

La innovación sensorial para detección no invasiva del cáncer de mama

Sensorial innovation for non-invasive breast cancer detection

Miriam Rodríguez-Esquivel¹, Mónica Graciela Mendoza-Rodríguez², Tomás Hernández-Quijano³, Teresa Apresa-García¹, Ricardo López-Romero¹, Reynaldo Hernández-Santiago¹ y Mauricio Salcedo^{1*}

Resumen

El cáncer de mama representa un gran reto por el contexto de género, su “look”, el contexto social y cultural, así como la probabilidad de que la detección oportuna sea de fácil acceso. Si bien en la actualidad contamos con pruebas de imagen para su detección, los nuevos y numerosos casos detectados tanto en mujeres jóvenes como en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando no hay más que ofrecer que cuidados paliativos, abren oportunidad para desarrollar nuevos y prometedores sistemas de detección. Tratando de buscar soluciones al proceso organizativo de las células tumorales y adaptarlas para su detección oportuna, la biomimesis abre la oportunidad para nuevos enfoques no invasivos y desarrollos innovadores. En la actualidad, la detección de compuestos orgánicos volátiles (llamado también volatoloma), emitidos por las células tumorales mediante narices biológicas y narices con inteligencia artificial, podrían representar una realidad para la detección oportuna del cáncer y otras enfermedades. Es posible que una prueba de detección oportuna para las enfermedades incluyendo al cáncer esté pronta.

Palabras clave: Neoplasias de la Mama; Compuestos Orgánicos Volátiles; Enfermedades de la Mama

Abstract

Breast cancer represents a great challenge due to the context of gender, social and cultural aspects, as well as of the possibility of making accessible early detection methods. Currently, detection mostly relies on image tests (invasive procedures). However, due to new and numerous cases detected in young women, and detected in such advanced stages that only palliative care may be offered, there is opportunity to develop new, innovative and promising detection tests. In order to find solutions to the organizational process of tumor cells, and adapt them for early detection, biomimesis eases the development of new non-invasive approaches and innovative designs. Nowadays, the volatile organic compounds detection (also called volatolome) emitted by tumoral cells can be detected with the use of biological and/or artificial intelligent noses. This approach may represent a real opportunity for the early detection of cancer and several pathologies. There is no doubt that novel test for early detection of different diseases will be soon reality.

Keywords: Breast Neoplasms; Volatile Organic Compounds; Breasts Diseases

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Laboratorio de Oncología Genómica. Ciudad de México; ²Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Unidad de Biomedicina. Tlalnepantla, Estado de México; ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada en Guerrero, Jefatura de Prestaciones Médicas. Chilpancingo, Guerrero. México

Correspondencia:

*Mauricio Salcedo
E-mail: masava89@gmail.com

Fecha de recepción: 20/08/2019

Fecha de aceptación: 29/01/2020 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 1:S104-115

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000121

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

A nivel mundial el cáncer de mama (CaMa) ocupa uno de los primeros lugares en incidencia por cáncer en la población femenina, en México se presentan datos muy similares. De acuerdo con la información publicada por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC o *International Agency for Research on Cancer*) respecto al registro de más de 340 tipos de cáncer provenientes de 185 países diagnosticados en el período 1975-2016, esta enfermedad es un problema serio de salud pública que atañe tanto a países desarrollados como a países en vías de desarrollo.¹

