufactura. Sin embargo, los resultados promisorios del uso como vacuna de neoantígenos tumorales formulados en células dendríticas, obvia el uso de adyuvante y convierte a estas vacunas en productos celulares 100% autólogas que pueden ser usadas en combinación con otras terapias antitumorales para mejorar su eficacia (10-12). Mientras que los neoantígenos tumorales formulados en células dendríticas, según la legislación de países como Japón, estarían dentro de las terapias celulares con riesgo mínimo para los pacientes (células autólogas

mínimamente manipuladas), en Colombia se podrían clasificar dentro de las Preparaciones Magistrales que, al producirlas bajo Buenas Prácticas de Elaboración, reduciría la complejidad de su producción.

Carlos A. Parra-López MD., PhD. 

Profesor Titular, Facultad de Medicina.

Departamento de Microbiología.

Universidad Nacional de Colombia.

Líder del Grupo Inmunología y Medicina Traslacional

Correo electrónico: caparral@unal.edu.co

Referencias

1. Dudley ME, Wunderlich JR, Robbins PF, Yang JC, Hwu P, Schwartzentruber DJ, et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes. *Science*. 2002;298(5594):850-4.
2. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 2017;547(7662):217-21.
3. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu Rev Immunol*. 2004;22:329-60.
4. Balachandran VP, Luksza M, Zhao JN, Makarov V, Moral JA, Remark R, et al. Identification of unique neoantigen qualities in long-term survivors of pancreatic cancer. *Nature*. 2017;551(7681):512-6.
5. Hundal J, Carreno BM, Petti AA, Linette GP, Griffith OL, Mardis ER, et al. pVAC-Seq: A genome-guided in silico approach to identifying tumor neoantigens. *Genome Med*. 2016;8(1):11.
6. Ward JP, Gubin MM, Schreiber RD. The Role of Neoantigens in Naturally Occurring and Therapeutically Induced Immune Responses to Cancer. *Adv Immunol*. 2016;130:25-74.
7. WHO. Pricing of cancer medicines and its impacts. Geneva. 2018.
8. Turajlic S, Litchfield K, Xu H, Rosenthal R, McGranahan N, Reading JL, et al. Insertion-and-deletion-derived tumour-specific neoantigens and the immunogenic phenotype: a pan-cancer analysis. *The lancet oncology*. 2017;18(8):1009-21.
9. Koster J, Plasterk RHA. A library of Neo Open Reading Frame peptides (NOPs) as a sustainable resource of common neoantigens in up to 50% of cancer patients. *Scientific reports*. 2019;9(1):6577.
10. Jiang T, Shi T, Zhang H, Hu J, Song Y, Wei J, et al. Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications. *Journal of hematology & oncology*. 2019;12(1):93.

11. Sahin U, Derhovanesian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Lower M, et al. Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222-6.
12. Carreno BM, Magrini V, Becker-Hapak M, Kaabinejadian S, Hundal J, Petti AA, et al. Cancer immunotherapy. A dendritic cell vaccine increases the breadth and diversity of melanoma neoantigen-specific T cells. *Science*. 2015;348(6236):803-8.

ARTÍCULO ORIGINAL

Supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica en pacientes con cáncer de próstata tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT) en el Instituto Nacional de Cancerología

Global survival and biochemical relapse-free survival in patients with prostate cancer treated with intensity modulated radiotherapy (IMRT) at the National Cancer Institute

Adriana Jiménez Cotes^a, José Alejandro Esguerra^b, Laura Morales-Ramírez^a, Paulina Noreña^a, Holman Ballesteros^a, Martha Isabel Cotes^b, Garvin Gonzáles^c, Jorge Rugeles^d, Luis Manuel Hoyos^e, Rosalba Ospino-Peña^f

Fecha de sometimiento: 16/08/2019, fecha de aceptación: 15/05/2020
Disponibile en internet: 31/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.6>

Abstract

Background: In 2018, prostate cancer ranked second in incidence worldwide. Advances in technology and the appearance of intensity-modulated radiotherapy, have made it possible to reduce doses to healthy tissue without reducing the coverage of the target volume, thus allowing lower morbidity associated with radiotherapy and the possibility of scaling the treatment dose. The aim of the study was to present the results in overall survival and biochemical relapse-free survival at the Colombian National Cancer Institute (INC) in patients diagnosed with non-metastatic prostate cancer treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT).

Material and methods: The retrospective review included 98 patients over 40 years of age with prostate cancer, without evidence of metastatic disease, treated with IMRT between 2008 and 2015 irrespective of androgenic suppression. The administered dose of radiotherapy varied according to their risk based on the D'Amico classification.

Results: The median age was 68.5 years, and of the total of 98 patients, 16 (16%) were classified as low risk, 33 (33%) as intermediate risk, and 49 (50%) as high risk. The mean dose of radiation therapy received was 75.8 Gy. Biochemical relapse-free survival at 5 years was 78.6%, and overall survival was 98%.

Conclusions: In patients with high-risk prostate cancer, IMRT is an effective and safe alternative, with an overall 5-year survival of 98%, and an adequate dosimetric profile for at-risk organs.

Keywords: Prostatic Neoplasms, Radiotherapy, Intensity-Modulated Radiation Therapy.

Resumen

Introducción: En 2018 el cáncer de próstata presentó el segundo lugar en incidencia a nivel mundial. Con el avance en la tecnología y la aparición de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), se ha logrado disminuir dosis a tejido sano sin reducir la cobertura del volumen objetivo, permitiendo menor morbilidad asociada por la radioterapia y la posibilidad de escalar la dosis del tratamiento. El objetivo del estudio fue mostrar los resultados en supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia (INC) en los paciente diagnosticados con cáncer de próstata tratados con radioterapia de intensidad modulada (IMRT).

Materiales y métodos: La revisión retrospectiva incluyó 98 pacientes, mayores de 40 años con cáncer de próstata, sin evidencia de enfermedad metastásica, tratados con IMRT entre 2008 - 2015, independiente de la supresión androgénica. La dosis administrada de radioterapia varió según su riesgo basado en la clasificación D'Amico.

^a. Programa en Oncología Radioterápica, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D. C., Colombia

^b. Grupo Área Oncología Radioterápica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^c. Grupo Área Oncología Radioterápica, Clínica General del Norte, Barranquilla, Colombia

^d. Grupo Área Oncología Radioterápica, IMAT Oncomédica, Montería, Colombia

^e. Grupo Área de Urgencias, Clínica Los Nogales, Bogotá D. C., Colombia

^f. Oncólogo radioterápico independiente, Bogotá, D. C., Colombia

Hallazgos: La mediana de edad fue de 68,5 años, dentro de los cuales 16 pacientes (16%) se catalogaron de bajo riesgo, 33 (34 %) de riesgo intermedio y 49 (50 %) de riesgo alto. La dosis media de radioterapia recibida fue de 75,8 Gy. La supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años fue del 78,6 % y la supervivencia global fue 98 %.

Conclusión: En pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, la IMRT es una alternativa efectiva y segura, con una supervivencia global a 5 años del 98% y con un adecuado perfil dosimétrico a los órganos a riesgo.

Palabras clave: Neoplasias de la próstata; Radioterapia; Radioterapia de intensidad modulada.

Introducción

Se estima que 14 millones de pacientes fueron diagnosticados con cáncer de próstata en todo el mundo durante 2012, con un aumento proyectado del 50% al 2030, es decir, 21,6 millones de pacientes. Todos ellos necesitarán un diagnóstico rápido y tratamiento óptimo para mejorar su supervivencia (1).

En 2018, a nivel mundial, el cáncer de próstata fue el segundo cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte por cáncer en hombres, con 1,3 millones de casos nuevos y 359.000 muertes asociadas, además se ha encontrado que es 3 veces más común en países desarrollados (2). En Colombia, en este mismo año, se presentaron 12.712 casos nuevos y 3.166 muertes asociadas a esta enfermedad (2). Sus opciones terapéuticas, en el paciente no metastásico, son la cirugía, radioterapia externa, braquiterapia, hormonoterapia y en muchos casos las combinaciones de los anteriores (3).

El programa CONCORD estableció la vigilancia global de la supervivencia al cáncer por primera vez en 2015, con la publicación de tendencias en la supervivencia durante el período de 15 años 1995-2009 entre pacientes diagnosticados con cáncer en 67 países que albergaban dos tercios (4,8 mil millones) de la población mundial, entre estos no estaba incluido Colombia. En 2018 se publicó el CONCORD-3 que evaluó el periodo de 2000-2014 (1). En cuanto a cáncer de próstata se refiere, la supervivencia neta a cinco años estandarizada por edad estuvo en el rango del 70 al 100% en la mayoría de los países, presentando un aumento con respecto a datos previos del 5 al 10%, lo cual debe estar relacionado con las mejores técnicas de diagnóstico y tratamiento con las que se cuentan actualmente (1).

Varios ensayos clínicos realizados en la década de los noventa confirmaron la seguridad y la eficacia del tratamiento con radiación ionizante (3-6). Esto asociado al desarrollo tecnológico terapéutico, lo que permitió la implementación de la IMRT y la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) (7).

La IMRT es una modalidad avanzada de radioterapia de alta precisión que se desarrolló a finales de 1980. Esta requiere de aceleradores lineales para administrar una dosis de radiación precisa sobre un volumen tumoral, protegiendo simultáneamente los órganos a riesgo y permitiendo que la dosis objetiva de radiación se conforme con mayor precisión alrededor de un volumen objetivo, complejo e irregular (6). Los estudios dosimétricos han demostrado que la IMRT puede reducir la dosis al tejido circundante sin afectar el cubrimiento de los volúmenes, en especial del volumen objetivo de planificación (PTV) (7). El ensayo clínico de cáncer de próstata de Radiation Therapy Group 0126 (RTOG - 0126) reportó que la toxicidad genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI) grado 2 o superior fue significativamente menos frecuente con IMRT comparada con radioterapia conformacional (3DCRT) (15,1% versus 9,7% $p=0,042$) (7, 8). Zelefsky et al., en un estudio de 1.571 pacientes, comparó la toxicidad en pacientes con cáncer de próstata T1-T3 que recibieron terapia radical con 3DCRT o IMRT, encontrando que el uso de IMRT redujo significativamente el riesgo de toxicidad GI en comparación con los pacientes tratados con 3DCRT (13% vs. 5%; $p < 0,001$) (8).

La IMRT ha permitido una disminución en la morbilidad en los pacientes, con preservación de la mayoría de sus funciones y con excelentes resultados en relación con control local y la supervivencia libre de recaída bioquímica (9).

La técnica IMRT se implementó en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) desde 2008. Al inicio en los pacientes con cáncer de próstata riesgo intermedio y alto, y en los pacientes de riesgo bajo se les realizaba 3DCRT. En la actualidad se utiliza la técnica IMRT a todos los pacientes con esta patología que requieren tratamiento con radioterapia definitiva, de salvamento o adyuvante.

Calcular la supervivencia constituye un ejercicio importante a fin de entender de manera apropiada la situación de control del cáncer en un grupo poblacional o en una institución dada, ya que permite cuantificar la efectividad de los servicios de diagnóstico y tratamiento (10) y puede conducir a un mejor conocimiento de la situación del cáncer, definiendo mejoras tanto en el

diagnóstico de la enfermedad como en el tratamiento y en los programas que estén relacionados con el control del cáncer (11).

Es por esto que en este trabajo se busca describir la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída bioquímica de los pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de próstata no metastásico, quienes recibieron tratamiento con IMRT en el INC en los años comprendidos entre 2008 y 2015.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva donde se incluyeron pacientes mayores de 40 años con cáncer de próstata (C61) confirmados histológicamente, sin evidencia en gammagrafía ósea de enfermedad metastásica, tratados con técnica IMRT con o sin terapia de supresión androgénica durante el periodo de 2008 a 2015 en el INC.

Se excluyeron los pacientes que tuvieron refuerzos con braquiterapia y los que presentaron progresión metastásica durante el tratamiento. Una vez identificados los que cumplían los criterios de elegibilidad, se extrajo la información de la historia clínica digital por los coinvestigadores. Los datos se recolectaron en REDCAP (software de captura de datos electrónicos) y la veracidad de la información fue verificada por la Unidad de Análisis del Instituto Nacional de Cancerología. Las fechas de muerte o recaída bioquímica fueron verificadas en la historia clínica y si la muerte ocurrió fuera de la institución se verificó mediante llamado telefónico y no fue posible establecer el estado vital de 5 pacientes de la cohorte.

Radioterapia

La simulación se realizó en decúbito supino con vejiga llena confortable para el paciente, con soporte poplíteo y pedio. Los cortes de la tomografía se realizaron cada 3 mm, la delimitación de volúmenes se realizó de acuerdo con el protocolo institucional (anexo 1). Se utilizaron las recomendaciones de restricciones de dosis dadas por el QUANTEC y el protocolo institucional (anexo 2). Todos los pacientes fueron tratados en el acelerador lineal con energía de 6 MV.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo. Las variables categóricas nominales y ordinales se resumieron mediante distribuciones de frecuencias absolutas y relativas. Con respecto a las variables continuas, se

utilizaron medidas de tendencia central y medidas de dispersión. La supervivencia global se calculó por el método de Kaplan-Meier. Los desenlaces estudiados fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de recaída bioquímica (definida como 2 muestras consecutivas con PSA por encima de 2 ng/dl, criterios de Phoenix). La supervivencia global y de supervivencia libre de recaída bioquímica se midieron desde la fecha en que finalizó la radioterapia (tiempo 0) hasta que ocurrió la muerte (fecha en el certificado de defunción) o la recaída bioquímica (fecha del PSA que documentó la recaída). Los pacientes que no presentaron el evento de interés (muerte o recaída) fueron censurados en la fecha del último seguimiento o en la fecha en que se realizó el seguimiento telefónico. Las funciones de supervivencia se compararon usando la prueba no paramétrica de suma de rangos logarítmicos. El análisis estadístico de la información se realizó en el software STATA.

Consideraciones éticas

Por tratarse de una revisión de datos retrospectivos es una investigación sin riesgo según el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigaciones del INC conforme a los estándares internacionales para investigación en humanos.

Resultados

Los 98 pacientes recolectados en la base de datos se incluyeron en el análisis. La mediana de edad de los pacientes fue de 68,5 años (rango 43 a 78). 15 pacientes (15,31%) fueron clasificados como riesgo bajo, 34 (34,69%) riesgo intermedio y 49 (50,0%) riesgo alto, ver la tabla 1. La mediana de duración del tratamiento fue de 52 días, con una dosis media para toda la cohorte de $75,8 \pm 1,5$ Gy. Con relación a la dosis a órgano a riesgo, en la tabla 2 se resume las dosis media alcanzadas en los órganos a riesgo, las cuales se encuentran dentro de la tolerancia especificada en el protocolo institucional.

Durante el seguimiento 20 pacientes (20,41%) presentaron recaída bioquímica, de los cuales 3 (15%) fueron de riesgo bajo, 10 (50%) de riesgo intermedio y 7 (35%) de riesgo alto, la supervivencia libre de recaída bioquímica a 5 años fue de 78,6%. Al comparar las funciones de supervivencia de acuerdo al riesgo de recaída no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (valor $p=0,19$; prueba de log-rank), ver figura 1.

Se presentaron 2 muertes durante el seguimiento, en el grupo de alto riesgo, para una supervivencia global a

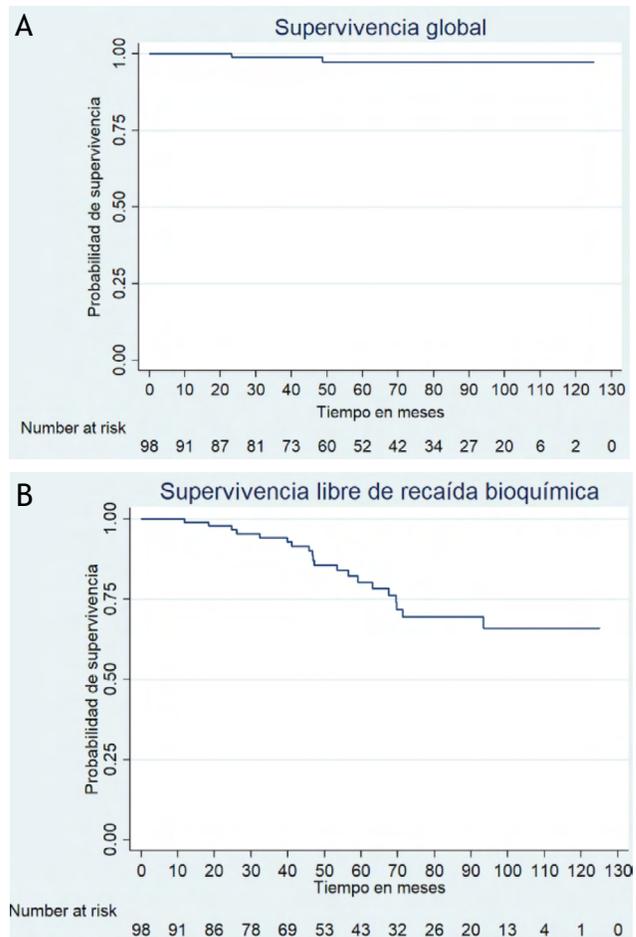
5 años del 98%, en 5 pacientes no se pudo verificar el estado vital (fig. 1). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de acuerdo al riesgo de recaída (valor $p=0,37$; prueba de log-rank).

Tabla 1. Frecuencias absolutas y relativas (%) para las características clínicas y patológicas en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.

Características clínicas	
Mediana de edad (años cumplidos)	68,5 (43 - 78)
Estadio tumoral clínico	
Tx	4 (4,08%)
T1b	1 (1,02%)
T1c	27 (27,55%)
T2a	19 (19,39%)
T2b	20 (20,41%)
T2c	8 (8,16%)
T3a	15 (15,31%)
T3b	1 (1,02%)
T4	2 (2,04%)
Sin dato	1 (1,02%)
Compromiso ganglionar	
N0	97 (98,98%)
Sin dato	1 (1,02%)
Estado metastásico clínico	
M0	97 (98,98 %)
Sin dato	1 (1,02%)
Riesgo recaída	
Bajo	15 (15,31%)
Intermedio	34 (34,69%)
Alto	49 (50,00%)
Gleason Score	
3+3	37 (37,76%)
3+4	32 (32,65%)
4+3	14 (14,29%)
4+4	13 (13,27%)
4+5	1 (1,02%)
5+4	1 (1,02%)

Tabla 2. Frecuencias absolutas y relativas (%) para las características clínicas y patológicas en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.

Estadística		
Variable	Media	Des. Est.
Dosis de tratamiento suministrada : Órgano de riesgo		
Vejiga - V40	53,51	29,0
Vejiga - V60	28,88	18,76
Vejiga - V70	19,42	13,13
Recto - V40	65,22	18,32
Recto - V60	34,56	13,42
Recto - V70	18,54	7,74
Bulbo - V45	27,67	38,25



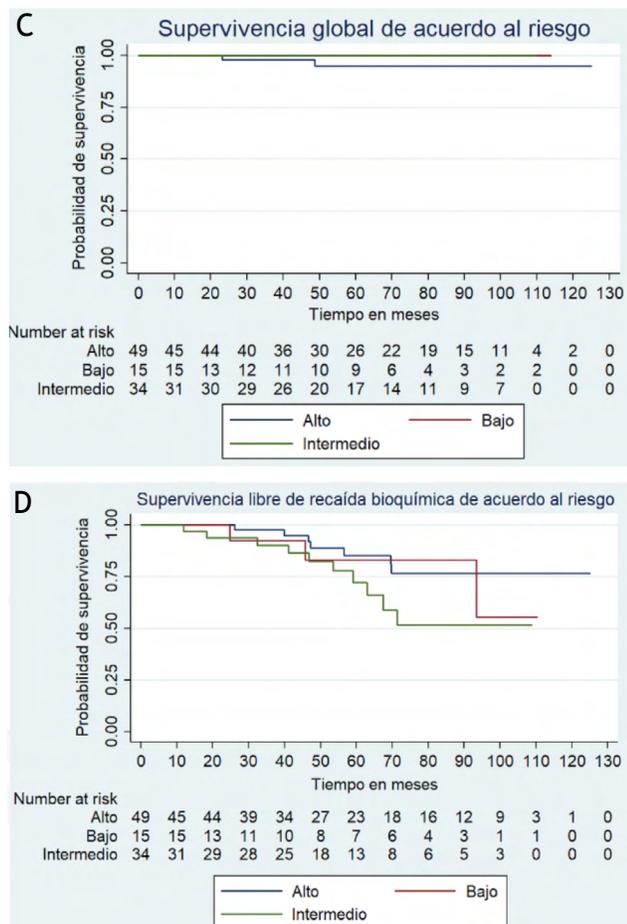


Figura 1. Curvas de supervivencia por método de Kaplan-Meier. A) Supervivencia global. B) Supervivencia libre de recaída. C) Supervivencia global según grupo de riesgo. D) Supervivencia libre de recaída según grupo de riesgo, en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata.

