



Panorama del diagnóstico molecular en neoplasias hematológicas

Paola Andrea Acevedo Toro*

Con el advenimiento de la tecnología de punta y el descubrimiento de nuevas características moleculares, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incorporó en la clasificación de neoplasias mieloides y linfoides de 2016, la detección de nuevas mutaciones como marcadores diagnósticos y pronósticos de alto impacto clínico.^{1,2} Según los datos proporcionados por el Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN, por las siglas en inglés), para el año 2018 la incidencia combinada entre leucemias y linfomas en Colombia fue de 8,42 por cada cien mil habitantes; y hay que resaltar que las leucemias ocuparon la posición 10 entre todos los tipos de cáncer, y una de las más altas incidencias en Latinoamérica: 3126 casos por año, con una mortalidad de 2192 fallecimientos por año.³

Las altas tasas de incidencia y mortalidad en nuestro medio ponen de manifiesto un problema clínico emergente. Entre las principales razones se pueden destacar: (i) falta de oportunidad en la atención de poblaciones de bajos recursos; (ii) diagnósticos ambiguos, producto de una comprensión inadecuada de la biología de las enfermedades más complejas; y, por último, (iii) la falta de apropiación en la implementación e interpretación de herramientas especializadas, tales como la citogenética, el inmunofenotipo y la biología molecular, de acuerdo con los protocolos propuestos por la OMS.

En el año 2010, con la implementación de la ley 1384 (Ley Sandra Ceballos), se establecieron las acciones estratégicas para la atención integral del cáncer, así como para la disminución de la morbilidad y mortalidad, y la mejora en la calidad de vida de los pacientes oncológicos, declarándose en el artículo 5 al cáncer como una enfermedad de interés en salud pública y de prioridad nacional para la República de Colombia.^{4,5}

A pesar de los esfuerzos y la normativa vigente, en el país todavía no se garantiza la accesibilidad al diagnóstico oportuno, al seguimiento adecuado y a esquemas terapéuticos adherentes y confiables. De hecho, parte de las pruebas moleculares en el diagnóstico hematológico no se encuentran implementadas en nuestro medio, lo que redundará en diagnósticos y seguimientos imprecisos; así mismo, la remisión de pruebas a otros países incrementa los costos y tiempo de entrega de resultados, y no soluciona la falta de implementación en nuestra localidad.

El panorama genómico de las neoplasias hematológicas es más complejo que la búsqueda de mutaciones aisladas, y debe trascender a la implementación de perfiles genéticos que informen sobre la variabilidad fenotípica, la evolución, el pronóstico y la respuesta a la terapia. El análisis mutacional es fundamental en la innovación de modelos diagnósticos y pronósticos que permitan integrar las características clínicas, los parámetros hematológicos y la morfología celular con la genética y la biología molecular. No obstante, existen algunos retos que se deben considerar al momento de diseñar e implementar estas metodologías:

1. INFRAESTRUCTURA E IMPLEMENTACIÓN DE METODOLOGÍAS ESTANDARIZADAS Y NORMALIZADAS

De acuerdo con las recomendaciones del Grupo Español de Enfermedades Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas (GEMFIN) y La Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia,⁶ es necesario que los ensayos para la búsqueda de mutaciones en

* Microbióloga y Bioanalista. MSc. en Ciencias Básicas Biomédicas. Docente de Hematología. Coordinadora Grupo Hematopatología Molecular. Universidad de Antioquia, Escuela de Microbiología. Contacto: paola.acevedo@udea.edu.co

neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas, (situación extrapolable a las demás neoplasias hematológicas), tengan una sensibilidad entre 1-3 ; por consiguiente, metodologías como la secuenciación tipo Sanger, que tiene una sensibilidad entre 10-20, pirosecuenciación⁵ y PCR-RFLP⁽⁵⁻¹⁰⁾ no garantizan resultados fidedignos, toda vez que requieren un alto número de clonas mutadas. Por el contrario, ensayos con una sensibilidad de 0,1 a 1, como la exómica por secuenciación de última generación (SUG) y las diferentes modalidades de PCR en tiempo real, son opciones válidas que además permiten incorporar las mutaciones más relevantes en un solo panel. Sin embargo, requieren de una infraestructura tecnológica avanzada y onerosa que debe ser analizada desde el costo/beneficio para los pacientes.

2. TALENTO HUMANO

Para el análisis de las pruebas moleculares, y específicamente el SUG, se requiere personal capacitado no solo en biología molecular y bioinformática, sino también con los conocimientos en hematología, que permitan realizar una interpretación adecuada de los datos desde la perspectiva diagnóstica y pronóstica propia de cada enfermedad. El diagnóstico integral insta a la interdisciplinariedad y a la correlación de los resultados derivados de las pruebas especializadas con los hallazgos clínicos y, en consecuencia, debe existir una comunicación permanente entre el médico tratante y el profesional que ejerce en el laboratorio hematológico.