A pesar de que en las últimas décadas el gobierno mexicano, a través de distintos servicios de salud como el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ha implementado un programa nacional para la detección temprana y oportuna del CaMa, basado en la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, que incluye la realización de mastografía, pláticas y talleres sobre cáncer de mama y autoexploración, las tasas de incidencia y mortalidad para esta neoplasia no han mostrado un decremento significativo. Por el contrario, parece que seguirán aumentando de manera importante debido al envejecimiento poblacional, a los cambios en los patrones reproductivos, a una mayor prevalencia de los factores de riesgo y a los problemas para el acceso oportuno a la detección, el diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado.² Entre los diversos factores involucrados para responder a esta situación podemos mencionar: 1) la escasa cobertura de los programas nacionales para la detección temprana del CaMa en poblaciones de mediano y alto riesgo (teniendo en cuenta que el programa de detección temprana está limitado a un determinado sector de la población), 2) infraestructura y recursos limitados (deficiencias en instalaciones, equipo y personal capacitado), 3) la falta de un método de tamizaje para la detección temprana de esta enfermedad, 4) alto porcentaje de resultados falsos positivos y falsos negativos en las mamografías y 5) la precaria participación de la sociedad civil en los programas de prevención, por mencionar algunos. Otro grave problema es que en nuestro país cada vez hay más mujeres jóvenes con cáncer, siendo ellas quienes presentan las variedades más agresivas de la enfermedad, a comparación de las mujeres mayores. Las pacientes jóvenes no son candidatas a estudios de mastografía de modo que se han convertido en población de muy alto riesgo y vulnerabilidad.

Para contrarrestar estas deficiencias y limitaciones es urgente el desarrollo de métodos de diagnóstico

precisos, con porcentajes de sensibilidad y especificidad superiores a los métodos convencionales,³ (Fig. 1) y que, idealmente, permitan detectar la enfermedad antes de que los síntomas aparezcan o, en su defecto, que la detecten en las primeras etapas. Este tipo de desarrollos abonaría a un contundente éxito del Programa Nacional de Detección Temprana y Prevención del CaMa, pues reducirían significativamente el presupuesto asignado para el tratamiento de esta neoplasia y, por consecuencia, las tasas de mortalidad a largo plazo derivadas de esta neoplasia.

Actualidad en los métodos de imagen para la detección de CaMa

Entre los distintos enfoques que hoy en día existen para hacer un diagnóstico de CaMa se encuentran los métodos de análisis de imagen, como la mastografía, la imagen de resonancia magnética (MRI), el ultrasonido (US), la tomografía computarizada (CT), y la tomografía por emisión de positrones (PET)³ (Fig. 1). En general, estos métodos son los más utilizados, pero presentan importantes desventajas debido a su elevado costo, ya que requieren de equipo sofisticado y personal capacitado, lo que confina estos métodos a las unidades médicas de tercer nivel. Asimismo, estos métodos exponen a la paciente a radiación, causan incomodidad y dolor, además de ser altamente invasivos (en el caso de introducir un trazador radioactivo vía venosa) y su uso no se sugiere en mujeres jóvenes (solo en mayores de 40 años). Esto último debido a que la densidad del tejido mamario en mujeres jóvenes dificulta la interpretación de la imagen. Otro aspecto importante acerca de los métodos de imagen es que la mastografía erróneamente ha sido considerada como el método de excelencia para el diagnóstico y detección del CaMa, sin embargo, este estudio *per se* no es capaz de discriminar con efectividad si la lesión, o el tejido anormal que pudiera llegar a observarse en la imagen, corresponde a una neoplasia maligna. El estudio de mastografía consiste en tomar dos radiografías de cada mama, de los lados y de arriba hacia abajo, y existen dos usos en su aplicación. El primero es la mastografía de detección oportuna, que se usa en mujeres sin signos ni síntomas, y el segundo es la mastografía diagnóstica, usada cuando se ha detectado alguna anomalía en la mama, como la aparición de "bolitas", o se presentan algunos otros signos y síntomas. La mastografía es una técnica de exploración de imagen del tejido mamario que sirve como herramienta previa al diagnóstico histopatológico del