Discusión

La radioterapia siempre ha buscado lograr el equilibrio entre la curación y la toxicidad. Es natural que desde el advenimiento de la IMRT, esta se fuera compenetrando a la práctica diaria del oncólogo radioterápico casi de forma espontánea, especialmente en una enfermedad tan prevalente y que cuenta con unos excelentes desenlaces oncológicos como el cáncer de próstata. Esto permite que la forma en la que se administre la radioterapia sea sumamente importante, pero aun con la rápida y extensa acogida de esta técnica, los reportes sobre la implicación y los resultados clínicos para esta patología en especial no son tan abundantes en la literatura como se esperaría, siendo pocas las instituciones a nivel mundial que hayan reportado esta experiencia.

En este estudio se presenta el seguimiento de 98 pacientes con cáncer de próstata tratados entre 2008 y 2015 con IMRT en el INC, en su mayoría de alto riesgo (50% de los pacientes), 34,6% de riesgo intermedio y 15,4% bajo riesgo, con una dosis entre 74Gy a 78Gy. Como resultados encontramos que la supervivencia global y supervivencia libre de recaída bioquímica fue del 98% y 78,6% respectivamente. La comparación de los resultados de la serie actual con estudios reportados en la literatura tiene alto nivel de complejidad, esto debido a la heterogeneidad que existe en algunas variables como: dosis total, campos de tratamiento, imágenes realizadas durante el tratamiento y su frecuencia. Esto nos impide realizar una comparación precisa. Sin embargo, estos resultados representan un primer acercamiento a nivel nacional.

Zelefsky et al. (6), en 2001, reportaron los resultados con radioterapia en cáncer de próstata en un estudio que incluyó pacientes tratados con técnica 3DCRT e IMRT. En este estudio la recaída bioquímica a 5 años fue del 33% para el riesgo alto, similar al 28% reportado por Kupelian et al., en 2007, usando la misma técnica y dosis de radioterapia (12). Al compararlos con nuestro estudio, donde la recaída para el grupo de alto riesgo fue del 14,2%, ha sido aparentemente mejor; sin embargo, el corto tiempo de seguimiento de este estudio aún no nos permite realizar conclusiones definitivas. Vora et al., en 2013, reportó tasa de recaída bioquímica para toda la cohorte del 13,5% a 5 años y del 31,3% a 9 años (13). Estos resultados son similares a nuestro estudio e indican la necesidad de seguir la cohorte al menos por 10 años dada la alta proporción de recaídas en el periodo posterior a 5 años.

Al analizar otros factores asociados con la recaída bioquímica, encontramos que el uso de la terapia de privación androgénica no se encontraba estandarizado para el momento de la elaboración del protocolo, al igual que los criterios para el uso de tratamiento con radioterapia a nivel pélvico, así como la realización y la frecuencia en la toma de imágenes durante el tratamiento. Es posible que los hallazgos actuales no estén relacionados con la dosis de radioterapia debido a que el rango se encontró entre 75,6 Gy vs. 75,8 Gy, el cual es similar al usado en la actualidad. La principal debilidad de este estudio es el bajo tamaño de la muestra y la poca representación de los grupos de riesgo intermedio y bajo que no permitieron la realización de análisis multivariados.

En relación con la toxicidad de los pacientes del estudio, se logró evaluar que de forma dosimétrica la técnica IMRT realizada en la institución cumple con los parámetros internacionales del RTOG en referencia a la dosis media administrada en la vejiga, recto y bulbo peneano. En referencia al recto y vejiga el volumen del órgano que recibió 70 Gy fue de 18,5% y 19,4% respectivamente, inferiores a los exigidos por el protocolo institucional (anexo 1), así como las dosis recibidas en el bulbo. Lamentablemente, en el momento en el que se estaba realizando el piloto de recolección de datos, se encontró una falta de estandarización en la cuantificación de la toxicidad clínica, por este motivo y debido al carácter retrospectivo del estudio no fue aprobada la inclusión de esta variable por el riesgo de subestimación del efecto.

Los resultados de este estudio contribuyen al desarrollo de la IMRT en nuestro medio y orienta sobre cómo mejorar la técnica y la estandarización del tratamiento en estos pacientes y resaltan la necesidad de continuar obteniendo datos propios de la región con la finalidad de obtener información más representativa de la práctica actual. A nivel institucional los resultados de este estudio ya han impulsado la aplicación de estrategias para estandarizar el uso de IGRT y de la hormonoterapia, además de estar en el desarrollo de futuros protocolos que permitan evaluar el impacto en desenlaces oncológicos y la toxicidad clínica que tendrán estas estrategias con un tiempo de seguimiento más largo.

Probablemente la estandarización y la implementación de la IGRT y el uso de hormonoterapia, especialmente en el riesgo intermedio, permitirán en el futuro mejorar los desenlaces oncológicos y la toxicidad clínica.

En pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo, la IMRT es una alternativa efectiva y segura, con una supervivencia global a 5 años del 98% y con un adecuado perfil dosimétrico a los órganos a riesgo.

Bibliografía

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* (London, England). 2018;391(10125):1023-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ, Jr., Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *Jama*. 2005;294(10):1233-9. <https://doi.org/10.1001/jama.294.10.1233>
- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(1):67-74. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.06.054>
- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):1990-6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.2530>
- Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2001;166(3):876-81. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)65855-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)65855-7)
- Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Sturmer T, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *Jama*. 2012;307(15):1611-20. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.460>
- Zelevsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(4):1124-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.11.044>
- Staffurth J. A review of the clinical evidence for intensity-modulated radiotherapy. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2010;22(8):643-57. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2010.06.013>
- Pardo C, de Vries E, Acero D, Murillo R. Vigilancia de la supervivencia global por cáncer en Colombia: utilidad de los registros rutinarios. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2015;19(2):81-9. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2015.03.001>
- Pardo C, de Vries E. Supervivencia global de pacientes con cáncer en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). *Revista Colombiana de Cancerología*. 2017;21(1):12-8. <https://doi.org/10.1016/j.rccan.2017.01.003>
- Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;68(5):1424-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.067>
- Vora SA, Wong WW, Schild SE, Ezzell GA, Andrews PE, Ferrigni RG, et al. Outcome and toxicity for patients treated with intensity modulated radiation therapy for localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2013;190(2):521-6. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.02.012>

Anexo 1. Consenso institucional de volúmenes

RIESGO	VOLUMENES	DOSIS
Bajo	Próstata	74 Gy
Intermedio	Próstata + vesículas seminales	56 Gy + refuerzo 20 Gy (prostata)
Alto	Próstata + vesículas seminales +/- drenaje ganglionar	46 Gy (pelvis sí aplica) + 16 Gy (próstata + vesicular) + refuerzo 12 Gy (próstata)

Anexo 2. Consenso institucional de restricciones de dosis

ESTRUCTURA	RESTRICCIÓN	OBJETIVO
Vejiga	V80	≤15%
	V75	≤25%
	V70	≤35%
	V65	≤50%
		≤50%
Recto	V75	≤15%
	V70	≤20%
	V65	≤25%
	V60	≤35%
	V50	≤50%
Bulbo peneano	Dmedia	≤52,5Gy

ARTÍCULO DE REVISIÓN

La biopsia líquida en el diagnóstico y monitoreo de pacientes oncológicos: Oportunidades y retos en Latinoamérica

Liquid biopsy in the diagnosis and monitoring of cancer patients: opportunities and challenges in Latin America

Ana Lorena Montealegre-Páez¹, Rafael Pacheco-Orozco¹, Héctor Martínez-Gregorio², Felipe Vaca-Paniagua^{2,3}, Javier Ardila⁴, Federico Cayol⁵, Javier Oliver^{6,7}, Cecilia Frecha⁸, Javier López⁹, David Carreño⁹, Sandra Perdomo^{1,10,11}

Fecha de sometimiento: 17/05/2019, fecha de aceptación: 26/05/2020

Disponible en internet: 31/06/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.44>

Abstract

In recent years, the study of circulating nucleic acids has made great progress in the field of oncology, allowing for significant advances in clinical applications of liquid biopsy in diverse areas such as prognosis, staging, recurrence prediction, selection and monitoring of treatments, among others. This advance is largely due to the development of new and better technologies, some of which have even been validated for the diagnosis and clinical follow-up of certain types of cancer. However, the use of liquid biopsy as an additional tool in clinical oncology remains under study. Given the worldwide importance of this technological advance, a literature review was conducted to establish the current status of the use of liquid biopsy in oncology, as well as its current clinical applications, with a particular focus on Latin America.

Keywords: Liquid biopsy, Latin America, Cell-Free Nucleic Acids, Molecular Targeted Therapy.

Resumen

En los últimos años el estudio de los ácidos nucleicos circulantes ha tenido grandes avances en el campo de la oncología, lo que ha permitido avanzar de forma importante en las aplicaciones clínicas de la biopsia líquida en diferentes áreas como el pronóstico, la estadificación, la predicción de recurrencia, la selección y monitorización de tratamientos, entre otros. Lo anterior se debe en gran parte al desarrollo de nuevas y mejores tecnologías, algunas de las cuales incluso han sido autorizadas para el diagnóstico y seguimiento clínico de ciertos tipos de cáncer. No obstante, la utilización de la biopsia líquida como herramienta de apoyo clínico sigue siendo objeto de estudio. Debido a la importancia que ha cobrado este avance tecnológico a nivel mundial, se realizó una revisión de literatura con el fin de establecer el estado actual del uso de biopsia líquida en oncología, así como sus aplicaciones clínicas actuales, con un énfasis en Latinoamérica.

Palabras clave: Biopsia líquida; América Latina; Ácidos nucleicos libres de células; Terapia molecular dirigida.

¹ Instituto de Investigación en Nutrición, Genética y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, D. C., Colombia

² Laboratorio Nacional en Salud: Diagnóstico Molecular y Efecto Ambiental en Enfermedades Crónico-Degenerativas, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Tlalnepantla de Baz, México

³ Subdirección de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

⁴ Instituto de Genética Humana, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

⁵ Sección de Oncología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

⁶ Servicio de Oncología Médica, Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria, Málaga, España

⁷ Instituto de Investigación Biomédica de Málaga, Málaga, España

⁸ Consejo Superior de Investigaciones Científicas y Técnicas - CONICET, Buenos Aires, Argentina

⁹ Laboratorio especializado de Clínica Colsanitas, Grupo INPAC, Clínica Colsanitas S.A., Bogotá, D. C., Colombia

¹⁰ Departamento de Patología y Laboratorios, Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá, Bogotá, D. C., Colombia

¹¹ International Agency of Research on Cancer, Lyon, France

Introducción

En los últimos años se han logrado importantes avances en el desarrollo de nuevos y mejores biomarcadores para el diagnóstico y tratamiento del cáncer (1), una enfermedad que en 2018 registró a nivel mundial más de nueve millones de personas fallecidas, de los cuales 665.650 casos ocurrieron en América Latina y El Caribe (2).

El desarrollo de nuevas tecnologías y el refinamiento de las técnicas moleculares han ofrecido la posibilidad de estudiar nuevos biomarcadores en el campo de la oncología, entre los que se encuentran los ácidos nucleicos circulantes (3). De estos, aquellos con mayor evidencia clínica son: el ADN libre circulante (cell-free DNA, cfDNA), el ADN tumoral circulante (circulating tumor DNA, ctDNA) y el ARN libre circulante (cell-free RNA, cfRNA); que son ácidos nucleicos derivados tanto del tumor como de células tumorales circulantes (CTCs) y de exosomas. Su análisis ha permitido clasificar los tumores de manera más precisa y menos invasiva, mediante la descripción de perfiles genómicos, estableciendo su asociación directa a un adecuado diagnóstico y pronóstico, así como a la selección de tratamientos dirigidos y en consecuencia a la predicción de la respuesta terapéutica (4).

En respuesta a la importancia y sobre todo a la aplicación que ha tenido en los últimos años el estudio de la biopsia líquida en diferentes tipos de cáncer, se realizó una búsqueda en PubMed de publicaciones entre 2003 y 2018 con los términos “liquid biopsy”, “cell tumor DNA”, “cfRNA”, “circulating tumor cells”, “cancer diagnosis” y “cancer treatment”, con el fin de conocer el estado de desarrollo actual de este tema, las aplicaciones clínicas de la detección de los ácidos nucleicos circulantes, así como sus ventajas y limitaciones. Adicionalmente, con el propósito de evaluar el uso potencial de las pruebas de biopsia líquida en Latinoamérica, se identificaron los medicamentos oncológicos de diana molecular cuya respuesta puede ser monitoreada por medio del uso de biopsias líquidas y que están disponibles en tres países latinoamericanos: Colombia, Argentina y México. Esta información se obtuvo a través de las páginas oficiales de los ministerios de salud de cada uno de los países anteriormente mencionados (5-7).

Biogénesis y naturaleza de los ácidos nucleicos circulantes

Las células tumorales circulantes (CTCs) fueron los primeros biomarcadores no invasivos en ser identificados en sangre periférica cuando Thomas Ashworth descubrió niveles elevados de estas células en pacientes con cáncer en 1869 (8). Estas células se originan a partir del tumor primario, que al separarse del tejido tumoral ingresan al sistema vascular, desde donde pueden migrar a otros tejidos dando origen a las metástasis (9). Debido a que las CTCs se presentan en cantidades muy limitadas, su detección y caracterización molecular es difícil. Sin embargo, se ha reportado que su liberación y eliminación es constante a lo largo del curso neoplásico (10). En sujetos sanos o con enfermedades no malignas, los niveles de CTCs son inexistentes, mientras que niveles detectables de estas células se han encontrado en pacientes con carcinomas metastásicos de pulmón, próstata, mama, colón, entre otros (9).

En 1948 se reportó la presencia de cfDNA en distintos líquidos corporales gracias a los estudios realizados por Mandel y Métais (11-13). Sin embargo, no fue sino hasta 1977 que se observaron niveles elevados de estos ácidos nucleicos circulantes acelulares en pacientes con cáncer (14), pero debido a las limitaciones técnicas de la época, su potencial uso fue subestimado (4,11). En la última década se ha comenzado a considerar la utilidad real de estos biomarcadores, en gran parte debido al desarrollo de nuevas tecnologías que han hecho más fácil su detección (8). La utilidad del cfDNA se ha aplicado a diversas áreas, como el diagnóstico prenatal y el rechazo de trasplantes; y se ha evidenciado que sus concentraciones se ven elevadas en diferentes estadios fisiológicos y patológicos como traumas, actividad física, procedimientos quirúrgicos, infarto agudo de miocardio, entre otros (9,11). En el campo de la oncología, este cfDNA es estudiado como ADN tumoral circulante (circulating tumor DNA, ctDNA), pues dichos fragmentos de ADN contienen alteraciones somáticas compatibles con las encontradas en los tumores sólidos de pacientes con cáncer (14,15). Aunque hay varias teorías sobre cómo el ctDNA llega al torrente sanguíneo, la más plausible es que estas secuencias sean liberadas por células apoptóticas y necróticas, y después fagocitadas por macrófagos. En pacientes con cáncer, los macrófagos no son eficientes en la eliminación de los detritos

celulares, causando una acumulación de ctDNA (1,16). No obstante, la vida media de esta molécula altamente fragmentada es de aproximadamente 15 minutos, y es depurada principalmente por el hígado y el riñón (17).

Otro ácido nucleico que ha mostrado tener potencial como biomarcador en pacientes oncológicos es el cfRNA, que a diferencia del cfDNA, es secretado por las células de forma activa al torrente sanguíneo pero que al igual que este último, también ofrece información en tiempo real sobre los niveles de expresión tumoral. Diversas clases de cfRNA han sido estudiadas como potenciales biomarcadores en cáncer, entre ellos el ARN mensajero (RNAm), que ofrece información sobre el nivel de expresión y mutaciones del genoma y la homeostasis celular, y el ARN no codificante, que corresponde a casi el 80% del total de ARN circulante. Dentro de este último, los microRNAs (miRNA) tienen un papel importante en la regulación de la expresión génica y diversos estudios han mostrado su potencial utilidad como indicadores de estadio y origen tumoral en diferentes tipos de cáncer (15,18-21). Otros tipos de cfRNA como los piwiRNA, ARN nuclear pequeño, ARN nucleolar, el ARN no codificante de cadena larga (lcRNA) y el ARN circular han mostrado tener un papel significativo en el desarrollo de distintos tipos de cáncer, aunque su potencial utilidad continúa en estudio (15).

Asimismo, las células tumorales también liberan microvesículas, las microvesículas más estudiadas hasta el momento han sido los exosomas, que se liberan por exocitosis. Estas estructuras subcelulares fueron descritas por primera vez en 1983 y al igual que los ácidos nucleicos son liberadas a diferentes fluidos corporales. Su contenido consta de proteínas, ADN, mRNAs y miRNAs, por lo que ofrecen información completa de la dinámica tumoral. La mayor utilidad de los exosomas se ha visto en pacientes en quienes el aislamiento de ácidos nucleicos circulantes es difícil, pues los exosomas en su interior suelen tener múltiples fragmentos de ADN y mRNA, lo cual aumenta su concentración en sangre y de esta manera hace más fácil su detección (22). La presente revisión se enfocará en las metodologías y aplicaciones de las CTCs y el ctDNA en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, teniendo en cuenta que estos biomarcadores cuentan con una mayor evidencia en investigación y aplicación clínica en los últimos años.

Fuentes biológicas y tecnologías disponibles para la detección de ácidos nucleicos circulantes y CTCs a partir de biopsia líquida

La sangre (plasma) no es el único fluido corporal en el que se pueden encontrar estas moléculas, otros fluidos como la saliva, el líquido cefalorraquídeo, la orina, el líquido pleural y muestras de lavado bronquial también pueden contener biomarcadores no invasivos como ctDNA o CTCs (22). La obtención de estos fluidos requiere técnicas menos invasivas, menos riesgosas y que causan menos morbilidad para los pacientes (3,23). Al estar en contacto directo con el tumor, estos fluidos representan una fuente directa de biomarcadores tumorales (23-26).

Las tecnologías actualmente disponibles permiten detectar tanto ácidos nucleicos circulantes como CTCs y exosomas. Una de las más importantes ha sido la secuenciación masiva en paralelo, conocida también como secuenciación de nueva generación (NGS, Next Generation Sequencing), la cual ha facilitado el análisis de ADN y ARN (27), así como la PCR en tiempo real y la PCR digital, esta última presenta una exactitud y sensibilidad superiores a la PCR en tiempo real convencional. Para el aislamiento de CTCs, actualmente se usan diferentes tecnologías o metodologías basadas en las propiedades físicas y biológicas de estas células. Las características de las diferentes técnicas tanto de ácidos nucleicos circulantes como de CTCs se encuentran descritas en la tabla 1

Tabla 1. Tecnologías y metodologías usadas en biopsia líquida

Molécula	Tecnologías/Metodologías	Descripción	Límite de detección más bajo	Referencias
Células tumorales circulantes (CTCs)	Ficoll	Procesos de centrifugación basados en el gradiente de densidad.	5 células por mL	(10,28-30)
	OncoQuick™			
	ISET	Filtración (por tamaño de las células tumorales)		
	DEP (dielectrophoresis)	Movimiento de partículas neutras por efectos de polarización en un campo eléctrico no uniforme.		
	DEP-FFF (dielectrophoresis-field-flow-fractionation)	En esta técnica se utilizan las pequeñas diferencias en las alturas, a las que las células son repelidas por el método DEP, las cuales se traducen en las diferencias en la velocidad en que transitan cuando son sometidas a DEP.		
	Basadas en las propiedades biológicas (expresión de proteínas de superficie y capacidad de invasión)	CellSearch*		
	EPISPOT (EPithelial ImmunoSPOT)	Detecta proteínas liberadas por células epiteliales tumorales a través del uso de anticuerpos marcados con fluorocromos.	(32)	
	Secuenciación de nueva generación (NGS, Next Generation Sequence)	Secuenciación masiva en paralelo de millones de fragmentos de ADN, que tiene la capacidad de detectar mutaciones específicas en genes frecuentemente alterados en el cáncer.	>2%	
ctDNA				
cfRNA	ddPCR (Droplet digital PCR)	Esta técnica utiliza miles de vesículas o gotas del tamaño de un nanolitro cada una, y en cada una de estas gotas se lleva a cabo una reacción independiente de PCR, lo que permite mayor sensibilidad y especificidad.	0,001%	(22)(33,34)
Exosomas	qPCR (PCR en tiempo real)	Se fundamenta en la técnica de PCR de punto final. Emplea sondas de fluorescencia que pueden detectar y cuantificar la amplificación del ADN en un ciclo determinado de la reacción.	0,1%	

*Tecnología aprobada por la FDA para la detección de mutaciones en el gen EGFR en CPCNP (cáncer de pulmón de células no pequeñas).

