

Células tumorales circulantes y cáncer

Circulating tumor cells and cancer

Luis M. Sánchez-Hurtado¹ y Juan Castro²

Sánchez-Hurtado LM, Castro J. Células tumorales circulantes y cáncer. Rev Soc Peru Med Interna. 2017;30(4):215-216.

El cáncer se ha transformado progresivamente en una amenaza creciente para la humanidad. En todas partes del mundo los casos se han multiplicado, empujados por la contaminación ambiental y la carga genética. Dentro de lo ambiental, las infecciones, cada vez más comprometidas en la oncogénesis (hepatitis B, hepatitis C, *Helicobacter pylori*, papilomavirus humano, VIH, HTLV-1, entre otros), son todos factores que incrementan las cifras de cáncer hacia arriba. Aunque se ha mejorado en el diagnóstico, este muchas veces no es temprano y, a la vez, no hay grandes avances terapéuticos.

Las células tumorales circulantes (CTC) son células epiteliales con alteraciones genómicas propias de células malignas, que generalmente aparecen en sangre periférica de personas que padecen cáncer. Fueron descritas a mediados de 1869. Estudios posteriores mostraron que correspondían a células originadas en el cáncer primario y que aparecían tempranamente, cuando las células cancerosas mostraban su división acelerada, su capacidad invasiva y emitían células con la capacidad de viajar por el torrente circulatorio y localizarse en otros tejidos y dar inicio a metástasis del tumor primario.

Las células CTC pueden detectarse en sangre de 85 % y 90 % de los pacientes con tumores malignos y muy rara vez en sangre periférica de personas sanas.

Establecido que estas CTC no son células propias de la sangre y que derivan de la superficie del tumor primario. Así, se ha establecido que a través de estas

CTC el cáncer primario es capaz de sembrar metástasis en una proporción de uno de cada 10^5 a 10^6 CTC. Sin embargo, en algunos casos dan metástasis tardíamente y en otros nunca dan metástasis, pero son una minoría, y la identificación de CTC en estos casos también ayudaría en el diagnóstico precoz de la neoplasia.

COMENTARIOS

El estudio Determinación de células tumorales circulantes en cáncer colorrectal estadio III, en 2008, tuvo como resultado que 72 % de los pacientes con cáncer de colon estudiados presentan CTC con una media de 5 células por 7,5 mL de sangre periférica utilizando el método *Cell Spotter Analyzer* (Veridex LLC) que aísla y determina los CTC mediante técnicas inmunomagnéticas. Se demostró que en este tipo de tumores y en los estudios con las citoqueratinas 8, 18 y 19 se detectan las CTC y permiten establecer un protocolo para estudiar la relación de la cuantificación de estas células con los parámetros clínicos del cáncer del colon.

Otro estudio, en 2010, Cuantificación inmunomagnética de células tumorales circulantes en pacientes con cáncer de próstata, estudió tres grupos de pacientes según el método Veridex, 30 pacientes sanos en el grupo control, 26 con cáncer de próstata localizado y 24 con cáncer de próstata metastásico. Se encontró que solo 10 % de los controles sanos (tres pacientes) tenían una CTC en la muestra de sangre periférica de 7,5 mL, ninguno de los pacientes con cáncer localizado tuvo más de 3 CTC y aquellos con cáncer metastásico tenían niveles de CTC más altos. Se demostró, además, una correlación positiva entre el número de CTC y los valores del

1. Médico internista. UNMSM, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima.
2. Asociado. Departamento de Oncología-Patología. Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia.



antígeno prostático específico con el tamaño de tumor y la presencia de adenopatías. Se concluyó que la búsqueda de CTC en sangre periférica podría representar una posibilidad para lograr una estratificación correcta y estimar un pronóstico adecuado de la enfermedad metastásica.

Las CTC pueden detectarse además en caso de recidiva tumoral, en fallos de la respuesta terapéutica y después de la cirugía del tumor. La detección de CTC podría tener importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas.^{3,4}

Aproximadamente 0,5 % de la población es diagnosticado de cáncer cada año. La tasa de descubrimiento puede ser mayor si se detectaran que hay CTC que nunca producen metástasis u originan pocas metástasis, o si algún tipo de cáncer solo se disemina tarde en la progresión de la enfermedad. Tal situación puede descubrir la propagación de la enfermedad, iniciar el tratamiento directamente en ese subconjunto de las células que tiene el potencial de extender el cáncer, dirigir el tratamiento y permitir que el diagnóstico de cáncer se haga con un simple análisis de sangre. Existen diferentes técnicas que se han utilizado en esta determinación y difieren en los resultados obtenidos. Sería deseable utilizar una técnica sencilla, cuantitativa y reproducible.