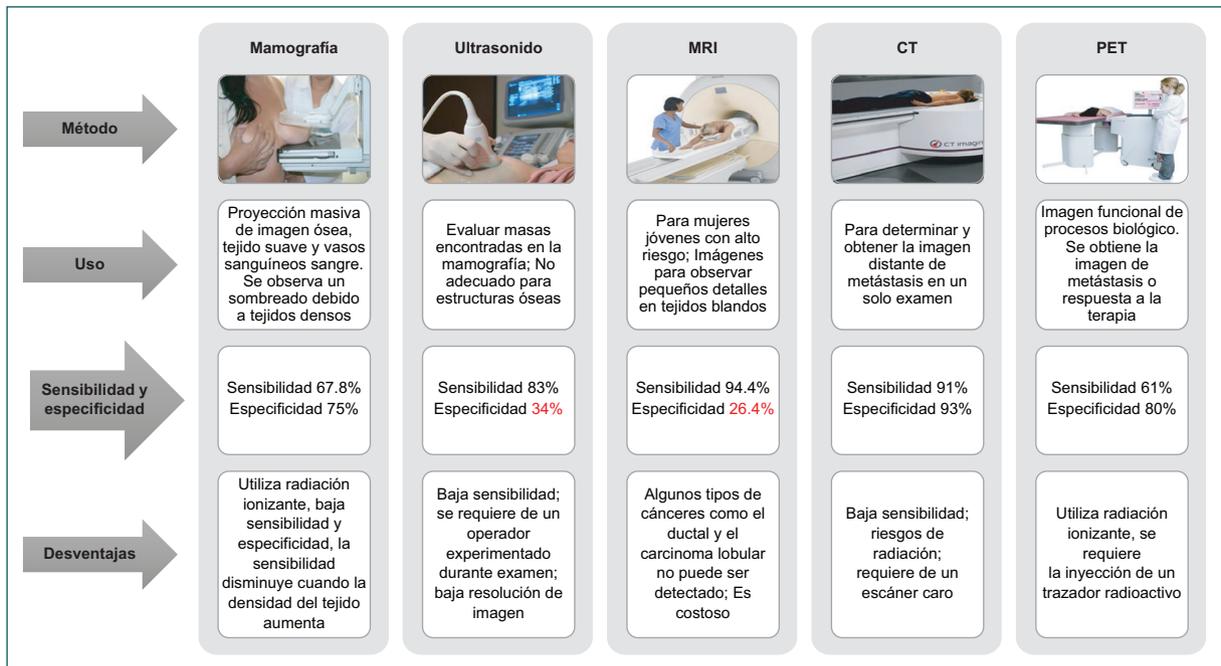


Figura 1. Métodos convencionales para la detección del cáncer de mama.

CaMa. Para efectuar este último diagnóstico es necesario practicar una biopsia, un método altamente invasivo, doloroso y molesto.⁴ A pesar del valor que se le ha dado a la mastografía como método de *screening*, tamizaje o cribado, dentro del Programa Nacional para la Detección Temprana de Cáncer de Mama, es indispensable aclarar que sus resultados no son completamente infalibles y presentan un alto porcentaje de falsos positivos. Por ejemplo, de acuerdo con la literatura, en los países europeos el porcentaje de falsos positivos oscila entre el 20 y 30%, mientras que en algunos países de América, como los Estados Unidos y México, este porcentaje alcanza hasta el 50%.⁵ Además, debe considerarse que dentro de estos porcentajes al menos el 1% involucra una citología o biopsia innecesarias, que se exponen a la mujer a procesos dolorosos e implican más visitas médicas y análisis de diagnóstico adicionales, que generan inconformidades por los daños físicos, emocionales y económicos que alcanzan no solo a la paciente, sino también a sus familiares,⁶ por lo que, en ocasiones, terminan con un sobrediagnóstico.⁷ Por lo anterior, una biopsia o un esquema de tratamiento inadecuado resultan inútiles y, de practicarse, pueden tener consecuencias negativas en la salud de las pacientes.