Aplicaciones clínicas de la biopsia líquida

En el campo de la oncología, la biopsia líquida ha demostrado utilidad en diferentes fases del desarrollo tumoral: puede ser utilizada como fuente de diagnóstico en los casos en que el tejido tumoral es escaso o como complemento a la biopsia de tejido y otros métodos de diagnóstico y seguimiento empleados en la actualidad, con limitaciones en cuanto a sensibilidad,

especificidad, accesibilidad y costos (35, 36). También ha permitido hacer estadificación y seguimiento de la enfermedad, detección de enfermedad mínima residual después de procedimientos quirúrgicos en diferentes tipos de cáncer y monitorización de la respuesta terapéutica (9). Con respecto a este último aspecto, ha permitido explicar algunos mecanismos de resistencia a los tratamientos administrados, particularmente los basados en terapia de diana molecular (fig. 1) (36).

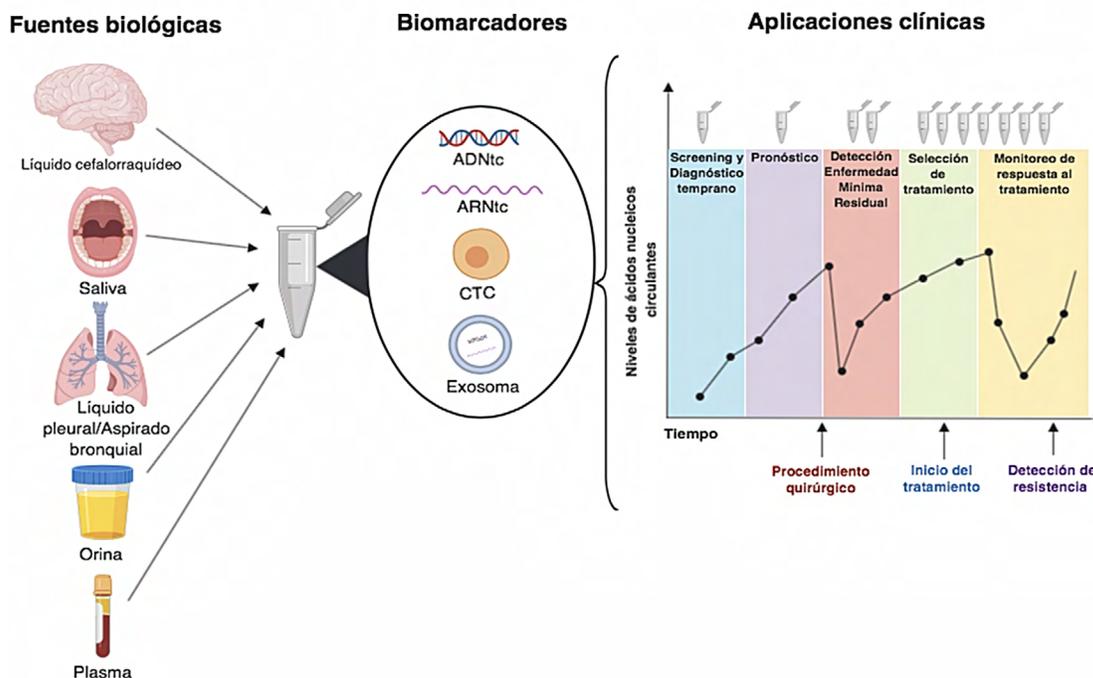


Figura 1. Fuentes biológicas y aplicaciones clínicas de la biopsia líquida.

Biomarcadores en biopsia líquida como herramienta diagnóstica

Aunque la biopsia de tejido tumoral ha sido siempre el Gold Standard en oncología para obtener información genética del tumor en el momento del diagnóstico, existen limitaciones en su utilización para realizar la caracterización genómica del tumor debido a la heterogeneidad intratumoral. El cáncer es una enfermedad dinámica, esto quiere decir que a medida que progresa el tumor va generando subpoblaciones de células o clones que contienen nuevas mutaciones que le confieren mayor capacidad de crecimiento, invasión, transformación y adaptabilidad, conformando así un microambiente tumoral. En este orden de

ideas, el perfil mutacional inicial del tumor no es el mismo en todas sus células y se va modificando en estadios avanzados en respuesta a cambios en el tamaño tumoral, el microambiente y la terapia. En la resistencia terapéutica se seleccionan células con mutaciones que ayudan al tumor a sobrevivir, resultando también en que algunas de estas alteraciones como las encontradas en las metástasis difieran de aquellas en el tumor primario. Lo anterior se ha descrito en algunos patrones mutacionales de utilidad clínica en KRAS, BRAF y PIK3CA en cáncer colorrectal, de mama, de páncreas, cáncer renal y meduloblastoma (37). Debido a que toda la diversidad de subgrupos de células del tumor primario y las metástasis liberan ácidos nucleicos, la biopsia líquida

permite conocer en tiempo real los diferentes tipos de subclones presentes en un tumor, mientras que, por el contrario, la biopsia de tejido permite conocer solamente una fracción de dichos subclones que puede no ser representativa y limita la información analizable sobre los cambios mutacionales que se desarrollan en el transcurso de la enfermedad. Esta limitación es aún mayor durante la progresión de la enfermedad ya que no es posible realizar biopsias de tejido seriadas debido a los riesgos y morbilidades que conlleva este procedimiento invasivo para los pacientes (3,17,37,38).

Uso de biopsia líquida en el pronóstico y predicción de respuesta terapéutica

El sistema TNM (tamaño-nódulos-metástasis), del American Joint Committee on Cancer (AJCC), siempre ha sido utilizado como referencia para la estadificación de la enfermedad facilitando la predicción de supervivencia o la selección del tratamiento inicial. Sin embargo, el uso de marcadores moleculares en algunos tumores ha mejorado significativamente la estadificación de algunos tipos de cáncer, entre ellos los gliomas y el cáncer de tiroides. En el primer caso, la identificación de mutaciones en los genes IDH1 e IDH2 ha definido categorías de clasificación que contribuyen a un mejor entendimiento clínico de esta enfermedad (39). En el cáncer de tiroides las mutaciones en el gen BRAF pueden predecir la formación de metástasis, estadios avanzados III y IV e incluso la recurrencia de enfermedad; al igual que las mutaciones en el gen TERT que pueden ayudar a establecer el pronóstico de un paciente (40,41). La detección de estos marcadores moleculares en biopsia líquida ha cobrado mayor importancia en esta área, debido a la posibilidad de garantizar un diagnóstico más temprano y en algunos casos un mejor pronóstico.

En la selección terapéutica se ha descrito que ciertos tratamientos pueden beneficiar a algunos pacientes según el perfil genómico y que dichas alteraciones pueden ser identificadas en los ácidos nucleicos circulantes. Ejemplo de ello ha sido el uso de inhibidores de tirosina quinasa en pacientes con estadios avanzados de adenocarcinoma pulmonar que expresan alteraciones en los genes EGFR, ALK y ROS1, o de Trastuzumab en cáncer de mama HER2/NEU positivos, así como en el uso de cetuximab en cáncer colorrectal (35).

En cuanto a la predicción de la supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), se ha visto que la presencia de mutaciones en el gen KRAS en el ctDNA no solo corresponden a las mismas mutaciones del tumor primario, sino que además se relacionan con un pobre pronóstico de supervivencia global (42,43). Asimismo, un estudio realizado en 69 pacientes con cáncer colorrectal metastásico y mutaciones en el gen KRAS, encontró que la supervivencia disminuía a medida que los niveles de ctDNA aumentaban. La evidencia en el pronóstico del ctDNA se ha extendido a otros tipos de cánceres como el de cérvix, páncreas y melanoma (42,44).

Igualmente la biopsia líquida ha mostrado ser de utilidad en el monitoreo de la respuesta terapéutica en cánceres metastásicos. Se ha evidenciado que al iniciar un tratamiento los niveles de ctDNA suelen aumentarse, probablemente debido a la muerte celular, no obstante, después de la primera o segunda semana de tratamiento, estos niveles disminuyen en los pacientes que presentan una respuesta terapéutica favorable (45). Adicionalmente, los cambios genéticos detectables en el ctDNA reflejan los cambios adaptativos en el tumor como consecuencia del tratamiento administrado (42,45). Esto permite que el ctDNA también sea útil en el monitoreo de la resistencia a los tratamientos (45,46). En cáncer colorrectal, se ha descrito que subclones celulares específicos e indetectables en el tejido tumoral al momento del diagnóstico, pueden presentar mutaciones en el gen KRAS (mutaciones intrínsecas de resistencia), lo que genera resistencia al tratamiento con anticuerpos anti EGFR (44,47).

Actualmente, se conoce que el ctDNA permite la detección de micrometástasis en pacientes con cáncer de mama y páncreas e incluso se ha demostrado su potencial para detectar enfermedad mínima residual o predecir recurrencias. En un estudio realizado por Tie et al. se analizaron 1.046 muestras de plasma postoperatorias de 230 pacientes con cáncer colorrectal en estadio II, con el fin de determinar la capacidad del ctDNA de detectar enfermedad mínima residual y recurrencias. La presencia de ctDNA postoperatorio pudo predecir la recurrencia hasta 167 días antes que los métodos imagenológicos y en un mayor porcentaje de pacientes (85%) comparado con la detección de niveles de antígeno carcinoembrionario (41%) (48). Para la detección de enfermedad mínima residual se recomienda que los niveles de ctDNA sean medidos de

6 a 8 semanas después de la cirugía y antes de iniciar cualquier tratamiento adyuvante (49). Estos resultados resaltan la ventaja del uso de la biopsia líquida frente a los métodos diagnósticos convencionales (tabla 2).

Tabla 2. Ventajas y limitaciones de los métodos tradicionales de diagnóstico y seguimiento del cáncer frente a la biopsia líquida

Método	Ventajas	Limitaciones	Referencias
Ultrasonido (US)	No invasivo, accesible, rápido, no expone a radiación ionizante.	Operador dependiente, requiere colaboración del paciente para su realización.	
Imagen	TAC	No operador dependiente, rápido, alta disponibilidad, cómodo para el paciente.	(50,51)
	PET/TC	Permite obtener información metabólica y anatómica de todo el cuerpo. Valor pronóstico intrínseco.	
	RMN	No hay exposición a radiación ionizante.	
Marcadores séricos (CA 19-9, CA15-3, CA 27-29, ACE, alfafetoproteína, APE, etc.)	No invasivo, accesible, monitorean respuesta al tratamiento, detección de recurrencia	Pueden elevarse en otras condiciones no neoplásicas Vida media extensa. Baja sensibilidad y especificidad para tamizaje	(52-55)
Biopsia líquida	No invasiva, fácil de obtener, ofrece información real sobre la dinámica tumoral.	Requiere tecnología avanzada para su análisis, es de alto costo y escasa accesibilidad.	(14,17,38)

Avances en el uso de biomarcadores no invasivos en el diagnóstico temprano

Finalmente, el uso de la biopsia líquida como metodología de tamización y diagnóstico temprano aún continúa en estudio. Se cree que, debido al tamaño reducido del tumor en etapas tempranas, es más difícil aislar del plasma sanguíneo una cantidad significativa de ctDNA que permita la detección (56). Se ha demostrado que en pacientes con enfermedad avanzada el ctDNA llega a ser hasta el 40% del total de cfDNA, porcentaje que disminuye en etapas tempranas incluso hasta el 0,01%(57). Además, la identificación de mutaciones somáticas de novo ha sido uno de los grandes retos en el diagnóstico

temprano de cáncer (58). Lo anterior se debe, en gran parte, a que en la actualidad no existen tecnologías que tengan la capacidad de detectar ctDNA liberado de lesiones precancerosas o en etapas tempranas y que al mismo tiempo disminuyan los falsos positivos que puedan detectarse cuando se realice, por ejemplo, una tamización en población sana (45). Una limitación adicional es la presencia de falsos positivos en plasma. Un estudio reciente evidenció que una de las causas de estos falsos positivos es la hematopoyesis clonal, un evento común en poblaciones mixtas de leucocitos tanto en población sana como en pacientes oncológicos (12). Estas mutaciones pueden estar presentes en el 65% de los pacientes oncológicos, por lo que se sugiere realizar análisis pareado de plasma y células de sangre periférica para garantizar una especificidad alta (59).

Aplicaciones de la biopsia líquida en América Latina

Son pocos los estudios de biopsia líquida realizados hasta el momento en América Latina. Sin embargo, los estudios existentes se han enfocado en la determinación de alteraciones moleculares (ctDNA) y su uso como biomarcador en el monitoreo del tratamiento y la evaluación de su valor pronóstico en cánceres de alta prevalencia en la región (60,61).

Los cánceres de pulmón, colon, mama y próstata se agrupan dentro de los cinco cánceres de mayor incidencia en Latinoamérica (62). Adicionalmente, en este grupo de neoplasias existen subtipos histopatológicos cuyo tratamiento incluye terapia dirigida a dianas moleculares y que, por lo tanto, se beneficiarían de los estudios moleculares en biopsia líquida (tabla 3). A continuación describimos los principales escenarios en los que el uso de pruebas moleculares en biopsia líquida tiene una aplicación en el manejo clínico de estos 4 cánceres y la evidencia existente en Latinoamérica.

Tabla 3. Tipos de cáncer que se beneficiarían de los estudios moleculares con biopsia líquida en Latinoamérica

Tipo de cáncer	Medicamento	Indicación	Porcentaje reportado de resistencia	Tiempo estimado de adquisición de resistencia	Tiempo aproximado de adquisición de resistencia detectado con biopsia líquida	Referencias
Pulmón	Crizotinib	NSCLC metastásico con ALK/ROS positivo	~100	8 meses	10,2 meses	(63-65)
	Erlotinib	NSCLC metastásico con mutación en EGFR		10-14 meses	15-344 días	
	Gefitinib			9,2 meses		
Colorrectal	Cetuximab	CCR avanzado (mutación en RAS)	~100	10 meses	22 semanas	(66-75)
	Panitumumab			9,6 meses	3,6 meses	
Mama	Lapatinib	Enfermedad avanzada con amplificación HER2 (ErbB2)	66-88	7 meses	147 días	(76-82)
	Pertuzumab			20,2 meses	Sin información	
	Trastuzumab			15-20 meses	8 meses	
	Tamoxifeno	Enfermedad metastásica, ER positivo		8 meses	147 días	
	Fulvestran			25,8 meses	6,7 meses	
Próstata	Abiraterona	Enfermedad metastásica, resistente a castración	~100	8-11 meses	1-2 meses	(83-85)
	Bicalutamida			5,7 meses	Sin información	

Análisis de alteraciones en ctDNA para diagnóstico y seguimiento en cáncer de pulmón:

Un reporte reciente de 6 países en Latinoamérica indicó que entre el 14,4%-34,3% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) tienen mutaciones en el gen *EGFR*, y son candidatos a terapia de primera línea con inhibidores tirosina quinasa (Erlotinib o Gefitinib) (86). Aunque la recomendación actual es determinar la presencia de alteraciones en el gen *EGFR* en tejido tumoral; las guías actuales también sugieren que en los casos clínicos en los que el tejido es limitado y/o insuficiente para realizar las pruebas moleculares, se puede realizar el ensayo de ctDNA en plasma (87).

En este escenario, la biopsia líquida podría superar las limitaciones de heterogeneidad tumoral de las biopsias de tejido, permitiendo la detección de mutaciones compuestas asociadas a la resistencia específica a inhibidores tirosina quinasa. Además, durante el seguimiento del paciente, la determinación en biopsia líquida (plasma y/o orina) de mecanismos de resistencia molecular (detección de alteraciones en ctDNA) a los medicamentos de diana molecular de primera línea permite la detección anticipada de la resistencia al tratamiento en comparación con los marcadores radiológicos convencionales, así como definir el cambio terapéutico a los tratamientos de segunda línea (88,89).

Los casos de CPCNP con reordenamientos en el gen ALK, candidatos a terapia con inhibidores de ALK (crizotinib), tienen una frecuencia en Latinoamérica del 6,55% (90). La evaluación de mutaciones de resistencia intrínsecas o adquiridas mediante el uso de biopsias líquidas puede detectar de forma anticipada la resistencia del tratamiento a los inhibidores de ALK de segunda generación (91).

Valor pronóstico y detección de mecanismos de resistencia a tratamiento en cáncer de mama:

La detección de ctDNA en plasma en cáncer de mama no está indicada en las guías de manejo actual y continúa siendo una herramienta de investigación; sin embargo, son numerosos los estudios que han mostrado resultados favorables en la identificación de alteraciones genómicas accionables, el seguimiento de las respuestas al tratamiento, la resistencia terapéutica y la detección de la progresión de la enfermedad (92). En particular, la detección de mecanismos de resistencia al tratamiento de cáncer de mama metastásico con inhibidores de aromatasa y terapia anti-HER2 mediante análisis de ctDNA en plasma permite anticipar la resistencia antes de la confirmación clínica y radiológica (93,94).

Hasta el momento no existen estudios latinoamericanos que confirmen la utilidad del uso de biopsia líquida y su posible implementación en el manejo clínico de pacientes con cáncer de mama (95).

Prueba de ctDNA para diagnóstico y seguimiento en cáncer colorrectal (CCR):

Las guías y recomendaciones para el tratamiento de CCR (96,97) incluyen la detección de alteraciones en los genes KRAS, NRAS y BRAF en tejido tumoral como parte del algoritmo de diagnóstico y manejo terapéutico. Sin embargo, estudios recientes han descrito las ventajas de la detección de estas alteraciones en ctDNA postquirúrgico para definir los pacientes con mayor riesgo de recurrencia a quimioterapia adyuvante en estadios tempranos (98). En Latinoamérica, De Figueiredo et al. realizaron un seguimiento a un paciente con adenocarcinoma metastásico en colon sigmoide analizando el ctDNA mediante biopsias líquidas seriadas y evidenciaron la correspondencia entre el perfil mutacional en tumor y en plasma, así como la predicción de la progresión de la enfermedad incluso antes de ser detectada mediante métodos imageneológicos (99).

Detección de ARV-7 (variante de corte y empalme del receptor de andrógenos) y mecanismos de resistencia en cáncer de próstata metastásico (CPm):

Se ha demostrado que la presencia de la variante de corte y empalme AR-V7 está correlacionada con una mejora en la supervivencia de pacientes tratados con quimioterapia con taxanos, en comparación con aquellos que reciben agentes dirigidos a inhibir el receptor de andrógenos. Por lo tanto, la detección molecular de AR-V7 se ha validado como biomarcador predictivo y una herramienta para determinación de conducta terapéutica en pacientes con CPm (100). En los últimos años se han desarrollado pruebas moleculares comerciales para la detección de ARV-7 en CTCs que pueden ser implementadas en la práctica clínica y que han demostrado su utilidad para predecir la resistencia a los inhibidores de receptor de estrógenos (abiraterona, enzalutamida) (101,102). Adicionalmente, estudios complementarios de ctDNA en plasma han permitido detectar otras alteraciones puntuales asociadas a la resistencia en CPm con las mutaciones en el gen AR. Actualmente, no existen estudios en Latinoamérica que evalúen la aplicación clínica de la biopsia líquida en pacientes con CPm (103).

La biopsia líquida es un método que ha permitido mejorar el diagnóstico y el manejo clínico en pacientes con cáncer. Sin embargo, su mayor ventaja ha sido la capacidad de monitorear la respuesta a los tratamientos de diana molecular, dando la posibilidad de predecir la resistencia. Aunque cada vez son más los estudios que dan cuenta del potencial de los ácidos nucleicos circulantes como la aproximación al marcador tumoral ideal, esta estrategia se encuentra aún en etapa de investigación, y aún falta esclarecer su uso en la tamización y el diagnóstico temprano. En Latinoamérica su potencial aplicación es amplia ya que existe evidencia de uso clínico en los 4 cánceres más prevalentes de la región. El desarrollo de nuevas tecnologías permitirá establecer el conocimiento necesario para solventar las limitaciones actuales en la detección temprana, el seguimiento y el pronóstico. De esta forma, la biopsia líquida dará paso al desarrollo de tratamientos más precisos, eficaces y de mayor seguridad, lo que reducirá las tasas de mortalidad y los costos en los sistemas de salud.