Se ha diseñado recientemente el sistema de detección de CTC (*Cell Search System* de Veridex), que es capaz de cuantificar las células epiteliales, separadas mediante un sistema inmunomagnético y teñidas por fluorescencia, mediante anticuerpos monoclonales específicos contra citoqueratina y CD45. La mayoría de estos análisis de las células tumorales que circulan por la sangre buscan células epiteliales que conforman las capas externas de los órganos. Estas no pertenecen a la sangre, pero se encuentran ahí en 85 % a 90 % de los cánceres.⁵

La tecnología de la empresa sueca ICellate AB, desarrollada por un equipo compuesto por oncólogos del Instituto Karolinska e ingenieros de KTH (*Kungliga Teknologiska Hogskolan*), en Estocolmo, Suecia, es la mejor actualmente entre las técnicas en el campo de CTC. Los datos experimentales enseñan que cuando se siembra una célula epitelial en 100 mL de sangre la recuperación ocurre en 96 % con la tecnología descrita.

Una vez atrapadas las células CTC, los científicos pueden realizar varios análisis para ver qué tipo de cáncer es y cuáles serían las mejores acciones terapéuticas para atacarlo. En lugar de capturar las células, científicos del Instituto de Investigación Scripps, en California,

están usando imágenes digitales y computadoras de alta tecnología para contar y caracterizar las células. Con este enfoque, los investigadores disponen una sola capa de células sanguíneas sobre una lámina de vidrio y las etiquetan con un marcador fluorescente que resalta las células epiteliales cuando se usa un microscopio fluorescente. Toman miles de imágenes digitales, que ocupan 100 Gb de información en cada prueba para identificar las CTC.

El grupo de ICellate AB trabaja la nueva técnica junto al equipo informático de Chemometec, una empresa danesa de análisis de imagen, para manejar los datos. Con esta nueva técnica, ICellate AB del Instituto Karolinska, desea demostrar que se puede detectar células cancerígenas de diferente origen, tanto epiteliales como mesenquimales.

En Lima, Sánchez-Hurtado y col. están culminando un trabajo de investigación con esta técnica, en más de 4 500 pacientes admitidos entre 45 y 80 años de edad, no diagnosticados previamente de enfermedad neoplásica. En la actualidad, la detección de CTC se utiliza como predictor de la eficacia del tratamiento, la progresión del tratamiento y la supervivencia en pacientes de varios tipos de cáncer.⁶

En un futuro próximo será posible replicar y secuenciar el ADN de las CTC e identificar el cáncer primario, aun indetectable por otros medios, para precisar la terapéutica de acuerdo al ADN tumoral de las CTC. El diagnóstico precoz y la terapia precisa por la secuenciación modificará el pronóstico del cáncer y la supervivencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vidaurreta M, Sastre J, et al. Determinación de células tumorales circulantes en cáncer colorrectal estadio III. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(9): 333-334.
2. Resel Folkersma L, Olivier Gómez C, San José Manso L, Veganzones de Castro S, Galante Romo I, et al. Cuantificación inmunomagnética de células tumorales circulantes en pacientes con cáncer de próstata: Correlación clínica y patológica. *Arch Esp Urol*. 2010;63(1):23-31.
3. Cristofanelli M, et al. Circulating tumor Cells, disease progression, and survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(8):781-791.
4. Alemar J, Schuur ER. Progress in using circulating tumor cell information to improve metastatic breast cancer therapy. vol. 2013, Article ID 702732, 8 pages, 2013. doi:10.1155/2013/702732
5. Saad F, Pantel K. The current role of circulating tumor cells in the diagnosis and management of bone metastasis in advanced prostate cancer. *Future Oncol*. 2012;8(3):321-331.
6. Cristofanelli M, Hayer DF, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23(7):1420-30.

FECHA DE RECEPCIÓN: 14 de julio de 2017.

FECHA DE ACEPTACIÓN: 15 de diciembre de 2017.