Impacto de la biología molecular y genómica en la detección del CaMa: apoyo a los métodos clínicos y de imagen

Otras estrategias que apoyan en el estudio y, posiblemente, en el diagnóstico del CaMa son sin duda aquellas técnicas de biología molecular, como la reacción en cadena de la polimerasa o PCR, la secuenciación automatizada del DNA y los microarreglos de expresión o tejidos, que permiten la búsqueda de marcadores moleculares asociados al diagnóstico y tratamiento del CaMa, y que se presentan como alternativa viable al asentarse en bases moleculares y biológicas de la enfermedad.^{8,9,10}

Entre los marcadores moleculares más ampliamente utilizados en los estudios del CaMa se encuentran el receptor de estrógenos (ER), el receptor de progesterona (PR), y el HER2/neu (receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano). En general, la falta de PR y de HER2/neu se consideran mal pronóstico, pues los pacientes suelen no responder a tratamientos hormonales. Además, estos marcadores son la base para la nueva clasificación molecular de tumores, como el Luminal A, Luminal B, Basaloide, HER2/neu enriquecido, los triple negativo, etc. A la fecha, hay más de 20 subtipos histológicos de CaMa, por lo que se le

Cuadro I. Descripción de los 10 nuevos grupos integrados de los subtipos de cáncer de mama de acuerdo con el Consorcio Internacional de la Taxonomía 2018

IntClust	Frecuencia (%)	Pronóstico	Perfil molecular	Inestabilidad genómica	Imagen histológica	ER+ / Her2+	Subtipo
1	7	Intermedio	Amp17q23 <i>GATA</i> mutado	Alta	Alto grado NTE	85/15	Luminal B
2	4	Pobre	Amp11q13-14 (<i>CCND1</i>)	Alta	-	94/8	Luminal B
3	15	Bueno	PIK3CA y <i>CDH1</i> mutados	Baja	Bajo grado, tubular, lobulillar, mixto	94/0	Luminal A
4	17	Bueno	Mayor expresión de genes de respuesta inmune	Baja	No grado 3 con infiltrado linfocitario	70/8	
5	10	Pobre	Amp <i>ERBB2</i>	-	Grado 3	51/85	Her2e
6	4	Intermedio	Amp8p12 (<i>ZNF703</i>)	Alta	No bajo grado	98/4	Luminal B
7	10	Bueno	+ 16p, -16q, Amp8q <i>MAP3K1</i> mutado	-	No grado 3	97/0.5	Luminal A
8	15	Bueno	+ 1q, -16q <i>PIK3CA</i> y <i>GATA3</i> mutados	-	Bajo grado	96/1	Luminal A
9	7	Intermedio	+ 8q, Amp20q <i>TP53</i> mutado	Alta	Grado 3	87/12	Luminal B
10	11	Pobre	-5q, + 8q, + 10p, + 12p Regulación de señalización al daño del DNA <i>TP53</i> mutado	-	Grado 3 tipo medular	14/3	Basaloide

Amp: amplificación génica; (+)16p o (-)16q ganancia o pérdida en número de copias del brazo cromosómico según corresponda al cromosoma; NTE, no tipo especial: los genes humanos son resaltados en cursivas; ER+/Her2+ , indica el porcentaje de células que expresan por inmunohistoquímica dichos marcadores. Tomada y modificada de Provenzano et al.¹¹

considera una enfermedad asociada al número de copias. Los resultados de los estudios genómicos y transcriptómicos en más de 2000 tumores de mama primarios, usando un análisis integrado, basado en clasificadores por el Consorcio Internacional de Taxonomía Molecular del Cáncer de Mama (METABRIC), revelaron 10 distintos grupos o *clusters* (IntClusts). El *IntClust* está compuesto por tumores HER2 positivos; los tumores triple negativo en el IntClust 10 y 4 que se caracterizan por infiltración inmune, en tanto los IntClust restantes comprenden ER+/HER2-, siendo el de peor pronóstico el IntClust 2 (Cuadro I).¹¹

Estos marcadores no solo se utilizan para hacer clasificación molecular de este tipo de neoplasias, también se usan para la elección de terapias dirigidas que fortalecen la medicina personalizada y de precisión. Por ejemplo, uno de los primeros medicamentos creados

para pacientes con cáncer de mama que presentan alteraciones moleculares bien específicas como los receptores HER2/neu positivos, es el *Herceptin* cuyo nombre genérico es trastuzumab. Este blanco molecular es un anticuerpo monoclonal humanizado semejante a los anticuerpos que produce el organismo. Los estudios clínicos están demostrando que se obtienen mejores resultados si en el tratamiento de quimioterapia, en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama positivo para HER2/neu, en etapa temprana se les prescribe también el *Herceptin*, en comparación con la quimioterapia sola, pues mejora la supervivencia general y la supervivencia sin enfermedad. Así, el seguimiento prolongado de este tipo de pacientes demuestra que realmente se altera la historia natural de esta enfermedad.