Bibliografía

1. Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. *Clin Chem*. 2015;61(1):112-23. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.222679>
2. All cancers excl. non-melanoma skin cancer [Internet]. 2018 [consultado el 4 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today>
3. Perakis S, Speicher MR. Emerging concepts in liquid biopsies. *BMC Med*. 2017;15(1):1-12. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0840-6>
4. Haber DA, Velculescu VE. Blood-based analyses of cancer: Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Cancer Discov*. 2014;4(6):650-61. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-1014>
5. Portal de compras del IMSS @Inicio [Internet]. [Consultado el 15 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://compras.imss.gob.mx/>
6. Precios de remedios - Precios de medicamentos en Argentina [Internet]. [Consultado el 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.preciosderemedios.com.ar/>
7. Termómetro de precios de medicamentos [Internet]. [Consultado el 16 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/MT/Paginas/termometro-de-precios.aspx>
8. Lianidou ES, Strati A, Markou A. Circulating tumor cells as promising novel biomarkers in solid cancers. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;51(3):160-71. <https://doi.org/10.3109/10408363.2014.896316>
9. Brock G, Castellanos-Rizaldos E, Hu L, Coticchia C, Skog J. Liquid biopsy for cancer screening, patient stratification and monitoring. *Transl Cancer Res*. 2015;4(3):280-90.
10. Toss A, Mu Z, Fernandez S, Cristofanilli M. CTC enumeration and characterization: moving toward personalized medicine. *Ann Transl Med*. 2014; 2(11):108.
11. Diaz LA, Bardelli A. Liquid biopsies: Genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol*. 2014;32(6):579-86. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.2011>
12. Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: Towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(4):223-38. <https://doi.org/10.1038/nrc.2017.7>
13. Schwarzenbach H, Hoon DSB, Pantel K. Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(6):426-37. <https://doi.org/10.1038/nrc3066>
14. Patel KM, Tsui DWY. The translational potential of circulating tumour DNA in oncology. *Clin Biochem*. 2015;48(15):957-61. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.04.005>
15. Zaporozhchenko IA, Ponomaryova AA, Rykova EY, Laktionov PP. The potential of circulating cell-free RNA as a cancer biomarker: challenges and opportunities. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018;18(2):133-145. <https://doi.org/10.1080/14737159.2018.1425143>
16. Crowley E, Di Nicolantonio F, Loupakis F, Bardelli A. Liquid biopsy: Monitoring cancer-genetics in the blood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10(8):472-84. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.110>
17. Han X, Wang J, Sun Y. Circulating Tumor DNA as Biomarkers for Cancer Detection. *Genomics, Proteomics Bioinforma*. 2017;15(2):59-72. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2016.12.004>
18. Connolly ID, Li Y, Gephart MH, Nagpal S. The "Liquid Biopsy": the Role of Circulating DNA and RNA in Central Nervous System Tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(3): 25. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0629-6>
19. Hetta HF, Zahran AM, Shafik EA, El-Mahdy RI, Mohamed NA, Nabil EE, et al. Circulating miRNA-21 and miRNA-23a expression signature as potential biomarkers for early detection of non-small-cell lung cancer. *Microna*. 2019;8(3):206-15. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190115151500>
20. Zembska A, Jawiarczyk-Przybyłowska A, Wojtczak B, Volanowski M. MicroRNA Expression in the Progression and Aggressiveness of Papillary Thyroid Carcinoma. *Anticancer Res*. 2019;39(1):33-40. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13077>
21. Yu X, Liang J, Xu J, Li X, Xing S, Li H, et al. Identification and Validation of Circulating MicroRNA Signatures for Breast Cancer Early Detection Based on Large Scale Tissue-Derived Data. *J Breast Cancer*. 2018;21(4):363. <https://doi.org/10.4048/jbc.2018.21.e56>
22. Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14(9):531-48. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.14>
23. Wang Y, Springer S, Mulvey CL, Silliman N, Schaefer J, Sausen M, et al. Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Transl Med*. 2015;7(293):1-8. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa8507>
24. Wang Y, Springer S, Zhang M, McMahon KW, Kinde I, Dobbyn L, et al. Detection of tumor-derived DNA in cerebrospinal fluid of patients with primary tumors of the brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci*. 2015;112(31):9704-9. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511694112>
25. Ward DG, Bryan RT. Liquid biopsies for bladder cancer. *Transl Androl Urol*. 2017;6(2):331-5. <https://doi.org/10.21037/tau.2017.03.08>
26. Buttitta F, Felicioni L, Del Grammastro M, Filice G, Di Lorito A, Malatesta S, et al. Effective assessment of EGFR mutation status in bronchoalveolar lavage and pleural fluids by next-generation sequencing. *Clin Cancer Res*. 2013;19(3):691-8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-1958>
27. Malapelle U, Pisapia P, Rocco D, Smeraglio R, Di Spirito M, Bellicine C, et al. Next generation sequencing techniques in

- liquid biopsy: focus on non-small cell lung cancer patients. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5(5):505-10. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2016.10.08>
28. Alix-Panabières C, Pantel K. Technologies for detection of circulating tumor cells: Facts and vision. *Lab Chip.* 2014;14(7):57-62. <https://doi.org/10.1039/C3LC50644D>
 29. Neumann MHD, Bender S, Krahn T, Schlange T. ctDNA and CTCs in Liquid Biopsy-Current Status and Where We Need to Progress. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018; 16:190-5. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2018.05.002>
 30. Gascoyne PRC, Shim S. Isolation of circulating tumor cells by dielectrophoresis. *Cancers (Basel).* 2014;6(1):545-79. <https://doi.org/10.3390/cancers6010545>
 31. Balic M, Lin H, Williams A, Datar RH, Cote RJ. Progress in circulating tumor cell capture and analysis: implications for cancer management. *Expert Rev Mol Diagn.* 2012;12(3):303-12. <https://doi.org/10.1586/erm.12.12>
 32. Alix-Panabières C. EPISPOT assay: Detection of viable DTCs/CTCs in solid tumor patients. *Recent Results Cancer Res.* 2012;195:69-76. https://doi.org/10.1007/978-3-642-28160-0_6
 33. Taylor SC, Laperriere G, Germain H. Droplet Digital PCR versus qPCR for gene expression analysis with low abundant targets: From variable nonsense to publication quality data. *Sci Rep.* 2017;7(1):2409. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02217-x>
 34. Finotti A, Allegretti M, Gasparello J, Giacomini P, Spandidos DA, Spoto G, et al. Liquid biopsy and PCR-free ultrasensitive detection systems in oncology (Review). *Int J Oncol.* 2018;53(4):1395-434. <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4516>
 35. Ludwig JA, Weinstein JN. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(11):845-56. <https://doi.org/10.1038/nrc1739>
 36. Karachaliou N, Mayo-de-las-Casas C, Molina-Vila MA, Rosell R. Real-time liquid biopsies become a reality in cancer treatment. *Ann Transl Med.* 2015;3(3):36.
 37. Aparicio S, Caldas C. The Implications of Clonal Genome Evolution for Cancer Medicine. *N Engl J Med.* 2013; 368(9):842-51. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1204892>
 38. Chu D, Park BH. Liquid biopsy: unlocking the potentials of cell-free DNA. *Virchows Arch.* 2017;471(2):147-54. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2137-8>
 39. Cohen AL, Holmen SL, Colman H. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):345. <https://doi.org/10.1007/s11910-013-0345-4>
 40. Kim WW, Ha TK, Bae SK. Clinical implications of the BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma and chronic lymphocytic thyroiditis. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;47(1):4. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0247-6>
 41. Lee SE, Hwang TS, Choi YL, Han HS, Kim WS, Jang MH, et al. Prognostic Significance of TERT Promoter Mutations in Papillary Thyroid Carcinomas in a BRAF (V600E) Mutation-Prevalent Population. *Thyroid.* 2016;26(7):901-10. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0488>
 42. Rapisuwon S, Vietsch EE, Wellstein A. Circulating biomarkers to monitor cancer progression and treatment. *Comput Struct Biotechnol J.* 2016;14:211-22. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2016.05.004>
 43. Gautschi O, Huegli B, Ziegler A, Gugger M, Stahel RA, Betticher DC, et al. Origin and prognostic value of circulating KRAS mutations in lung cancer patients. *Cancer Lett.* 2007;254(2):265-73. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.03.008>
 44. Speicher MR, Pantel K. Tumor signatures in the blood. *Nat Biotechnol.* 2014;32(5):441-3. <https://doi.org/10.1038/nbt.2897>
 45. Corcoran RB, Chabner BA. Application of Cell-free DNA Analysis to Cancer Treatment. *N Engl J Med.* 2018;379(18):1754-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706174>
 46. Jung A, Kirchner T. Liquid biopsy in tumor genetic diagnosis. *Dtsch Aerztebl Int.* 2018;115(10):169-74. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0169>
 47. Moulriere F, Chandrananda D, Piskorz AM, Moore EK, Morris J, Ahlborn LB, et al. Enhanced detection of circulating tumor DNA by fragment size analysis. *Sci Transl Med.* 2018;10(466):eaat4921. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat4921>
 48. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor {DNA} analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage {II} colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016;8(346):346ra92. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6219>
 49. Francis G, Stein S. Circulating cell-free tumour DNA in the management of cancer. *Int J Mol Sci.* 2015;16(6):14122-42. <https://doi.org/10.3390/ijms160614122>
 50. Altun E, Jewells VS, Fielding JR. Imaging in Oncology. In: *Clinical Radiation Oncology* [Internet]. Elsevier; 2016 [consultado el 13 de noviembre de 2018]. p. 186-205. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323240987000101> <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-24098-7.00010-1>
 51. O'Brien SA, Ladrón De Guevara HD. Imágenes en oncología: generalidades y aplicaciones. *Rev. Med. Clin Condes.* 2013;24(4):571-7. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70197-4](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70197-4)
 52. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum Tumor Markers. *Am Fam Physician.* 2003; 68(6):1075-82
 53. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol.* 2012;6(2):140-6. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2012.01.010>
 54. Goossens N, Nakagawa S, Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res.* 2015;4(3):256-69. doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2015.06.04.
 55. Mayeux R. Biomarkers: Potential Uses and Limitations. *NeuroRx.* 2004;1(2):182-8. <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.2.182>

56. Garcia-Murillas I, Schiavon G, Weigelt B, Ng C, Hrebien S, Cutts RJ, et al. Mutation tracking in circulating tumor DNA predicts relapse in early breast cancer. *Sci Transl Med.* 2015;7(302):1-12. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab0021>
57. Fernandez-Cuesta L, Perdomo S, Avogbe PH, Leblay N, Delhomme TM, Gaborieau V, et al. Identification of Circulating Tumor DNA for the Early Detection of Small-cell Lung Cancer. *EBioMedicine.* 2016;10:117-23. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.06.032>
58. Phallen J, Sausen M, Adleff V, Leal A, Hruban C, White J, et al. Direct detection of early-stage cancers using circulating tumor DNA. *Sci Transl Med.* 2017;9(403). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan2415>
59. Coombs CC, Gillis NK, Tan X, Berg JS, Ball M, Balas ME, et al. Identification of Clonal Hematopoiesis Mutations in Solid Tumor Patients Undergoing Unpaired Next-Generation Sequencing Assays. *Clin Cancer Res.* 2018;24(23):5918-24. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1201>
60. Normando SRC, Delgado PO, Rodrigues AKSB, David Filho WJ, Fonseca FLA, Cruz FJSM, et al. Circulating free plasma tumor DNA in patients with advanced gastric cancer receiving systemic chemotherapy. *BMC Clin Pathol.* 2018;18(1):12. <https://doi.org/10.1186/s12907-018-0079-y>
61. Perdomo S, Avogbe PH, Foll M, Abedi-Ardekani B, Lescher Facciolla V, Anantharaman D, et al. Circulating tumor DNA detection in head and neck cancer: evaluation of two different detection approaches. *Oncotarget.* 2017;8(42):72621-32. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20004>
62. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
63. Cardona AF, Arrieta O, Zapata MI, Rojas L, Wills B, Reguart N, et al. Acquired Resistance to Erlotinib in EGFR Mutation-Positive Lung Adenocarcinoma among Hispanics (CLICaP). *Target Oncol.* 2017;12(4):513-23. <https://doi.org/10.1007/s11523-017-0497-2>
64. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). First-line systemic anticancer treatment for advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [Internet]. 2018 [consultado el 13 de marzo de 2019]. p. 1-14. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer#path=view%3A/pathways/lung-cancer/first-line-systemic-anticancer-treatment-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-chemotherapy>
65. Metro G, Tazza M, Matocci R, Chiari R, Crinò L. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on crizotinib. *Lung Cancer.* 2017;106:58-66. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2017.02.003>
66. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408-17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805019>
67. Van Cutsem E, Köhne C-H, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol.* 2011;29(15):2011-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.5091>
68. Heinemann V, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran S-E, et al. Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). *J Clin Oncol.* 2013;31(18_suppl):LBA3506-LBA3506. https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.18_suppl.lba3506
69. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):663-71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.8397>
70. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zubel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011;22(7):1535-46. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq632>
71. Tveit KM, Guren T, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, et al. Phase III Trial of Cetuximab With Continuous or Intermittent Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (Nordic FLOX) Versus FLOX Alone in First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: The NORDIC-VII Study. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1755-62. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.0915>
72. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-705. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4860>
73. Diaz Jr LA, Williams RT, Wu J, Kinzler I, Hecht JR, Berlin J, et al. The molecular evolution of acquired resistance to targeted EGFR blockade in colorectal cancers. *Nature.* 2012;486(7404):537-40. <https://doi.org/10.1038/nature11219>
74. Siena S, Sartore-Bianchi A, García-Carbonero R, Karthaus M, Smith D, Tabernero J, et al. Dynamic molecular analysis and clinical correlates of tumor evolution within a phase II trial of panitumumab-based therapy in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(1):119-26. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx504>
75. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guidelines. Managing advanced and metastatic colorectal cancer [Internet]. NICE Pathways. 2017 [consultado el 13 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/colorectal-cancer#path=view%3A/pathways/colorectal-cancer/managing-advanced-and-metastatic-colorectal-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-biological-therapy-as-second-line-treatment-for-metastatic-disease>

76. Nafi SNM, Generali D, Kramer-Marek G, Gijzen M, Strina C, Cappelletti M, et al. Nuclear HER4 mediates acquired resistance to trastuzumab and is associated with poor outcome in HER2 positive breast cancer. *Oncotarget*. 2014;5(15):5934-49. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1904>
77. Fribbens C, Garcia Murillas I, Beaney M, Hrebien S, O'Leary B, Kilburn L, et al. Tracking evolution of aromatase inhibitor resistance with circulating tumour DNA analysis in metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(1):145-53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx483>
78. Ministerio de Salud y Protección Social, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, Instituto Nacional de Cancerología. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, tratamiento integral, seguimiento y rehabilitación del cáncer de mama [Internet]. Colombia. 2017 [consultado el 13 de marzo de 2019]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_cancer_mama/gpc_cancer_mama_profesionales.aspx
79. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Advanced breast cancer overview - NICE Pathways [Internet]. NICE Pathways. 2016 [consultado el 13 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/advanced-breast-cancer#path=view%3A/pathways/advanced-breast-cancer/managing-advanced-breast-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-hrpos-and-her2pos>
80. Schafer JM, Bentrem DJ, Takei H, Gajdos C, Badve S, Jordan VC. A mechanism of drug resistance to tamoxifen in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;83(1-5):75-83. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(02\)00251-0](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(02)00251-0)
81. Agrawal A, Robertson JFR, Cheung KL, Gutteridge E, Ellis IO, Nicholson RI, et al. Biological effects of fulvestrant on estrogen receptor positive human breast cancer: short, medium and long-term effects based on sequential biopsies. *Int J Cancer*. 2016; 138(1):146-59. <https://doi.org/10.1002/ijc.29682>
82. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724-34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1413513>
83. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(18):2098-106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.9285>
84. Instituto Nacional de Cancerología. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata [Internet]. [Consultado el 13 de marzo de 2019]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Comple_Prostata.pdf
85. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Treating hormone-relapsed metastatic prostate cancer. NICE pathways [Internet]. 2018 [consultado el 13 de marzo de 2019]. Disponible en: [https://pathways.nice.org.uk/pathways/prostate-cancer/treating-hormone-relapsed-metastatic-prostate-cancer.xml&content=view-index](https://pathways.nice.org.uk/pathways/prostate-cancer#path=view%3A/pathways/prostate-cancer/treating-hormone-relapsed-metastatic-prostate-cancer.xml&content=view-index)
86. Arrieta O, Cardona AF, Martín C, Más-López L, Corrales-Rodríguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):838-43. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000481>
87. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, Arcila ME, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(3):321-46. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0388-CP>
88. Chaudhuri AA, Chabon JJ, Lovejoy AF, Newman AM, Stehr H, Azad TD, et al. Early Detection of Molecular Residual Disease in Localized Lung Cancer by Circulating Tumor DNA Profiling. *Cancer Discov*. 2017;7(12):1394-403. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0716>
89. Chen S, Zhao J, Cui L, Liu Y. Urinary circulating DNA detection for dynamic tracking of EGFR mutations for NSCLC patients treated with EGFR-TKIs. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(3):332-40. <https://doi.org/10.1007/s12094-016-1534-9>
90. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia G, Cruz-Rico G, Corrales L, Martín C, et al. Molecular Epidemiology of ALK Rearrangements in Advanced Lung Adenocarcinoma in Latin America. *Oncology*. 2019; 96(4):207-16. <https://doi.org/10.1159/000493733>
91. Niu X, Perdomo S, Blackhall F. Molecular resistance mechanisms of ALK inhibitors and implications for therapeutic management of ALK -rearranged lung cancer patients. *Transl Cancer Res*. 2017;6(2):S239-45. <https://doi.org/10.21037/tcr.2017.03.22>
92. De Mattos-Arruda L, Caldas C. Cell-free circulating tumour DNA as a liquid biopsy in breast cancer. *Mol Oncol*. 2016;10(3):464-74. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.12.001>
93. Fribbens C, Garcia Murillas I, Beaney M, Hrebien S, O'Leary B, Kilburn L, et al. Tracking evolution of aromatase inhibitor resistance with circulating tumour DNA analysis in metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(1):145-53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx483>
94. Beddowes E, Sammut SJ, Gao M, Caldas C. Predicting treatment resistance and relapse through circulating DNA. *The Breast*. 2017;34:S31-5. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.06.024>
95. Pinto JA, Saravia CH, Flores C, Araujo J, Martínez D, Schwarz LJ, et al. Precision medicine for locally advanced breast cancer: frontiers and challenges in Latin America. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:896. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2019.896>
96. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management

- of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016; 27(8):1386-422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
97. López RI, Castro JL, Cedeño H, Cisneros D, Corrales L, González-Herrera I, et al. Consensus on management of metastatic colorectal cancer in Central America and the Caribbean: San José, Costa Rica, August 2016. *ESMO Open.* 2018;3(3):e000315. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000315>
 98. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016;8(346):346ra92-346ra92. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf6219>
 99. De Figueiredo Barros BD, Kupper BEC, Aguiar Junior S, de Mello CAL, Begnami MD, Chojniak R, et al. Mutation Detection in Tumor-Derived Cell Free DNA Anticipates Progression in a Patient With Metastatic Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:306. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00306>
 100. Markowski MC, Silberstein JL, Eshleman JR, Eisenberger MA, Luo J, Antonarakis ES. Clinical Utility of CLIA-Grade AR-V7 Testing in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JCO Precis Oncol.* 2017; 2017(1):1-9. <https://doi.org/10.1200/PO.17.00127>
 101. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol.* 2015;1(5):582-91. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.1341>
 102. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, Nanus DM, Giannakakou P, Szmulewitz RZ, et al. Prospective Multicenter Validation of Androgen Receptor Splice Variant 7 and Hormone Therapy Resistance in High-Risk Castration-Resistant Prostate Cancer: The PROPHECY Study. *J Clin Onco.* 2019;37(13):1120-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01731>
 103. Lallous N, Volik SV, Awrey S, Leblanc E, Tse R, Murillo J, et al. Functional analysis of androgen receptor mutations that confer anti-androgen resistance identified in circulating cell-free DNA from prostate cancer patients. *Genome Biol.* 2016;17(1):10. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0864-1>

ARTÍCULO ESPECIAL

Vacunas basadas en neoantígenos y control del cáncer: perspectivas

Neoantigen vaccines and cancer control: perspectives

Raúl Murillo^{a,b}

Fecha de sometimiento: 15/01/2020, fecha de aceptación: 28/04/2020
Disponibile en internet: 31/05/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.195>

Abstract

Overall survival and quality of life are primary goals of cancer treatment. The recent development of targeted therapies has fostered the concept of personalized treatments, which have been evaluated mainly through tumor-centered outcomes and have focused on low-prevalence tumors and advanced stages. Immunotherapy halts this trend and generates expectation regarding its impact on overall survival and its potential use in a wide range of tumors. As part of immunotherapy, neoantigen vaccines have shown high efficacy and safety due to their affinity with T cells and their high specificity. Based on biological principles, we reviewed their potential impact on the burden of disease given the immunogenicity and prevalence by tumor type, the possible effect on clinical practice due to their combination with other treatment modalities, and the effect on access to treatment, given the process of development and production and the availability of local data.

Keywords: Neoplasms; Neoantigens; Vaccines/therapeutic use; Cancer control.

Resumen

La supervivencia global y la calidad de vida son objetivos primarios del tratamiento del cáncer. El desarrollo de terapias blanco promovió el concepto de tratamientos personalizados, los que se han evaluado principalmente mediante desenlaces centrados en el tumor y han tenido foco en tumores de baja frecuencia y estados avanzados. La inmunoterapia rompe esta tendencia y genera expectativa por su efecto en la supervivencia global y su potencial uso en una gama amplia de tumores. Dentro de esta, las vacunas basadas en neoantígenos han mostrado alta eficacia y seguridad debido a su afinidad con células T y su elevada especificidad. Basado en sus principios biológicos se revisa su posible impacto en la carga de enfermedad según la relación entre potencial inmunogénico y prevalencia por tipo de tumor, el posible efecto en la práctica clínica por su combinación con otras modalidades de tratamiento, y el efecto en el acceso al tratamiento dado su proceso de desarrollo y producción y la disponibilidad de información propia.