3. GARANTÍA DE REALIZACIÓN DE PRUEBAS MOLECULARES EN NUESTRO CONTEXTO DE SALUD

Quizás uno de los retos más importantes es garantizar el diagnóstico, la evaluación pronóstica y la adherencia a los tratamientos oportunamente para toda la población oncológica. La Resolución 5857 del 2018 por el cual se actualiza integralmente el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación (UPC) incluyó en el Anexo 3: “*Listado de procedimientos de laboratorio clínico del Plan de Beneficios en Salud con cargo*

a la UPC”, la realización de pruebas de biología molecular mediante los códigos CUPS: 90.8.4.12 (estudio molecular de enfermedades), 90.8.4.20 (estudio molecular de genes), 90.8.4.22 (estudio molecular de exones) y 90.8.4.24 (estudio molecular de mutaciones).⁷ No obstante, la norma no siempre refleja la realidad, y en ocasiones los tiempos estimados para la aprobación de las pruebas son excesivos, comprometiendo la calidad de vida de los pacientes, lo que hace ineludible que todos los profesionales de hemato-oncología trabajemos desde una perspectiva salubrista, que prenda no solo por la oferta de métodos normalizados que cuenten con los estándares de calidad, sino también por la realización oportuna de los mismos, lo que sin duda beneficiará a los pacientes y al sistema de salud en general.

Con base en el panorama de las enfermedades hematológicas en Colombia y en particular en Medellín, con el impulso de la investigación hacia los problemas prioritarios de la región y del país, una de las necesidades sentidas en el medio es fortalecer la capacidad científica y tecnológica de los laboratorios para la realización de pruebas diagnósticas certeras y oportunas con altos estándares de calidad y que obedezcan a los protocolos internacionales. Desde la academia, es necesario que la investigación aplicada tenga impacto en el desarrollo social y que además permita delinear la transferencia tecnológica como parte del mejoramiento continuo de la práctica médica en hematología.

La sinergia entre la genética y la biología molecular, redundando en diagnósticos más fidedignos, toda vez que ofrece información del estado genético del paciente, con aplicaciones diagnósticas, pronósticas, en farmacogenómica y en la medicina personalizada. La búsqueda de mutaciones asociadas con pronóstico, transformación leucémica y oncogénesis proporcionan un valor agregado a los hematólogos del país para direccionar de una manera acertada el manejo clínico y terapéutico de los pacientes; hoy, sin duda hemos trascendido de diagnósticos netamente morfológicos a protocolos de manejo que integran estas dos áreas con la morfología celular y la clínica del paciente, tal es el caso de los Sistemas Internacionales de Puntuación para el Pronóstico en mielofibrosis primaria: GPSS y MIPSS (*del inglés Genetics-Based Prognostic Scoring System y Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System, respectivamente*).^{8,9}

La inclusión de metodologías especializadas permite una comprensión más profunda de la biología de estas neoplasias, además, ayuda a resolver esos interrogantes que hace más de una década nos inquietaban: ¿Que hay más allá de una célula neoplásica? ¿Cómo explicar la evolución y diversidad de fenotipos en los pacientes con compromiso hematológico? Aún existe una gran brecha en el conocimiento, pero como diría el crítico y polemista Irlandés George Bernard Shaw (1856-1950) “La ciencia nunca resuelve un problema sin crear otros 10 más”.

REFERENCIAS

1. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May;127(20):2391–405.
2. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–90.
3. **The Global Cancer Observatory** [Internet]. [Consultado 25 Feb 2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>.
4. **Colombia. Congreso de la República.** Ley 1384 de 2010 por la cual se establecen las acciones para el control integral del cáncer en la población colombiana. *Diario Oficial* No 47.685, 17 de abril de 2010. Bogotá D. C.
5. **Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social.** Ley 1383 de 2013 por la cual se adopta el Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2021. *Diario Oficial* No 48.779, 3 de mayo de 2013. Bogotá D. C.
6. **Blessés, C, Cervantes F.** Manual de Recomendaciones en Neoplasias Mieloproliferativas Crónicas Filadelfia Negativas. Grupo Español de Neoplasias Mieloproliferativas Filadelfia Negativas (GEMFIN) [Internet]. 2014. [Consultado 25 Feb 2019]. Disponible en: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2014/documentos/guias/GUIA_GEMFIN.pdf
7. **Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social.** Resolución 5857 del 26 de diciembre 2018 por la cual se actualiza integralmente el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la Unidad de Pago por Capitación [Internet]. [Consultado 25 Feb 2019]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/plan-obligatorio-de-salud-pos.aspx>
8. **Vannucchi AM, Guglielmelli P, Rotunno G, Pascutto C, Pardanani A, Ferretti V, et al.** Mutation-Enhanced International Prognostic Scoring System (MIPSS) for Primary Myelofibrosis: An AGIMM & IWG-MRT Project. *Blood*. 2014 Dec 4;124(21):405-405.
9. **Tefferi A, Guglielmelli P, Finke C, Lasho TL, Gangat N, Ketterling R, et al.** Integration of Mutations and Karyotype Towards a Genetics-Based Prognostic Scoring System (GPSS) for Primary Myelofibrosis. *Blood*. 2014 Dec 4;124(21):406-406.