Por otro lado, la detección de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 (**B**reast **C**ancer genes) responsables del 75 al 80% de los casos de CaMa

hereditarios y del 5 al 10% de todos los tipos de CaMa, son actualmente utilizados en el diagnóstico molecular asociado al CaMa.^{12,13}

En su gran mayoría, los resultados previamente descritos se han obtenido a partir de experimentos que usaron microarreglos de expresión (*microarrays*, en inglés), los cuales se consideran técnica de *fishing* o escopetazo molecular, porque son experimentos no supervisados, pero resaltan la importancia de las técnicas de biología molecular y genómica del cáncer para obtener nuevos blancos o dianas moleculares.

Además, gracias a esta técnica de *disparos al aire* se ha logrado delimitar un grupo de genes que caracterizan una histología determinada. Ejemplos en la innovación de plataformas para la clasificación molecular o nuevos tratamientos derivados de estos resultados podemos mencionar los siguientes: 1) pruebas genómicas como *MammaPrint* y la prueba *Oncotype DX*, que identifican un panel de transcritos génicos con la probabilidad de predecir el riesgo de recurrencia de la enfermedad dentro de un rango de 10 años, entre otros; 2) secuenciación masiva (*Nextseq*) dirigida a conocer el exoma (secuencia genómica de los exones o secuencias codificadoras) de los genes BRCA1 y 2, que, junto con un asesoramiento genético apropiado, están dando las primicias de la medicina dirigida y de precisión.

Un claro ejemplo de la aplicación de este tipo de estudios es el llamado *efecto Jolie*, provocado por determinación de una mutación en el genoma de la actriz Angelina Jolie, que ha permitido mayor apertura a la detección temprana y prevención del CaMa mediante pruebas moleculares y genómicas, así como cirugía profiláctica. Sin embargo, su caso resulta especial pues se trata de una mujer joven y del tipo *influyente* o influyente, con antecedentes directos de CaMa (es decir una mujer de alto riesgo) y que no tuvo problemas económicos para someterse a este tipo de estudios y tratamientos. La prueba genómica realizada en el DNA de las células de la sangre permitió detectar en Angelina Jolie una mutación puntual en el gen BRCA1 (mutación germinal por presentarse en las células sanguíneas), lo que posibilitó a sus médicos *sugerir* que ella tenía una probabilidad del 87% de desarrollar CaMa, además de un 50% para desarrollar cáncer de ovario. En el historial clínico de la actriz se encuentran documentados el cáncer de ovario que padeció su abuela materna, el CaMa y de ovario de su madre y el CaMa en su tía materna. De este modo, con al menos tres casos familiares marcados, por lo que después de un asesoramiento genético, se decidió realizar la

cirugía profiláctica de ambas mamas y, posteriormente, de los ovarios. Es de resaltar que los costos de detección y las cirugías son desconocidos, pero son tan caros que se pueden estimar en miles de euros.

La estrategia que se siguió para la detección genómica de mutaciones y el tratamiento preventivo para la actriz es un caso particular, que resulta muy complejo de reproducir en cualquier otra paciente con CaMa, pues la genética puede variar y, por lo tanto, el panorama pronóstico sería muy diferente. Por lo anterior, a pesar de que se ha incrementado la demanda de estas pruebas moleculares genómicas (sobre todo en la práctica privada), su acceso continúa siendo limitado y son pocas las clínicas o centros de salud que realizan e interpretan este tipo de estudios que, además de tener costo elevado (\approx \$50 000), pues requieren asesoramiento genético (aspecto ético, legal y social) y no resultan útiles para toda la población (población abierta) debido a la heterogeneidad molecular que presentan los tumores de mama.