Palabras clave: Neoplasias; Antígenos de neoplasias; Vacunas; Control cáncer.

Introducción

En general, durante los últimos años el tratamiento del cáncer ha tenido un limitado impacto en la mejoría de la supervivencia global (1), la cual sigue siendo determinada mayoritariamente por el estado

clínico al diagnóstico. El progreso observado durante las últimas décadas en el manejo de la enfermedad se debe principalmente al tratamiento multimodal mediante la combinación de la cirugía, la radioterapia y el tratamiento sistémico (2).

^a Programa Doctorado en Oncología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia

^b Centro Javeriano de Oncología, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D. C., Colombia

Estos hechos promovieron la conformación de equipos interdisciplinarios, los modelos de atención basados en el concepto de unidades funcionales y el fortalecimiento de centros integrales de tratamiento (3). A su vez, la determinación del abordaje terapéutico por el estado clínico de la enfermedad indujo dinámicas de salud pública orientadas a la detección temprana del cáncer, esfuerzo que sigue en desarrollo tanto en países de altos ingresos como en países de ingresos medios y bajos.

En el mismo periodo de tiempo, la secuenciación del genoma humano generó un gran auge investigativo en torno al entendimiento de la biología tumoral, y ligado a ello, la búsqueda de alternativas terapéuticas. En el año 2000 se propone un resumen de las alteraciones en la fisiología celular común a la vasta variedad de tipos de cáncer (4), aporte que constituye un hito en el entendimiento del proceso evolutivo de la célula tumoral. La propuesta de estas alteraciones como condición común a diversos tipos de cáncer genera entusiasmo ante la posibilidad de intervenir los procesos anómalos a nivel molecular, como base de un abordaje común a diferentes formas de la enfermedad.

A partir del mejor entendimiento de los mecanismos moleculares de la carcinogénesis, se desarrollaron medicamentos dirigidos a blancos moleculares siendo los primeros el trastuzumab, dirigido al receptor HER2/neu mutado en cáncer de mama, y el imatinib, primer inhibidor selectivo de tirosina quinasa dirigido a la fusión de la proteína BCR-ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica aguda cromosoma-Filadelfia positivos (5). Los prometedores resultados iniciales propiciaron la entrada al mercado de un gran número de moléculas que actúan en diferentes vías de señalización celular; no obstante, la ganancia en supervivencia global ha sido modesta (6), lo cual coincide con la implementación de estrategias con gran impacto en la práctica clínica y la dinámica de servicios por parte de la industria farmacéutica como el uso de indicadores alternos a la supervivencia global (cambio del objetivo terapéutico centrado en el paciente por objetivos centrados en la neoplasia), el foco en tumores de baja frecuencia y estados avanzados de la enfermedad (aumento del gasto e incremento del encarnizamiento terapéutico), y la búsqueda de licenciamientos tempranos para la introducción al mercado de productos en proceso de investigación (6-8).

A inicios de la presente década se aprueban nuevos anticuerpos monoclonales dirigidos hacia antígenos tumorales o receptores de células T, con el fin de generar un bloqueo de los mecanismos de control y estimular la respuesta inmune contra las células cancerosas (9). Estos medicamentos representan un nuevo abordaje al tratamiento sistémico del cáncer y se definen como inhibidores de puntos de control inmunitario (IPCI), siendo los primeros el ipilimumab, un anticuerpo dirigido contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (anti-CTLA4) (10), y el nivolumab, anticuerpo dirigido contra la proteína programada de muerte celular (anti PD-1) (11).

A diferencia de lo predominantemente observado con los tratamientos dirigidos a blancos moleculares, las nuevas moléculas de inmunoterapia logran un incremento sustancial de la supervivencia global en tumores con alta letalidad como el cáncer de pulmón (11). El éxito de este nuevo abordaje se ha extendido a varios tipos de cáncer y ha generado un gran auge frente al desarrollo de otras formas de manipulación de la respuesta inmune como forma básica del tratamiento de las neoplasias malignas, dentro de las que se cuentan las vacunas basadas en neoantígenos.

A diferencia de los antígenos asociados a tumor, los neoantígenos están ausentes en las células sanas y se distinguen de las líneas germinales, por lo que constituyen un blanco ideal para tratamientos con inmunoterapia como la transferencia adoptiva de linfocitos T y las vacunas antitumorales (12-14). Este tipo de vacunas representan, en teoría, varias ventajas frente a otras formas de inmunoterapia incluyendo mejores tasas de respuesta dada su independencia de la carga mutacional y la inestabilidad microsatelital, menores efectos secundarios debido a la especificidad y el carácter no autólogo de los neoantígenos, y la posibilidad de mejor control en el tiempo basada en la memoria funcional del sistema inmune (15).

A pesar de su reciente desarrollo, su gran potencial para el tratamiento del cáncer podría, al igual que olas tecnológicas previas, tener impacto significativo en la práctica clínica y en la respuesta de los sistemas de salud al control de la enfermedad; por ello, basado en sus principios biológicos y el estado del arte, se propone en este documento una discusión acerca del efecto potencial de las vacunas basadas en neoantígenos sobre estos aspectos.

Para soportar la redacción del manuscrito se realizó una búsqueda de información no estructurada en PubMed y GoogleScholar. La búsqueda se hizo como respaldo de los argumentos presentados incluyendo publicaciones a favor y en contra de los mismos y priorizando los artículos de revisión que resumen la evidencia disponible. La revisión de referencias en los artículos inicialmente seleccionados llevó a la identificación de nuevas fuentes de información.

Principios biológicos de las vacunas basadas en neoantígenos

La capacidad de evadir la respuesta inmune como característica de la célula tumoral se da por múltiples mecanismos moleculares y celulares en el proceso de inmunoección que acompaña la carcinogénesis (16-17). La función de vigilancia ejercida por el sistema inmune elimina células tumorales de forma permanentemente; sin embargo, las células con bajo potencial inmunológico escapan a este control, y además independientemente de su capacidad inmunogénica, la célula tumoral en su proceso evolutivo adquiere capacidad de evadir su destrucción inhabilitando diferentes componentes del sistema inmune (17). En este escenario, el éxito de la inmunoterapia depende del potencial intrínseco de la neoplasia para generar la respuesta inmune, de su capacidad para establecer un microambiente tumoral inmunosupresivo y de su sensibilidad a los mecanismos efectores inmunes (18).

La evidencia de modelos preclínicos muestra un mayor desarrollo de tumores en ausencia del componente adaptativo del sistema inmune; los estudios en humanos han evidenciado respuesta antitumoral tras la infusión de linfocitos tumorales infiltrantes y bloqueo de puntos de control inmunitario. Estos hallazgos develan la relevancia de los linfocitos T en el control tumoral a partir del reconocimiento de epítopes por el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) (14,19).

En el proceso de transformación maligna, el epítome de péptidos que se presentan en la superficie celular por el CMH se modifica en donde las alteraciones acumuladas de la célula tumoral pueden llevar a la generación de tramos nuevos de secuencias de aminoácidos que adhieren al CMH induciendo la activación del sistema inmune (20). En efecto, diversos estudios han mostrado para diferentes tipos de cáncer una asociación entre mayor carga de

neoantígenos, una respuesta de células T más fuerte y mejores resultados clínicos (14). Adicionalmente, las poblaciones de células T se encuentran expandidas en escenarios de actividad inmune antitumoral efectiva y varios estudios muestran cómo las células T ligadas a neoantígenos específicos inducen citotoxicidad en las células tumorales que presentan los péptidos mutados (12).

En general existen tres plataformas sobre las que se han desarrollado vacunas antitumorales (tabla 1)(14,15,21). Dentro de estas, diferentes vacunas basadas en ácidos nucleicos han sido evaluadas como medio para codificar proteínas antigénicas y proveer una función adyuvante. La inmunogenicidad y la respuesta clínica de las vacunas terapéuticas basadas en ADN han sido hasta el momento limitadas, hecho relacionado quizás con las dificultades para su entrega al interior del núcleo celular, lo que limita la eficiencia de su absorción y en consecuencia la transcripción y presentación del antígeno (15). Las vacunas de ARN evitan la integración en el genoma de la célula huésped reduciendo de esta forma riesgos potenciales; adicionalmente no requieren entrega en el núcleo sino en el citoplasma celular (13,21), y su evaluación ha mostrado reducción en la aparición de metástasis y respuesta tumoral objetiva en pacientes con melanoma (22).

Las vacunas basadas en péptidos pueden dirigirse a antígenos asociados a tumor, antígenos de línea germinal cancerígena, antígenos asociados a virus o antígenos tumorales específicos (neoantígenos) (15). Similar a las vacunas de ARN, un estudio reciente mostró buena respuesta polifuncional de linfocitos T CD4 y CD8 y respuesta clínica en pacientes con melanoma para una vacuna dirigida a 20 neoantígenos por paciente (23). Adicionalmente, dos reportes recientes de estudios de fase I mostraron una elevada respuesta de linfocitos T CD4 y CD8 en pacientes con glioblastoma, lo que indica el potencial de las vacunas basadas en neoantígenos para el manejo de tumores con baja inmunogenicidad y elevada supresión inmune en el microambiente tumoral (12).

Tabla 1. Vacunas antineoplásicas

Tipo de vacuna	Principio activo	Ventajas/Desventajas
Basadas en células		
Células tumoral completa	Las células pueden ser autólogas o alogénicas (derivadas de líneas celulares). Para su uso como antígenos las células tumorales se inactivan por calor, tratamiento químico o radiación.	No requieren la identificación de péptidos. Pueden usarse en múltiples pacientes. Son inespecíficas pero las de células autólogas pueden producir una respuesta específica y las de células dendríticas podrían basarse en antígenos específicos. Pueden inducir tolerancia central. Alto costo y tiempos prolongados para desarrollo y manufactura
Células dendríticas	Son células autólogas estimuladas con antígenos tumorales de diferentes maneras incluyendo productos de lisis tumoral, proteínas purificadas, péptidos, ADN o ARN.	
Basadas en proteínas		
Antígenos tumorales	Pueden utilizar cualquiera de los antígenos tumorales: asociados a tumor, de células de línea germinal, de oncoproteínas virales, o antígenos tumorales específicos (neoantígenos)	Síntesis fácil, alta estabilidad, alta seguridad por su elevada especificidad. No inducen tolerancia central. Requieren de la identificación de péptidos con alto potencial inmunogénico.
Péptidos sintéticos	Usualmente compuestas de 20-30 aminoácidos dirigidos a epitopes específicos de antígenos tumorales. Pueden modificar los antígenos para fusionar citoquinas, anticuerpos y otros péptidos inmunogénicos	La producción de vacunas personalizadas (por paciente) tiene elevado costo
Basadas en material genético		
ADN	Utilizan el ADN como plásmido y el ARN como ARN mensajero, los que pueden ser captados por la célula presentadora de antígenos y traducidos en péptidos que estimulan la respuesta inmune	Pueden codificar múltiples proteínas. Pueden estimular el sistema inmune innato y de esta forma actuar como adyuvante. Dificultad para la entrega del material al interior de la célula, particularmente las basadas en ADN que deben entregarlo a nivel del núcleo. Los métodos para favorecer una entrega mas eficiente (electroporesis o vectores virales) tienen limitado uso en la práctica clínica
ARN		

Las vacunas dirigidas a neoantígenos tienen la ventaja de utilizar únicamente los componentes antigénicos necesarios para despertar la respuesta inmune; estos antígenos, como proteínas no-autólogas generadas por mutaciones somáticas no sinónimas son altamente específicas (13). Sin embargo, al momento las vacunas no han logrado por sí mismas una completa eliminación de los tumores y en algunos casos como en el tratamiento de glioblastoma multiforme, todos los pacientes en los estudios clínicos fallecieron en progresión a pesar de la buena respuesta al tratamiento (24). Estos resultados se relacionan con los retos que imponen la heterogeneidad tumoral, la variabilidad en la carga mutacional y la actividad inmunosupresora en el microambiente tumoral (12-15,20).

En este contexto, la adecuada identificación de neoantígenos y la predicción de su capacidad inmunogénica (afinidad por el CMH) son críticas para

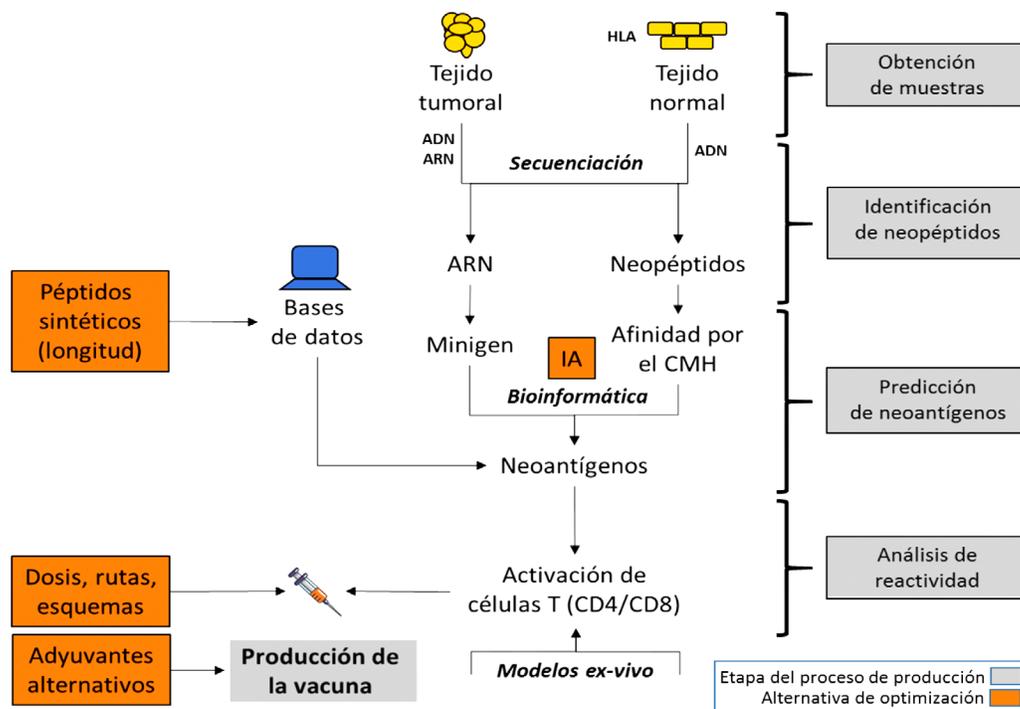
el desarrollo de vacunas terapéuticas. En términos teóricos, el neoantígeno ideal debería estar formado de epitopes codificados por mutaciones compartidas por varios pacientes y debería provenir de mutaciones localizadas en genes conductores, lo cual reduciría el riesgo de escape inmunológico; no obstante, la mayoría de neoantígenos identificados en cánceres con alta carga mutacional como el melanoma provienen de mutaciones únicas al tumor del paciente en estudio (genes pasajeros) (25). Adicionalmente, neoepitopes derivados de mutaciones conductoras de elevada frecuencia como BRAF en melanoma y tumores de tiroides no necesariamente muestran un nivel elevado de afinidad por el CMH (26).

El privilegio de mutaciones conductoras y el uso de múltiples neoantígenos como blanco terapéutico comprenderían entonces los principales mecanismos para superar las limitaciones descritas (13); sin embargo, la diversidad de mutaciones somáticas en

diferentes tipos de tumor y en diferentes individuos limitan el uso extendido de las vacunas, por lo que de momento parece crucial una adecuada selección de pacientes y la combinación con otras modalidades de tratamiento, además de la selección y predicción de neoantígenos como ya se expresó (27).

La secuenciación de nueva generación del exoma completo y el uso de bioinformática y algoritmos de inteligencia artificial constituyen los mecanismos esenciales para la identificación y predicción de

neoepítopes, los cuales, una vez identificados, deben analizarse en pruebas ex-vivo para evaluar su capacidad inmunogénica (fig. 1). Apesar del desarrollo tecnológico, la identificación de neoantígenos sigue siendo un reto y, en general, los métodos actuales llevan a una baja tasa de validación para su uso en la producción de vacunas personalizadas (1%-3%) (12,28), situación que induce la búsqueda de alternativas para optimizar su inmunogenicidad y eficacia más allá de la identificación y predicción de neoantígenos como base de las mismas (fig. 1).



La identificación de neoantígenos se puede hacer mediante secuenciación a partir de muestras de tejido o mediante su identificación en bases de datos. La predicción de afinidad por el CMH y de la activación de células T se basa en algoritmos informáticos que utilizan herramientas de inteligencia artificial (IA); no obstante, la evaluación de reactividad se realiza mediante el uso de modelos ex-vivo. La producción de péptidos sintéticos posibilita modificar su longitud en busca de estimular la respuesta tanto de CD4 como de CD8 mediante su ligando al CMH clase 2 (29). El uso de adyuvantes con mayor potencial inmunogénico (agonistas de receptores tipo Toll, estímulo de CD40, inducción de inflamación en el sitio de inyección, etc.) y la optimización de dosis, rutas y esquemas de vacunación representan la posibilidad de mejorar los resultados a la fecha obtenidos en estudios clínicos (14).

Figura 1. Desarrollo y producción de vacunas basadas en neoantígenos.

Vacunas basadas en neoantígenos y carga de enfermedad

Los logros obtenidos con la inmunoterapia y los mecanismos de su vía efectora plantean la posibilidad de su extensión a un número importante de neoplasias malignas. Sin embargo, su evaluación ha privilegiado tumores con alto potencial inmunogénico (melanoma, cáncer de pulmón, inestabilidad microsatelital) (14), que no necesariamente son los más prevalentes.

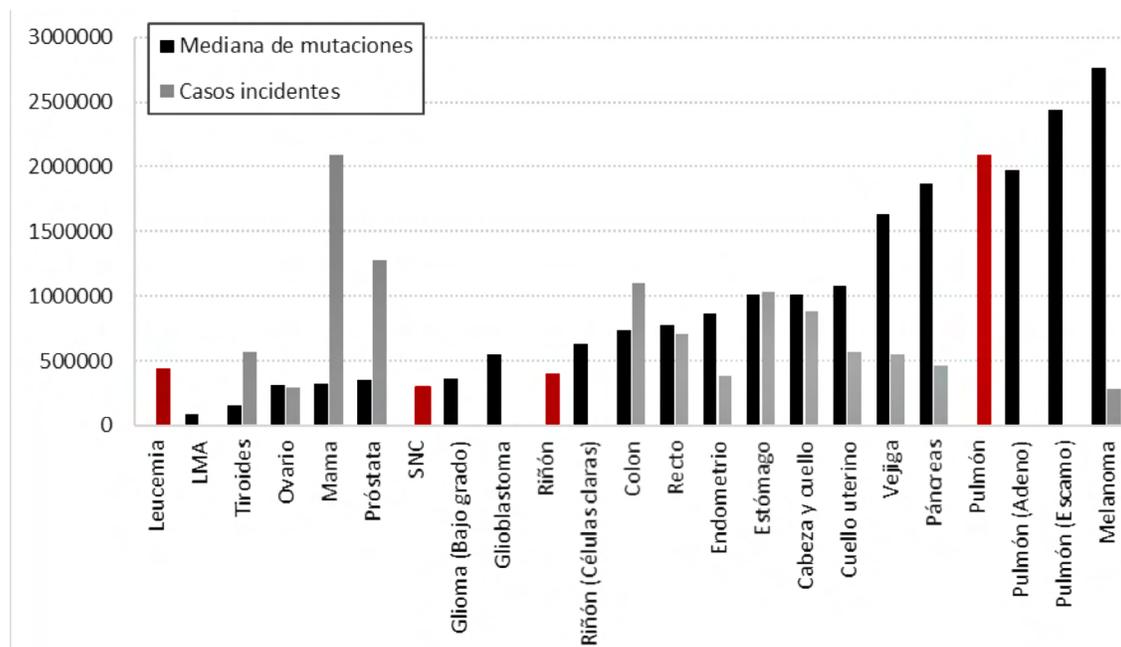
La extensión de la inmunoterapia genera incertidumbre frente a la sostenibilidad de los sistemas de salud, pero a su vez da luces sobre la probabilidad de tener mayor impacto en la reducción de la mortalidad, la cual hasta el momento se determina mayoritariamente por intervenciones preventivas sobre tumores como los asociados a infección y a tabaco, y como se anotó, por la detección temprana del cáncer (29).

Las intervenciones preventivas han mostrado hasta el momento ser más costo-efectivas que las

intervenciones terapéuticas; sin embargo, quizás con excepción de la vacunación contra el virus del papiloma humano, su potencial impacto en la reducción de la mortalidad no ha avanzado mayoritariamente en los últimos años (30). De forma similar, la tamización como herramienta de detección temprana solo se ha consolidado para tres tipos de cáncer (cuello uterino, mama y colon), y su implementación genera controversia frente a la necesidad de una elevada inversión de recursos (asequibilidad) y la capacidad de los sistemas de salud para implementar programas efectivos (31). En consecuencia, el desarrollo de alternativas terapéuticas con alta eficacia, reducidos efectos secundarios y potencial uso extendido en un número amplio de tumores resulta de alto valor para el control del cáncer, ya que contrasta con herramientas disponibles como los medicamentos dirigidos a blancos moleculares, los que en la mayoría de casos benefician a una proporción minoritaria de pacientes dada la baja prevalencia de las mutaciones blanco, la limitada respuesta a tratamiento (32), y como se anotó, su moderado impacto en la supervivencia global. Además, es conocido que aun entre tumores con alto potencial inmunogénico las tasas de respuesta a los IPCI no superan el 30% (14).

El potencial descrito en el caso de las vacunas basadas en neoantígenos se contrabalancea por la dificultad para identificar antígenos candidatos, ya que solo alrededor del 10% de las mutaciones no sinónimas en las células tumorales podrían generar péptidos mutantes con gran afinidad por el CMH, pero solo alrededor del 1% de dichos péptidos podría ser reconocido por las células T (13,19). De allí que los tumores con gran carga mutacional resulten mejores candidatos para el tratamiento con este tipo de vacunas, aún cuando es posible inducir una respuesta adecuada en los tumores sin dicha condición como ya se describió.

En términos generales, los tumores de mayor prevalencia corresponden a neoplasias con bajo potencial inmunogénico que escapan al proceso de inmunoección, durante el cual tumores con alto potencial inmunogénico tienden a ser eliminados (fig. 2)(12,25,26); adicionalmente, algunos de estos tumores tienen diagnósticos elevados de neoplasias indolentes (mama, próstata, tiroides)(33), los cuales coinciden con la más baja expresión de neoantígenos en diversos estudios (34).



La carga mutacional corresponde a la mediana de mutaciones por tipo de tumor según datos del Atlas del genoma del cáncer; para efectos de representación se expresa por 10⁴. Los datos de incidencia corresponden a las estimaciones para la población mundial en 2018. Para las leucemias, tumores del sistema nervioso central (SNC), cáncer renal y cáncer de pulmón los datos de carga mutacional corresponden a subtipos de la enfermedad mientras que los de incidencia corresponden a casos globales de la enfermedad (barras rojas).

Fuentes: Castle JC et al. (26) - Globocan 2018 (35)

Figura 2. Relación entre carga mutacional e incidencia de cáncer.

La exposición a ciertos factores de riesgo puede también jugar un papel relevante en la identificación de neoantígenos asociada a la carga mutacional. En el caso del cáncer de pulmón (un tumor con elevada prevalencia derivada de la exposición a tabaquismo), se observa una relación directa entre la exposición a tabaco y la carga mutacional. Por el contrario, la presencia de VPH de alto riesgo en los tumores de cabeza y cuello se asocia con menor carga mutacional, sugiriendo que en este caso la infección podría reducir la necesidad de mutaciones en ciertos genes conductores para inducir el daño celular (26).

El tipo de cáncer parecería entonces un determinante del éxito terapéutico. De hecho, terapias como la de células T con receptor de antígeno quimérico han mostrado resultados promisorios en neoplasias hemato-linfoideas, pero su extensión a tumores sólidos ha sido limitada (15). De otra parte, un análisis del microambiente tumoral para 14 tipos de cáncer mostró que la carga mutacional no tuvo relación con la presencia de neoantígenos en carcinoma hepático, cáncer de próstata y cáncer de tiroides, y que la relación entre carga de neoantígenos, expresión de PD-L1 y actividad citolítica es cambiante entre tipos de cáncer sin asociación clara entre estas variables para tumores como el glioblastoma multiforme y los cánceres de próstata, cabeza y cuello, y pulmón de células no pequeñas (34).

El mejor entendimiento de las implicaciones de la variabilidad en la carga mutacional y la expresión de neoantígenos frente al éxito terapéutico de las vacunas y otras formas de inmunoterapia permitirá una mejor selección de tumores y pacientes, reduciendo de esta forma la incertidumbre frente a los efectos de las nuevas tecnologías en la carga de enfermedad y la sostenibilidad de los sistemas de salud. De momento, la menor probabilidad de identificar y predecir neoantígenos en tumores de alta prevalencia relaja la incertidumbre sobre la carga económica; sin embargo, la respuesta al tratamiento en tumores con bajo potencial inmunogénico y la posibilidad de transformar tumores fríos en tumores calientes generan de nuevo alarmas frente a los costos del tratamiento del cáncer asociados al desarrollo de vacunas basadas en neoantígenos, a pesar de que, desde otra perspectiva, estas representen un futuro promisorio en el control de la enfermedad.

Las vacunas basadas en neoantígenos en la práctica clínica

El incremento en la supervivencia global observado con los IPCI representa un punto de quiebre en la tendencia al uso de desenlaces centrados en la neoplasia y no en el paciente para la evaluación de tecnologías. A la fecha, los estudios de fase temprana para las vacunas basadas en neoantígenos han utilizado como desenlaces objetivo la supervivencia libre de progresión, la supervivencia libre de recaída y las tasas de respuesta (22-24); no obstante, sería deseable que en fases subsiguientes se apunte como objetivos primarios la medición de la supervivencia global y la calidad de vida, toda vez que las bases biológicas descritas apuntan a un control más efectivo del tumor con menos efectos adversos dada la especificidad y condición no autóloga de los neoantígenos (15).

De otra parte, la combinación de las vacunas basadas en neoantígenos con IPCI ha mostrado mejor control tumoral y respuesta completa en tumores refractarios como producto de una mayor potenciación de la respuesta inmunológica (14), pero la posibilidad de combinar las vacunas con otras formas de tratamiento más allá de la inmunoterapia tiene interesantes potencialidades. Su combinación con radioterapia y quimioterapia podría mejorar la respuesta de las células T por diferentes mecanismos como la mayor producción de antígenos, la reducción de la inmunosupresión en el microambiente tumoral, el incremento en el transporte de células T al tejido y la mayor actividad funcional de células T no ligadas a neoantígenos específicos (13). Adicionalmente, de obtenerse una mejoría en la respuesta terapéutica, podría reducirse la dosificación de otras terapias sistémicas disminuyendo de esta forma su toxicidad.

Un área con poca discusión a la fecha es el uso combinado con cirugía. En la actualidad, el tratamiento multimodal es la elección en enfermedad localmente avanzada, pero a pesar de las ventajas de este abordaje, los resultados observados son disímiles entre tipos de cáncer debido a la eficacia variable de los tratamientos sistémicos, la toxicidad asociada que limita su uso más extendido y las variaciones en el orden de administración de los tratamientos (neoadyuvancia, adyuvancia, concomitancia) (36,37). La posibilidad de utilizar las vacunas en esquemas combinados con cirugía, particularmente en adyuvancia, podría no solo lograr mejores resultados en el

control local sino además extender el tiempo libre de enfermedad, visión que se podría ampliar al manejo de la enfermedad temprana en tumores con alta letalidad como el cáncer de páncreas, dada la alta especificidad y bajos efectos secundarios de las vacunas basadas en neoantígenos.

Los efectos potenciales en la práctica clínica del uso de las vacunas en abordajes combinados incluyen no solo la variación en la frecuencia de uso de las intervenciones terapéuticas, sino además la conformación de equipos interdisciplinarios y la relación de los mismos con la industria de tecnología biomédica. Como se anotó, los tratamientos multimodales han inducido la acción interdisciplinaria, lo que comprende las especialidades básicas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, y en una visión más integral, los servicios de soporte oncológico (3). Desde el desarrollo de terapias dirigidas a blancos moleculares se vislumbra la necesidad de incluir en el equipo multidisciplinario la visión de la biología molecular, hecho que se ha surtido en gran medida con el entrenamiento del patólogo; sin embargo, el uso de vacunas basadas en neoantígenos y su combinación potencial con otras terapias sistémicas requeriría una participación más activa de biólogos y bioinformáticos a fin de tomar la mejor decisión terapéutica (número y longitud de neoantígenos a utilizar, vía de suministro, tipo de combinaciones) y tener mayores garantías en el desarrollo de las vacunas.

De otra parte, la mayor eficacia y seguridad derivada de la identificación de neoantígenos únicos al tumor de cada paciente se contrapone con los retos de producir una vacuna única para cada caso, situación que genera un relacionamiento diferente de los servicios oncológicos con las compañías de tecnología biomédica con una cadena de suministro de mayor complejidad, en donde el tiempo, la comunicación permanente durante el proceso de producción y la coordinación logística son factores críticos.

Acceso a las vacunas basadas en neoantígenos en los servicios oncológicos

Paradójicamente, la medicina de precisión (tratamientos personalizados) ha basado su introducción en la rutina de servicios, en gran medida, en una evidencia de menor precisión que las tecnologías precedentes para el manejo sistémico del cáncer. Más allá del modesto efecto sobre desenlaces relacionados con

el paciente, esto concierne a las dificultades que impone al diseño de estudios clínicos la naturaleza de intervenciones altamente específicas para el individuo y por tanto no generalizables a un grupo amplio de pacientes, a la imposibilidad de incluir en un estudio todas las combinaciones terapéuticas que darían mejores resultados de acuerdo con los perfiles moleculares de cada paciente, y a la toma de decisiones basada en la mirada restringida que otorga una muestra simple de tejido (biopsia) frente a la vasta heterogeneidad tumoral existente (38).

Las vacunas basadas en neoantígenos tienen mayor especificidad que las terapias dirigidas a blancos moleculares, por lo que su evaluación en estudios aleatorizados de fase 3 representa un reto, que se traduce en incertidumbre para los procesos de evaluación tecnológica, su licenciamiento y su introducción en los servicios oncológicos, e induce la justificación de aprobaciones y prácticas basadas en estudios pequeños de fases tempranas (tabla 2), con constitución de cohortes post-licenciamiento en donde se verifiquen los resultados previos; procedimiento que ha generado serios cuestionamientos por la baja correlación observada en los resultados pre y post-licenciamiento en el caso de las terapias dirigidas a blancos moleculares (6).

De otra parte, la selección de neoantígenos para la producción de vacunas se basa, igual que las terapias dirigidas a blancos moleculares, en el análisis de una muestra de tejido que se complementa con pruebas funcionales ex-vivo (fig. 1) (20). A este respecto, la disponibilidad de tejido para los múltiples análisis que requeriría su combinación con otras terapias puede resultar un reto ante tumores con baja accesibilidad anatómica, y a su vez, la disponibilidad de tecnologías para el análisis resulta determinante para el acceso al tratamiento no solo entre individuos (por su costo) sino además entre poblaciones.

Tabla 2. Estudios clínicos de vacunas basadas en neoantígenos registrados en clinicaltrials.gov

Tipo de cáncer	Fase I	Fase I/II	Intervenciones	Combinaciones
Páncreas	4		Vacuna de neoantígenos Vacuna de péptidos Vacuna de ADN	Ninguna GM-CSF Quimio adyuvante
Vejiga (urotelial)	1		Vacuna de neoantígenos	Atezolizumab
Mama (triple negativo)	1	3	Vacuna de péptidos Vacuna de ADN	Nab-paclitaxel Durvalumab
Melanoma	2		Vacuna de péptidos	Ninguna Nivolumab, ipilimumab
Tumores sólidos	1	3	Vacuna de péptidos Vacuna de ADN Vacuna de ARN	Ninguna Nivolumab, ipilimumab
Glioblastoma	1		Células dendríticas	Radioterapia Nivolumab, ipilimumab
Cáncer renal	1		Vacuna de péptidos	Ipilimumab
Leucemia linfocítica	1		Vacuna de péptidos	Ciclofosfamida
Pulmón	2		Células dendríticas	Ninguna
Carcinoma hepatocelular	1		Vacuna de péptidos	Termoablación
Próstata	1		Vacuna de ADN	Nivolumab, ipilimumab

Adaptado de: Jiang T et al., J Hematol Oncol; 2019 (12).

Como se anotó, la identificación y predicción de neoepítopes se realiza mediante secuenciación de nueva generación y el uso de algoritmos de inteligencia artificial (fig. 1). A la fecha existen varias herramientas para la predicción con algoritmos construidos sobre grandes bases de datos, algunas de ellas con información de epítopes experimentalmente validados (12); sin embargo, la tasa de validación de neoantígenos sigue siendo muy baja, situación que podría ser aun más deficiente en poblaciones diferentes a aquellas que aportaron la información para las bases de datos existentes, y particularmente crítica para países en desarrollo en donde la recolección de dicha información es poco probable en el corto y mediano plazo.

La última etapa en la producción de vacunas basadas en neoantígenos es su formulación, proceso que a la fecha toma de 3 a 5 meses (13). Para un uso

extendido, la producción de vacunas personalizadas requiere una mirada diferente a las prácticas de manufactura actuales que basan su optimización en la producción a gran escala (14). Esto no ocurre aún en países de altos ingresos y su introducción en países de menores ingresos se ve poco factible, lo que incrementa la brecha existente en el control de la enfermedad.

Conclusiones

Las vacunas basadas en neoantígenos son una alternativa promisorio para el tratamiento del cáncer dada su potencial eficacia y la seguridad derivada de su especificidad. La información disponible sugiere efectos positivos en el control de la enfermedad y en la práctica clínica, mientras que su introducción plantea retos a los sistemas de salud en torno a su reglamentación y sostenibilidad.

La promesa de tratar los pacientes como individuos únicos buscando su mayor beneficio y menor riesgo contribuiría a reducir las diferencias en la obtención de resultados con el tratamiento del cáncer generando mayor equidad. Sin embargo, debido a la complejidad de su proceso de producción, es posible que las vacunas basadas en neoantígenos tarden más que otros medicamentos dirigidos a blancos moleculares en ingresar a mercados de poblaciones de ingresos medios y bajos, a lo que se suma el hecho de que la información de epítopes disponible en bases de datos no es representativa de estas poblaciones, lo que genera una menor posibilidad de predicción de epítopes ante la falta de información estructurada.

En consecuencia, trabajar con visión de futuro en el establecimiento de marcos regulatorios y operativos apropiados para su investigación, desarrollo y manufactura resulta fundamental a fin de buscar el máximo aprovechamiento de estas tecnologías y reducir las barreras de acceso por nivel de ingreso.

Bibliografía

- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
- Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutierrez B, Lambea J, Tres A, Valladares M, et al. Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. *Cancers (Basel)*. 2011;3(3):3279-330. <https://doi.org/10.3390/cancers3033279>
- Murillo R, Wiesner C, Acosta J, Piñeros M, Pérez JJ, Orozco M. Modelo para el cuidado del cáncer en Colombia. Bogotá: Serie Documentos Técnicos INC No. 5; 2015.
- Hanahan D, Weinberg RA. The Hallmarks of Cancer. *Cell*. 2000;100(1):57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Falzone L, Salomone S, Libra M. Evolution of Cancer Pharmacological Treatments at the Turn of the Third Millennium. *Front Pharmacol*. 2018;9:1300. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01300>
- World Health Organization. Pricing of Cancer Medicines and its Impacts. Geneva: WHO; 2018.
- Albrecht B, Menu P, Tsao J, Webster K. The Next Wave of Innovation in Oncology. McKinsey Cancer Center. McKinsey&Company; 2016.
- Ciani O, Buyse M, Drummond M, Rasi G, Saad ED, Taylor RS. Time to Review the Role of Surrogate End Points in Health Policy: State of the Art and the Way Forward. *Value Health*. 2017;20(3):487-95. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.10.011>
- Ascierto PA, Brugarolas J, Buonaguro L, Butterfield LH, Carbone D, Daniele B, et al. Perspectives in immunotherapy: meeting report from the immunotherapy bridge (29-30 November, 2017, Naples, Italy). *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):69. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0377-z>
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New Eng J Med*. 2010;363(8):711-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>
- Jiang T, Shi T, Zhang H, Hu J, Song Y, Wei J, et al. Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):93. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0787-5>
- Peng M, Mo Y, Wang Y, Wu P, Zhang Y, Xiong F, et al. Neoantigen vaccine: an emerging tumor immunotherapy. *Mol Cancer*. 2019;18(1):128. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1055-6>
- Hu Z, Ott PA, Wu CJ. Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer. *Nat Rev Immunol*. 2018;18(3):168-82. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.131>
- Pan RY, Chung WH, Chu MT, Chen SJ, Chen HC, Zheng L, et al. Recent Development and Clinical Application of Cancer Vaccine: Targeting Neoantigens. *J Immunol Res*. 2018;2018:4325874. <https://doi.org/10.1155/2018/4325874>
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Bhatia A, Kumar Y. Cellular and molecular mechanisms in cancer immune escape: a comprehensive review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(1):41-62. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.865519>
- Galluzzi L, Chan TA, Kroemer G, Wolchok JD, López-Soto A. The hallmarks of successful anticancer immunotherapy. *Sci Transl Med*. 2018;10(459): eaat7807. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat7807>
- Schumacher TN, Scheper W, Kvistborg P. Cancer Neoantigens. *Annu Rev Immunol*. 2019;37:173-200. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053402>
- Chu Y, Liu Q, Wei J, Liu B. Personalized cancer neoantigen vaccines come of age. *Theranostics*. 2018;8(15):4238-46. <https://doi.org/10.7150/thno.24387>
- Hollingsworth RE, Jansen K. Turning the corner on therapeutic cancer vaccines. *NPJ Vaccines*. 2019;4:7. <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0103-y>

22. Sahin U, Derhovanesian E, Miller M, Kloke BP, Simon P, Löwer M, et al. Personalized RNA Mutanome Vaccines Mobilize Poly-Specific Therapeutic Immunity Against Cancer. *Nature*. 2017;547(7662):222-6. <https://doi.org/10.1038/nature23003>
23. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, Shukla SA, Sun J, Bozym DJ, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature*. 2017;547(7662):217-21. <https://doi.org/10.1038/nature22991>
24. Keskin DB, Anandappa AJ, Sun J, Tirosch I, Mathewson ND, Li S, et al. Neoantigen vaccine generates intratumoral T cell responses in phase Ib glioblastoma trial. *Nature*. 2019;565(7738):234-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0792-9>
25. Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science*. 2015;348(6230):69-74. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4971>
26. Castle JC, Uduman M, Pabla S, Stein RB, Buell JS. Mutation-Derived Neoantigens for Cancer Immunotherapy. *Front Immunol*. 2019;10:1856. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01856>
27. Aurisicchio L, Pallocca M, Ciliberto G, Palombo F. The perfect personalized cancer therapy: cancer vaccines against neoantigens. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018;37(1):86. <https://doi.org/10.1186/s13046-018-0751-1>
28. Koşaloğlu-Yalçın Z, Lanka M, Frentzen A, Logandha Ramamoorthy Premalal A, Sidney J, Vaughan K, et al. Predicting T cell recognition of MHC class I restricted neopeptides. *Oncoimmunology*. 2018;7(11):e1492508. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1492508>
29. Aldous AR, Dong JZ. Personalized neoantigen vaccines: a new approach to cancer immunotherapy. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(10):2842-9. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.10.021>
30. Murillo R, Robles C. Research Needs for Implementing Cancer Prevention and Early Detection in Developing Countries: From Scientists' to Implementers' Perspectives. *Biomed Res Int*. 2019;2019:9607803. <https://doi.org/10.1155/2019/9607803>
31. World Health Organization. Global Report on Cancer. Geneva: WHO; 2020; in press.
32. Nature Editorial. A call for pragmatism in cancer research. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):193. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.41>
33. Srivastava S, Koay EJ, Borowsky AD, De Marzo AM, Ghosh S, Wagner PD, et al. Cancer overdiagnosis: a biological challenge and clinical dilemma. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(6):349-58. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0142-8>
34. Chen YP, Zhang Y, Lv JW, Li YQ, Wang YQ, He QM, et al. Genomic Analysis of Tumor Microenvironment Immune Types across 14 Solid Cancer Types: Immunotherapeutic Implications. *Theranostics*. 2017;7(14):3585-94. <https://doi.org/10.7150/thno.21471>
35. International Agency for Research on Cancer/World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon: IARC; 2018. [Consultado el 15 de enero de 2020]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr>
36. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngiow SF, Takeda K, et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov*. 2016;6(12):1382-99. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0577>
37. O'Donnell JS, Hoefsmit EP, Smyth MJ, Blank CU, Teng MWL. The Promise of Neoadjuvant Immunotherapy and Surgery for Cancer Treatment. *Clin Cancer Res*. 2019;25(19):5743-51. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-2641>
38. Moscow JA, Fojo T, Schilsky RL. The evidence framework for precision cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):183-92. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2017.186>

REPORTE DE CASO

Modificación de la técnica de Bernard-Burow en la reconstrucción total del labio inferior: presentación de un caso

Modification of the Bernard-Burow technique in total reconstruction of the lower lip: case report.

Enrique Chaparro-Aranguren^a, Julio Ochoa^b, Jose Geles^c, Carlos Rondón^d

Fecha de sometimiento: 10/02/2020, fecha de aceptación: 03/06/2020

Disponible en internet: 17/09/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.355>

Abstract

Lip carcinoma is one of the most common malignancies in the head and neck region. Squamous-cell carcinoma is the most frequent type of histological cell carcinoma, chiefly affecting the lower lip. Different techniques for reconstructing defects of the lower lip after neoplasia resection are used; however, preserving the functionality and aesthetics of this area poses a challenge due to the anatomical position that causes accumulation of saliva, thus delaying the healing process. We present a total lower lip reconstruction extended towards the chin by using the Burow's triangle, significantly improving functional and aesthetic results.