Las limitaciones en costo-beneficio son claras, y a la fecha no contamos con pruebas moleculares accesibles que estén disponibles para la detección oportuna de este tipo de cáncer en la población en general. En otras palabras, es indispensable efectuar más estudios para identificar otros marcadores moleculares. Como se ha mencionado, para menos del 10% de los casos de CaMa (que son del tipo hereditario) está la prueba de BRCA1 y 2; entonces, ¿qué hay para el porcentaje de mujeres que presentan o presentarán un CaMa de tipo esporádico, que son la mayoría de los casos? Esto abre una oportunidad para la búsqueda de otras opciones que puedan brindarse a la población afectada por este tipo de neoplasia para detección oportuna y accesible.

La exhalómica o la metabolómica en el CaMa

Como resultado de los conocimientos que ha aportado el proyecto de estudio del genoma humano completo, han aparecido una gran cantidad de nuevas líneas de investigación nombradas de acuerdo con la forma y tipo de estudio; estas líneas se están acunando, agregándoles el sufijo *-OMICA*. En este tipo de análisis se obtiene una gran cantidad de datos que deben analizarse mediante herramientas bioinformáticas y computacionales. Por ejemplo, el estudio de los genes o genómica, los transcritos o transcriptómica, el estudio de las proteínas o proteómica, el estudio de los azúcares o glicómica, etc. Especialmente las que están

contenidas en el área de la metabolómica (los metabolitos derivados del metabolismo celular) resultan de interés actual, y dependerán del biofluido en cuestión, es decir, salivómica, respiratómica u olorómica (del inglés *salivomic*, *breathomic* u *odoromic*), etc. En especial para estas dos últimas, su objetivo es determinar los compuestos orgánicos volátiles (COV), que se agruparían en el volatoloma, brazo de la metabolómica, que se encarga de catalogar y cuantificar los distintos biofluidos como sudor, exhalación, humor, orina, heces, sangre, lágrimas, a los COV en diferentes condiciones y su asociación con el genotipo o fenotipo de la enfermedad. En este caso se podría mencionar que el resultado es a partir de una *biopsia volátil*.^{14,15,16,17,18,19}

En general, los COV son moléculas químicamente estables, volátiles a temperatura ambiente que, de manera individual o en grupos, pueden generar un olor característico. Por ejemplo, un platillo típico mexicano como el pozole tiene un olor característico, sin embargo, si olemos cada uno de sus ingredientes por separado, el jitomate, el ajo, el chile, el grano de maíz pozolero, etc., el olor de estos será distinto al del platillo ya cocinado. Así con los COV, cada compuesto tiene un olor único, sin embargo, cuando los mezclamos el olor de esa mezcla en particular será distinto.

El ser humano, diariamente produce una gran cantidad de COV a través del anabolismo y catabolismo celular (metabolismo celular). Este conjunto de COV permanece estable cuando no hay ninguna alteración patológica y es la huella química de cada individuo –el olor de cada uno–, sin embargo, cuando ocurre un evento fisiopatológico o ambiental que lleva a un desequilibrio, el tipo y cantidad de COV presentes en el organismo cambia en respuesta a esta alteración; esta condición permite, mediante el olor, discriminar entre un individuo sano y uno enfermo. No podemos descartar que, además de los cambios producidos por las células humanas, el tipo y grupo de comunidades bacterianas (el bacterioma) sea parte de los factores que participen en dicha alteración.^{20,21}

El diagnóstico del cáncer mediante COV

Es necesario resaltar que los COV emitidos por los individuos son distintos entre ellos, debido a variables incontrolables, como la edad, la dieta, el género, el estilo de vida, el estado fisiológico y genético de las personas. Estas y otras variables tienen impacto directo en el olor corporal, por lo cual este último puede considerarse como una huella química aromática

individual,^{20,21} razón por la cual es posible el diagnóstico de cualquier enfermedad, incluyendo el cáncer, a través del análisis y monitoreo de COV específicos.