Keywords: Lip Neoplasms; Squamous-cell carcinoma; Burow's technique; Flag flap; Reconstruction.

Resumen

El carcinoma de labio es uno de los más comunes de la cabeza y el cuello. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamocelular y afecta predominantemente al labio inferior. Existen distintas técnicas para la reconstrucción de los defectos del labio inferior posterior a la resección oncológica, sin embargo, preservar la funcionalidad y la estética de esta zona es un desafío debido a la alta incidencia de xialorrea, microstomía, alteraciones de la continencia y el habla posterior a la reconstrucción. Se presenta un caso de reconstrucción total de labio inferior ampliada hacia el mentón utilizando el triángulo de Burow y que obtuvo buenos resultados funcionales y estéticos.

Palabras clave: Neoplasia de labio; Carcinoma escamocelular; Técnica Burow; Colgajo en bandera; Reconstrucción.

Introducción

Los labios son el centro dinámico del tercio inferior de la cara, por lo que es parte fundamental de la armonía facial, además son de gran importancia para funciones básicas como la alimentación, el habla, la respiración y las relaciones interpersonales.

Preservar la funcionalidad y la estética representa un gran reto para los cirujanos reconstructivos, ya que es una estructura anatómica y funcionalmente compleja compuesta por piel, tejido subcutáneo, fibras musculares esfinterianas, glándulas salivales y mucosa (1,2).

El manejo de resección del cáncer deja secuelas como la transgresión del labio como unidad estética, alteración de la continencia oral y limitación de la apertura oral (3). Se han descrito diferentes técnicas para

^aDepartamento de Cirugía plástica reconstructiva oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia

^bEgresado Pregrado de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia

^cEgresado Pregrado de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, D. C., Colombia

^dResidente Cirugía Plástica, Universidad Militar, Bogotá, D. C., Colombia

reparar estos defectos, dependiendo del tamaño y ubicación. Algunas consideraciones previas al procedimiento reconstructivo incluyen: el tamaño del vestíbulo, la forma del bermellón y la apertura bucal. Igualmente, se debe tener en cuenta la disposición de las subunidades estéticas bermellón, comisura labial, mentón, vestíbulo y labio inferior.

La reconstrucción se puede realizar con cierre primario para los defectos menores al 30% de la longitud del labio, sin embargo, para defectos mayores se requiere usualmente el uso de colgajos (4). Para defectos totales del labio inferior el colgajo más común es el de Burow y sus variedades. Para defectos menores se encuentran colgajos como el de Karpandzic, Guilles, Yotsuyanagi, et al (5).

Se describe el caso de una reconstrucción total de labio inferior aplicando una técnica modificada

basada en el colgajo de Bernard-Burow y que utiliza los triángulos que en el colgajo original se desechan para ofrecer cobertura interna al defecto de mucosa secundario al avance de los colgajos laterales y de esta manera disminuir la probabilidad de microstomía. De igual manera, se realizó una Z plastia en el mentón para dar más altura al labio.

Caso clínico

Paciente masculino de 71 años con defecto de espesor total que compromete el 100% del labio inferior y extendido hacia margen superior de la unidad del mentón, secundario a resección oncológica de carcinoma escamocelular (figs. 1 y 2).

Centro de Investigaciones Oncológicas Clínica Cio-Sad San Diego, 2019.



Figura 1. Izq. Paciente con lesión. Der. Paciente con marcación del área receptiva y donadora. Obsérvese en detalle la posición del triángulo equilátero de Burow con vértice en la comisura labial.

Descripción quirúrgica

Se realiza reconstrucción utilizando el triángulo de Burow, cuyo vértice limita con la comisura labial y la base lateral (triángulo equilátero) cuyo lado debe ser la mitad de la longitud del labio. A continuación, se describe el paso a paso de la técnica:

1. Se diseñó el triángulo de piel como colgajo en bandera (pedículo de tejido celular subcutáneo superior que hace de asta y la piel liberada en todo su perímetro la bandera) (fig. 3).

2. El triángulo de mucosa y músculo no se libera totalmente como la piel y se debe cortar supero lateral y supero medial o sea de pedículo inferior, avanza medialmente y se puede liberar más ayudando a dar volumen al bermellón y se sutura con su contraparte (fig. 3) dando longitud y profundidad adecuada al neovestíbulo.
3. Una vez posicionado el triángulo de Burow en el vestíbulo se realiza el avance de piel de mejilla hacia la línea media para la reconstrucción del neolabio en su tercio superior (fig. 3).
4. Se realiza un colgajo de avance de mentón ayudado con Z plastias para cobertura del defecto residual a nivel del tercio inferior (fig. 4).



Figura 2. Área reseca: se reseca todo el labio inferior con el vestibulo (obsérvense los dientes y el borde inferior del defecto aproximadamente 13 mm inferior al surco gingivolabial).

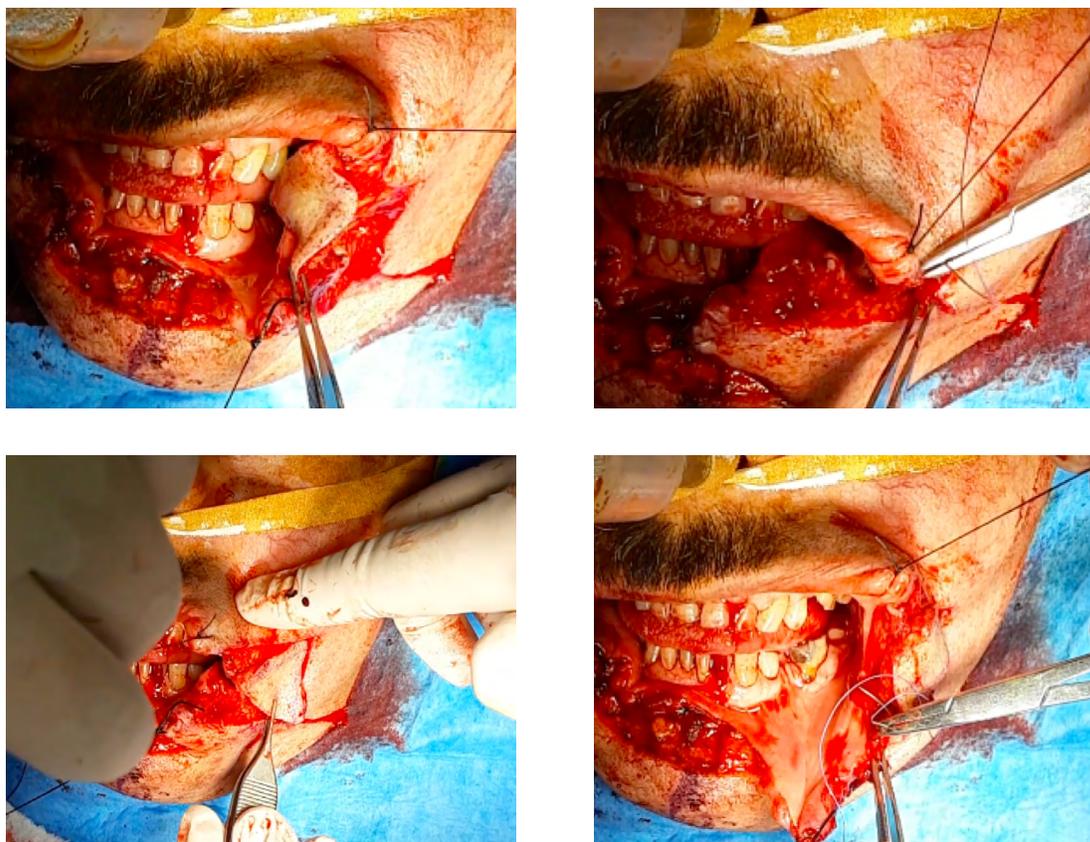


Figura 3. Arriba izquierda: Colgajo dermograso de pedículo subcutáneo superior (se libera la base superior de la piel y del tejido celular subcutáneo aproximadamente 6mm). Arriba derecha: Piel del Triángulo de Burow: de pedículo superior en bandera (tejido celular subcutáneo). El vértice del triángulo de Burow se avanza y se medializa para hacer un neo-vestíbulo medial y la mitad del bermellón. Abajo izquierda: El vértice del triángulo de piel se sutura en el vértice del triángulo de mucosa que apareció después de rotar y alcanzar el colgajo de mucosa. Nótese que el avance del colgajo desde su pedículo esté suelto. Esta maniobra permite posicionar mejor el colgajo en el área cruenta que queda después del avance del colgajo de mucosa. El triángulo ya se ubicó en el espacio que dejó el avance y medicalización del vestibulo del triángulo de Burow. Abajo derecha: Se sutura el vértice inferior del triángulo de piel con la comisura labial y de esta manera podemos ver el avance del triángulo equilátero.

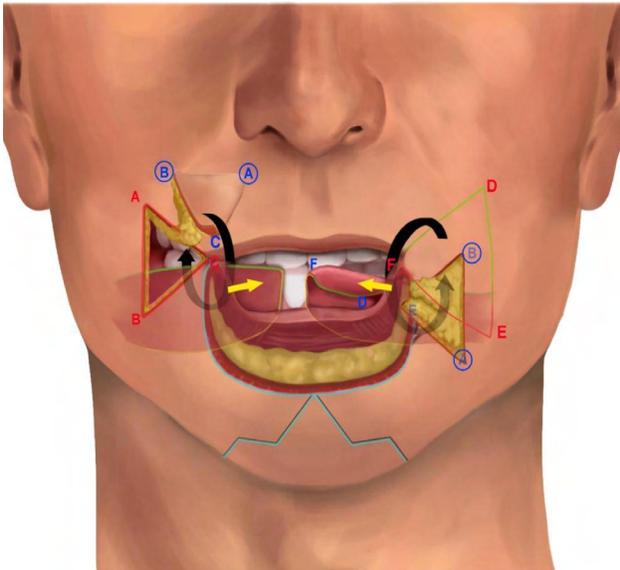


Figura 4. ABC-rojo: Triángulo equilátero de piel de vértice en la comisura labial. ABC-azul: Colgajo en bandera liberado (pedículo subcutáneo superior). DEF-rojo: Triángulo equilátero de mucosa vértice en la comisura labial. DEF-azul: posición en que queda la mucosa del vestibulo (da volumen al bermellón y se une para darle altura y profundidad al vestibulo).

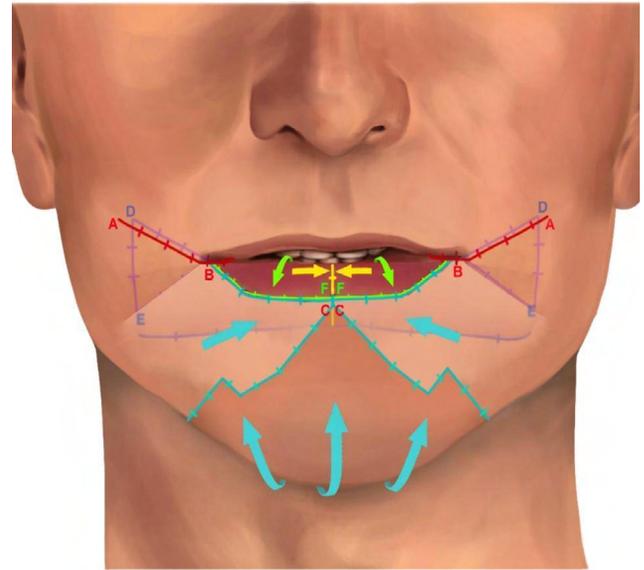


Figura 5. Las flechas azules muestran el avance del colgajo del mentón y las suturas verdes muestran las Z plastias, todas estas maniobras ayudan a dar volumen, altura, profundidad adecuadas para este tipo de reconstrucción. El triángulo equilátero de piel y mucosa inicial es transferido a la cara interna de la cavidad bucal en el área de la comisura labial como se observa en la figura 6.

Ilustraciones propias realizadas por: Alfredo Orjuela (orjuela.visual@gmail.com) con Photoshop.

Resultados



Figura 6. Arriba izquierda y centro: Se observa adecuado cierre de la boca preservando la sonrisa y la apertura sin microstomía. Arriba derecha: Postoperatorio tardío. Nótese en la última foto el triángulo equilátero de piel que pasó a formar parte del vestibulo ganando aproximadamente 3x3 cm.

Discusión

La reconstrucción de lesiones mayores a dos tercios de la longitud del labio presenta frecuentemente problemas funcionales a la hora de conservar la función esfinteriana del mismo. Para este tipo de defectos se utilizan generalmente dos técnicas: el colgajo de Camile Bernard modificado por Webster-Burow y la reconstrucción con la técnica de Karapandzic (6).

La reconstrucción del labio inferior es más difícil que el superior debido a que la ley de la gravedad favorece la incidencia de sialorrea, lo que repercute en el entorno social del paciente. Esta técnica mejora notablemente este síntoma, además no interfiere en la masticación, deglución y da buena profundidad al vestíbulo.

La técnica de Camile Bernard se fundamenta en reparar el labio inferior mediante colgajos de avance de mejilla; este colgajo tiene inconvenientes como retracción del labio inferior, maloclusión y fuga de saliva (6). Por otro lado, se encuentra el colgajo de Bernard modificado por Webster, que se modificó para lograr mejorar los resultados funcionales de la técnica original de Bernard; esta consiste en la utilización de cuatro colgajos de distancia que permiten avanzar mejor los dos pedículos y favorecer los resultados funcionales. A pesar de la modificación se sigue presentando retracción marcada del labio inferior y un labio superior más grueso y proyectado hacia delante. Adicionalmente, se requiere casi siempre un segundo tiempo quirúrgico para la reconstrucción del bermellón. A diferencia del colgajo de Webster-Bernard quien utiliza triángulos no equiláteros y en el margen externo del labio superior, el presentado es un triángulo equilátero cuyo vértice es la comisura labial, el tamaño es la mitad de la distancia del labio que se va a reconstruir y la piel del triángulo se utiliza a manera de colgajo en bandera (pedículo subcutáneo de pedículo lateral).

El colgajo posterior del triángulo que corresponde al músculo mucoso se medializa uniéndose en ambos lados en el tercio superior del labio, lo anterior sumado al colgajo de avance del mentón, brinda una mayor longitud al labio y al neovestíbulo, permitiendo así que se acumule la saliva conservando su función. Es importante en estos colgajos que tienen un pedículo de tejido celular subcutáneo pequeño, se liberen de su base para permitir más avance y rotación y llegar fácil hacia el vestíbulo, sin que quede un cierre tenso.

El colgajo de Karapandzic está inspirado en la técnica de abanico de Gillies (7) que tiene muy buenos resultados

para lesiones menores a 2/3 del labio, defectos mayores requieren técnicas distintas. Esta técnica además ha mostrado limitaciones ya que no aporta suficiente tejido labial, lo que lleva a microstomía y a pérdida de la comisura bucal causando finalmente problemas para la ingesta de alimentos.

Otro colgajo frecuentemente utilizado para la reconstrucción subtotal o total del labio inferior es la técnica de Von Bruns realizada por primera vez en 1857 (8). Esta técnica también fue modificada para preservar las estructuras neurovasculares y permite la reconstrucción completa del labio inferior con mínima microstomía y distorsión labial.

El colgajo de Karapandzic y Bernard Burow (9) son los más usados para defectos grandes del labio inferior, teniendo la ventaja de ser un procedimiento de un solo tiempo. Sin embargo, siguen presentando pobres resultados estéticos y funcionales, lo que obliga a la búsqueda de nuevas técnicas para este tipo de reconstrucción. Se sugiere la modificación de la técnica de Bernard-Burow utilizada para la reconstrucción de este tipo de defectos, ya que mostró resultados estéticos y funcionales óptimos al preservar la función del esfínter, la adecuada profundidad del vestíbulo y de la apertura ora, además de mantener la apariencia estética del bermellón.

El uso del triángulo de Burow se viene utilizando desde la década de los noventa, inicialmente para reconstrucciones en columela y posteriormente para el labio inferior. Con la técnica presentada se favorece la altura y la longitud del neolabio, la profundidad del vestíbulo y el aspecto del bermellón, permitiendo así una adecuada apertura oral, habla y continencia al disminuir la probabilidad de microstomía.

Bibliografía

1. Odell MJ, Varvares MA. Microvascular Reconstruction of Major Lip Defects. *Facial Plast Surg Clin N Am*. 2009;17(2):203-9. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2009.01.006>
2. Denadai R, Sarmiento GS, Buzzo CL, Raposo-Amaral CE, Raposo-Amaral CA. Use of Bernard- Webster Flap for lower lip reconstruction after excision of squamous cell carcinoma: analysis of functional results. *Rev Bras Cir Plást*. 2015;30(1):8-17. <https://doi.org/10.5935/2177-1235.2015RBPC0110>
3. Chaparro EA, Cardona MA. Reconstrucción total de labio superior con colgajo musculocutáneo nasolabial de orbicularis oris bilateral. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2013;17(4):158-61. [https://doi.org/10.1016/S0123-9015\(13\)70163-X](https://doi.org/10.1016/S0123-9015(13)70163-X)

4. Baumann D, Robb G. Lip Reconstruction. *Semin Plastic Surg.* 2008;22(4):269-80. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1095886>
5. McCam KE, Park SS. Lip Reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2005;13(2):301-14. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2004.11.005>
6. Konstantinovic VS. Refinement of the Fries and Webster modifications of the Bernard repair of the lower lip. *Br J Plast Surg.* 1996;49(7):462-5. [https://doi.org/10.1016/S0007-1226\(96\)90031-4](https://doi.org/10.1016/S0007-1226(96)90031-4)
7. Hanasono MM, Langstein HN. Extended Karapandzic Flaps for Near-Total and Total Lower Lip Defects. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(3):1199-205. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e318205f3ce>
8. Hauben DJ, Ben-Meir P. The Application of von Bruns Technique in Lower Lip Reconstruction. *Eur J Plast Surg.* 1986;9:105-7. <https://doi.org/10.1007/BF00298949>
9. Brinca A, Andrade P, Vieira R, Figueiredo A. Karapandzic flap and Bernard- Burrow-Webster flap for reconstruction of the lower lip. *An Bras Dermatol.* 2011;86(4 Supl 1):S156-9. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000700041>

REPORTE DE CASO

Hepatectomía central combinada con ligadura de la vena porta derecha en un niño con hepatoblastoma bilobar: reporte de un caso

Central hepatectomy combined with ligation of the right portal vein in a child with bilobar hepatoblastoma: a case report

Miurkis Endis^a, Luis Marcano^a, Fernanda Llanos^b, Jhon Chimbo^c, Xavier Abril^d, Francisco Faican^e, Agustín Vintimilla^f

Fecha de sometimiento: 21/02/2020, fecha de aceptación: 03/06/2020
Disponibile en internet: 19/10/2020

<https://doi.org/10.35509/01239015.468>

Abstract

Hepatoblastoma is a malignant tumor. Surgical resection is the goal of treatment. A 7-month-old female patient with a hepatic mass in segments IV A and B, V, and VIII, classified as PRETEXT III. A central hepatectomy preserving segments VI, VII, II, and III, and a double biliodigestive derivation were performed. The right portal vein involved was ligated to produce a compensatory hyperplasia of the left liver, retaining the right one as an auxiliary. At 14 days, the left liver had increased by 48.1%. As an alternative to transplantation, central hepatectomy was combined with ligation of the right portal vein in a single surgical time.

Keywords: Hepatoblastoma; Biliodigestive; Hepatectomy.

Resumen

El hepatoblastoma es un tumor maligno, la resección quirúrgica es la meta del tratamiento. Paciente de 7 meses de edad con masa hepática en los segmentos IV A y B, V y VIII, clasificada como PRETEXT III, se realizó hepatectomía central conservando segmentos VI, VII, II, III y doble derivación biliodigestiva. La vena porta derecha involucrada, se ligó para producir hiperplasia compensadora izquierda, conservando el derecho como auxiliar. Hígado izquierdo en 14 días aumentó 48.1%. Como alternativa al trasplante, en un tiempo quirúrgico se combinó hepatectomía central con ligadura de la vena porta derecha.

Palabras clave: Hepatoblastoma; Biliodigestiva; Hepatectomía.

Introducción

El hepatoblastoma (HB) es un tumor pediátrico maligno muy raro, de origen embrionario a partir de células precursoras de hepatocitos (1). La incidencia anual corresponde de 0,5 a 1,5 casos por millón de niños, predomina en el sexo masculino y en menores de

3 años (2,3). Su patogénesis no está bien identificada y se considera que influye la predisposición genética (1). Los subtipos difieren en pronóstico: el fetal con baja actividad mitótica se asocia con un mejor resultado, mientras que el indiferenciado de células pequeñas como la paciente que se reporta, tiene un pronóstico desfavorable (4). Es una neoplasia

^a Unidad de Cirugía Pediátrica y Trasplante Hepático, Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador

^b Departamento de Pediatría, Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador

^c Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador

^d Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador

^e Unidad de Imagenología, Hospital Vicente Corral Moscoso, Cuenca, Ecuador

^f Unidad de Trasplante Hepático, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador

altamente agresiva que eventualmente se disemina a los ganglios linfáticos regionales, los pulmones, las glándulas adrenales, el cerebro y la médula ósea.

La resección quirúrgica es la meta en el tratamiento y el factor pronóstico más importante, aunque la exéresis completa inicial es posible solo en un tercio de los enfermos (3,4). Deben evitarse los esfuerzos por reseccionar en pacientes con alto riesgo de mortalidad o de resecciones subtotales y márgenes con infiltración microscópica y realizar quimioterapia citorreductora preoperatoria (4-6). En algunos casos (17%) puede requerir un trasplante hepático por lo que deben referirse a centros con experiencia en cirugía hepatobiliar (7). La sobrevida a largo plazo con resección curativa y quimioterapia adyuvante oscila entre 50% y 90% (4,7,8). El objetivo del siguiente reporte de caso es presentar una estrategia quirúrgica que hasta donde conocen los autores no ha sido comunicada y que podría ser de gran valor en los niños con estadios avanzados de la enfermedad o como alternativa al trasplante hepático.

Caso clínico

Se reporta una paciente de 7 meses de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés, con una semana de evolución de distensión abdominal y alza térmica. En ecografía abdominal se evidenció una masa sólida a nivel hepático. Alfafetoproteína (AFP) menor a 100 ng/ml. La tomografía axial computarizada (TAC) describió masa tumoral hepática lobulada de 12 x 9,2 x 11,7 cm que ocupaba los segmentos IV A y B, V y VIII (fig. 1). El doppler definió masa sólida, que desplazaba la vena porta extrahepática posteriormente, con velocidad de hasta 63 cm/s e incremento de la velocidad sistólica de la arteria hepática. En la resonancia magnética nuclear de abdomen contrastada (fig. 1), se reportó una lesión tumoral de aspecto sólido multilobulada de bordes parcialmente definidos localizada en la mayor parte de los segmentos IV, V y VIII. Por tanto, se clasificó como PRETEXT III, con afectación de los sectores medial izquierdo y anterior derecho y un sector adyacente libre (5,8).

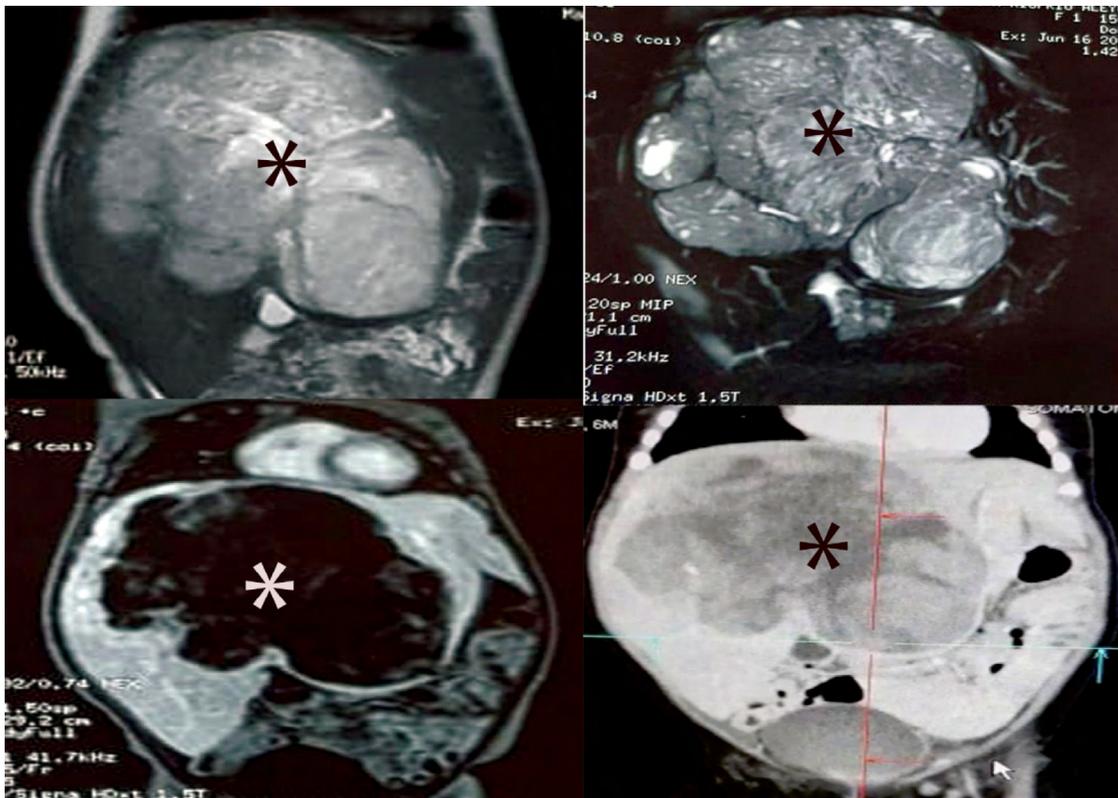


Figura 1. Imagen del tumor (*) en la Angio TAC trifásica y en la resonancia magnética nuclear.

Luego del primer ciclo de quimioterapia previa para citorreducción, según protocolo del SIOPEL Group (6), se produjo empeoramiento progresivo con: aumento de la bilirrubina directa, signos de colestasis, alteración de la coagulación e hipertensión portal progresiva con ascitis de difícil control. La presencia de masa grande, la pobre respuesta a la quimioterapia, el deterioro clínico, la afección de la vena hepática media y la íntima relación con la vena porta derecha hicieron considerar el trasplante hepático, sin embargo, se decidió la cirugía para exéresis del tumor por no disponer de este recurso terapéutico en este momento y por el mal estado general.

Inicialmente se consideró realizar una resección extendida de los segmentos IV al VIII, sin embargo, por la pequeña masa residual en estudio volumétrico con TAC trifásica de 64 cortes (< 30 %), se decidió conservar los segmentos II, III, VI y VII teniendo en

cuenta la necesidad de quimioterapia postoperatoria y por eso fue necesario conservar arterias sectoriales y segmentarias. Además, la vena porta derecha se encontraba involucrada sin posibilidad de resección completa del tumor si se conservaba la parte inicial de la misma y su calibre dificultó la interposición de un injerto, por lo que se decidió ligarla con la intención de producir una hiperplasia más rápida compensadora del remanente hepático izquierdo y con ello disminuir la probabilidad de la insuficiencia hepática residual. Los segmentos VI y VII quedaron solo con irrigación arterial y la presunción de que funcionarían como auxiliar hasta el crecimiento compensador de los segmentos II y III. Se realizó por tanto hepatectomía central o mesohepatectomía conservando los segmentos VI, VII, II y III, así como doble derivación biliodigestiva en “Y de Roux”. Quedaron intactas tanto las venas como las arterias hepáticas (figs. 2, 3).

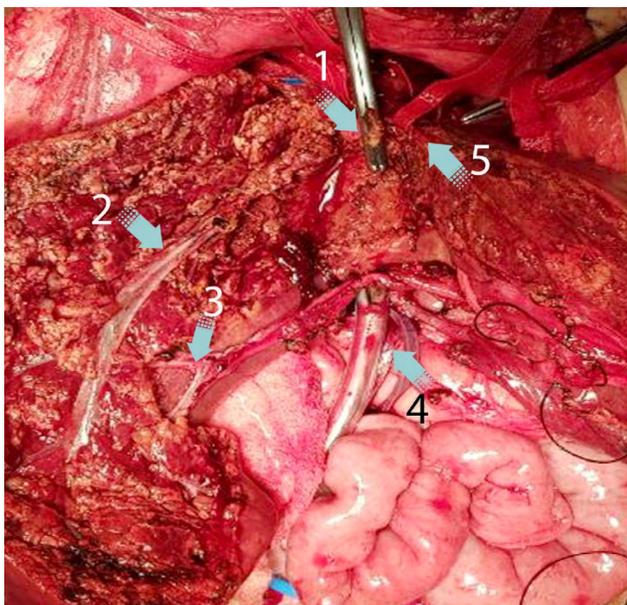


Figura 2. Imagen intraoperatoria del tejido hepático residual y de estructuras vasculares. Vena hepática media (1), vena hepática derecha (2), sitio de la ligadura vena porta derecha (3), maniobra de Pringle en el hilo (4) y vena hepática izquierda (5).

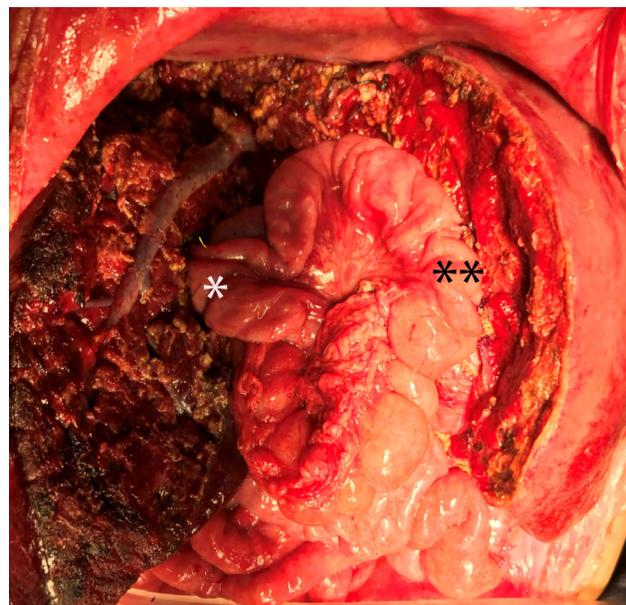


Figura 3. Vista intraoperatoria de la doble derivación biliodigestiva en los remanentes hepáticos derecho (*) e izquierdo (**).

El informe histológico reportó neoplasia maligna de células pequeñas redondas y azules compatibles con HB y bordes de sección libres de infiltración (fig. 4). La inmunohistoquímica confirmó HB indiferenciado con vimentina positiva.

Como complicación presentó una fuga biliar que se resolvió con tratamiento médico a los 20 días y un

episodio de colangitis que evolucionó favorablemente. El control ecográfico doppler reportó que la vena porta izquierda conserva su flujo hepatópeto, con adecuado drenaje de las venas hepáticas derecha e izquierda y flujo arterial de todos los segmentos conservados. El hígado residual del lado izquierdo a los 14 días había aumentado 48,1% y el derecho mantenía su tamaño. Actualmente tiene 24 meses de

operada sin recidiva a nivel hepático, sin embargo, están en estudio las imágenes sugerentes de metástasis pulmonares.

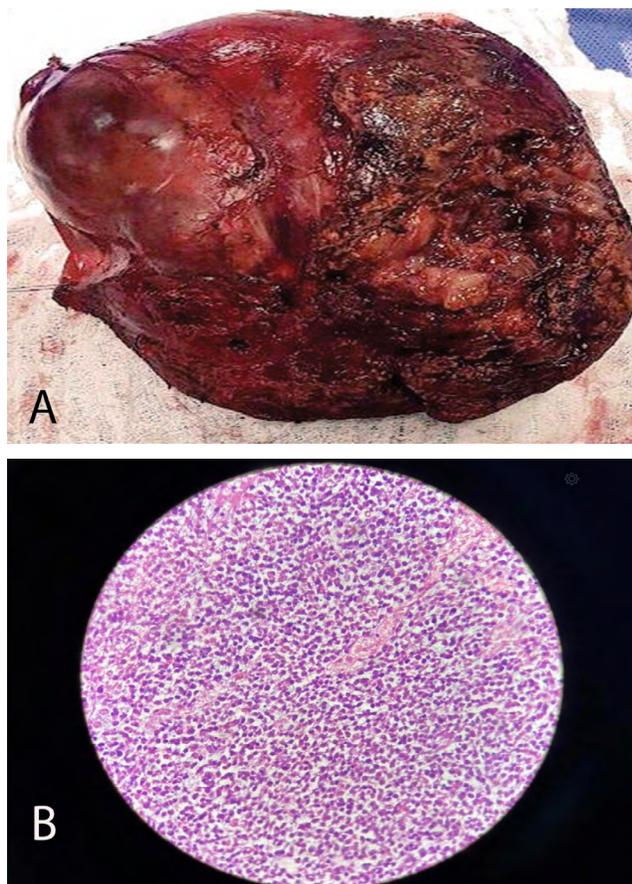


Figura 4. Vista del tumor macroscópico resecado (A) y microscópico (B).

Discusión

La paciente que se reporta estuvo en el grupo 5, de riesgo más alto, según el Childhood Hepatic Tumor International Collaboration (CHIC) (9): PRETEXT alto, compromiso de rama portal, tumor multifocal y AFP menor a 100 ng/ml. Aproximadamente el 90 % de los casos de HB se asocia con niveles elevados de AFP, lo que confirma que es un marcador sensible, pero inespecífico en los tumores hepáticos y que no debe descartarse el HB por un resultado normal de esta prueba, más bien considerarlo de mal pronóstico en este tumor particular (2,9).

La cirugía ha mejorado la supervivencia de los niños con HB. Las nuevas técnicas como la exclusión hepática, la cirugía ex situ, la disección ultrasónica,

la partición hepática asociada a ligadura de la vena porta para la hepatectomía por etapas y las embolizaciones arteriales han impactado en los resultados, especialmente en los casos de gran compromiso del órgano con poco volumen residual. Los pacientes con lesiones multifocales o solitarias extensas, que involucren 4 sectores, la vena cava inferior o las masas centrales que envuelvan estructuras hiliares bilaterales o las venas hepáticas principales como la paciente que se reporta, deben referirse precozmente a centros con experiencia en cirugía pediátrica hepatobiliar pues pueden constituir indicaciones de trasplante (3,4,7,8).

La resección quirúrgica parcial para alcanzar la extirpación incluye segmentectomía, sectorectomía, hemihepatectomía o trisectorectomía. Las mesohepatectomías o las resecciones centrales son procedimientos muy complejos con riesgos de sangrado masivo, infecciones y complicaciones biliares, sin embargo, hay que destacar que son posibles y pueden constituir una alternativa al trasplante hepático cuando no se dispone de este recurso terapéutico, sobre todo en países en vías de desarrollo o porque de ser posibles ambos disminuyen la morbimortalidad (3).

Otro problema grave en la paciente que se describe era la baja posibilidad de remanente hepático suficiente tras realizar una trisectorectomía derecha o hepatectomía derecha extendida o hemihepatectomía derecha extendida. Hasta la fecha se han empleado la embolización de la vena porta derecha o la ligadura pre o intraoperatoria de la vena porta derecha con la intención de provocar una hipertrofia compensatoria en promedio de un 40% en aproximadamente 4 a 8 semanas, tiempo en el cual se realizaría la resección hepática. Estas estrategias han presentado dificultades en los tumores agresivos de rápido crecimiento como el de esta paciente, por el tiempo de espera y porque usualmente el grado de hipertrofia compensatoria es menos importante que lo esperado.

En 2012, Schnitzbauer et al. describieron la técnica ALPPS (Associating Liver Partitiion and Portal Vein Ligation For Staged Hepatectomy) en adultos. Es una técnica en dos etapas diseñada para obtener adecuada hipertrofia del parénquima a corto plazo en pacientes requiriendo resección hepática derecha extendida con reserva funcional limitada (10). Este procedimiento ha evidenciado numerosos beneficios:

el hígado auxiliar temporal es responsable de 60% de la función hepática total en los primeros 6 días y asiste al hígado remanente en sus funciones metabólica, sintética y detoxificadora. El intervalo entre las dos cirugías es corto y hace improbable la propagación tumoral y la formación de adherencias de difícil manejo, por lo que la partición y la separación del hígado evita infiltración directa del tumor hacia el futuro remanente; la recuperación es rápida y los pacientes pueden recibir quimioterapia más temprano y el tratamiento quirúrgico definitivo se realiza en una sola hospitalización (10). Chan et al. demostraron el éxito del procedimiento en un paciente pediátrico (11).

En conclusión, por el estado clínico y las características propias de la paciente que se reportó, se decidió intentar una estrategia que produjera hipertrofia del remanente izquierdo a muy corto plazo, pues en un solo tiempo quirúrgico se combinó la hepatectomía central con la ligadura de la vena porta derecha. La evolución postoperatoria fue satisfactoria y este procedimiento podría representar una invaluable herramienta en los niños con estadios PRETEXT avanzados. Los autores consideran de gran importancia remitir estos pacientes de manera urgente a instituciones que cuenten con servicios de cirugía hepatobiliar y especialidades asociadas para que un grupo multidisciplinario desarrolle protocolos agresivos con mayor probabilidad de resultados positivos.

Bibliografía

1. Czauderna P, López-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(1):19-28. <https://doi.org/10.1097/MOP.000000000000046>
2. Taque S, Brugières L, Pariente D, Bruneau B, Branchereau S, Laithier V, et al. Hepatoblastoma infantil. *EMC - Pédiatria*. 2014;49(4):1-9. [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(14\)68964-2](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(14)68964-2)
3. Caicedo-Rusca L, Sabogal-Niño A, Serrano-Ardila O, Villegas-Otálora J, Botero-Osorio V, Agudelo-Constante M, et al. Hepatoblastoma: trasplante versus resección. Experiencia en un centro de trasplante latinoamericano. *Rev Mex Traspl*. 2017;6(1):18-28.
4. Reikes Willert J. Pediatric Hepatoblastoma Treatment & Management. *Medscape* (Internet) Updated: Sep 15, 2017. (Consultado el 3 de enero 2018) Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/986802-treatment>
5. Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, Czauderna P, de Ville de Goyet J, Gauthier F, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol*. 2007;37(2):123-32. <https://doi.org/10.1007/s00247-006-0361-5>
6. Zsíros J, Maibach R, Shafford E, Laurence Brugieres L, Brock P, Czauderna P, et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multi-agent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2584-90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.4857>
7. Busweiler LAD, Wijnen MHWA, Wilde JCH, Sieders E, Terwisscha van Scheltinga SEJ, Ernest van Heurn LW, et al. Surgical treatment of childhood hepatoblastoma in the Netherlands (1990-2013). *Pediatr Surg Int*. 2017;33(1):23-31. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3989-8>
8. El Asmar A, El Rassi Z. Hepatoblastoma in childhood, long term survival achieved: 2 case reports and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2016;21:55-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.02.019>
9. Czauderna P, Haerberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer*. 2016;52: 92-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.023>
10. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255(3):405-14. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31824856f5>
11. Chan A, Chung PHY, Poon TP. Little girl who conquered the "ALPPS". *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):10208-11. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i29.10208>

In memoriam José Fernando Robledo

Es difícil expresar los sentimientos ante la pérdida de un colega y amigo que fue parte del Instituto Nacional de Cancerología (INC) y un gran líder clínico en el campo de la mastología a nivel nacional. El Dr. José Fernando Robledo realizó sus estudios de cirugía general, cirugía de mama y de tejidos blandos en el INC desde 1983 hasta 1989 donde entró a formar parte del Grupo de mama y tejidos blandos.

Desde un principio se destacó por su interés en las diferentes áreas de la especialidad, con particular énfasis en la reconstrucción de mama e inició este proyecto fundamental para el manejo integral de las pacientes con cáncer de mama con los doctores Miguel Orticochea y Gloria Ordoñez.

En 1992 fue nombrado Jefe de Educación Médica y trabajó en el desarrollo de los diferentes programas de segunda especialidad en Oncología, tanto en el área médica como en la quirúrgica. José Fernando se retira del INC en 1996 y se dedica a su práctica privada en la Clínica del Country donde conforma un grupo multidisciplinario, con nuestros colegas Claudia Ramírez y José Joaquín Caicedo. Uno de sus principales logros fue el diseño y la creación de la Unidad de mama en la Clínica del Country, en donde implementó y manejó el concepto de unidad funcional de cáncer de mama que involucra todas las especialidades relacionadas y conformó un grupo de trabajo para su implementación, el cual siempre se destacó por su papel protagónico a nivel nacional.

En 2004, junto con José Joaquín Caicedo y Claudia Zaa, crean la asociación AMESE para el apoyo de pacientes y familiares con cáncer de mama. Durante su práctica profesional lideró múltiples proyectos de gran relevancia en nuestra especialidad, como la ya mencionada reconstrucción mamaria, la técnica del ganglio centinela, la implementación de las pruebas genómicas y genéticas, entre otros.

En este largo devenir formó una hermosa familia con Beatriz y sus hijas Verónica, Laura y María José, que fue fundamental para obtener todo este desarrollo profesional exitoso. Sin embargo, un accidente le arrebató a María José, su hija menor, situación que José Fernando trató de aceptar, pero el dolor fue mayor y muere el 21 de enero de este año.

Recojo las palabras de su entrañable amigo del alma José Joaquín: José Fernando fue un maestro y un caballero de la mastología colombiana, que dejó un gran legado a las generaciones venideras y será ejemplo a seguir por siempre.

Carlos Duarte. M.D.

Cirujano Oncólogo Mastólogo
Instituto Nacional de Cancerología
Bogotá, D. C., Colombia