Datos históricos indican que los antiguos egipcios y los alquimistas ya los utilizaban para diagnosticar enfermedades. En los últimos años del siglo pasado se retomó la detección de COV asociados a distintas enfermedades, entre ellas el cáncer, particularmente el CaMa, y se comenzó con el uso de perros que fueron conocidos como *perros detectores*. Estos animales tienen la capacidad de oler los COV del cáncer (por ejemplo: del cáncer de pulmón, mama, colon y recto, próstata, cervicouterino y ovario) en muestras de orina, sangre, aliento y tejido.^{22,23} A pesar de lo sorprendente que esto pueda resultar, hay que destacar que, al igual que en el cáncer, los perros pueden detectar armas, narcóticos y humanos en siniestros con gran precisión.

La investigación aplicada de este abordaje que resulta un tanto ortodoxa, resurgió de la idea que, por primera vez en 1989, Williams y Pembroke propusieron para detectar el cáncer a través de los COV. La propuesta resultó de la observación, que para muchos es poco científica, cuando una paciente de 44 años presentó un melanoma maligno en el brazo izquierdo determinado por escisión quirúrgica. Ella notó que su perro, de la raza border collie, olía con constancia su brazo izquierdo y no le llamaba la atención su brazo derecho. Esto le provocó interés y tras acudir con el médico y realizarse el estudio histopatológico se identificó que en esa extremidad la mujer tenía una lesión invasora. El comportamiento del animal le ayudó a la detección de la lesión, por lo que pudo tener tratamiento oportuno y salvar la vida.²⁴

En términos bioquímicos, el hallazgo realizado por el border collie podría traducirse como el cambio que ocurrió en la síntesis de proteínas aberrantes que era emitida como olor único por la lesión tumoral, el cual no era detectable por el humano, pero sí fácilmente por las células del rinocéfalo del perro, por lo que se han considerado como una posibilidad para el diagnóstico del cáncer, además de otras enfermedades, y en situaciones criminalísticas. Dentro del campo de la criminalística, la odorología es una técnica científica pericial que se encarga del estudio del mecanismo de formación de la huella olorosa, así como de los medios y métodos empleados para su capacitación, conservación y posterior comparación con las impresiones olorosas de los sospechosos de un delito en investigación. En la actualidad, la odorología es aceptada científicamente, se aplica rutinariamente en algunos países europeos, como Italia y Francia, para la detección de

Cuadro II. Hallazgos científicos de los compuestos orgánicos volátiles en la detección del cáncer de mama

País	Metodología	Hallazgos en pacientes
Pakistán ¹⁴	GC MS	Perfiles metabólicos del suero para el diagnóstico, clasificación y estadificación del cáncer de mama
España ¹⁵	LC MS	Huella metabólica del plasma para la clasificación de pacientes con CaMa y sanos
Portugal ¹⁸	SPME GC MS	Metabolitos orgánicos volátiles en la orina como biomarcadores para la detección de CaMa
Alemania ²⁴	GC-TOFMS	Mapa metabólico para el CaMa Sensibilidad: 94.8% y especificidad: 93.9%
Israel ²⁶	Nanosensor	Diferenciación entre el aliento "sano" y "cáncer"
China ²⁸	SPME GC MS	22,5,6-trimetiloctano, 1,4-dimetoxi-2,3-butanodiol y ciclohexanona para la discriminación entre CaMa y sanas
EUA ²⁹	Nanosensor	Detección de heptanal, acetofenona, isopropil, miristato y 2-propanol
EUA ³²	Sistema colector de aliento	Sensibilidad: > 75% y especificidad: > 84% para la discriminación entre CaMa y sanos a través de los compuestos orgánicos volátiles

olores en siniestros y aspectos policiacos, y ha sido apoyada, en su mayoría, por los perros. Por tal razón, estas narices biológicas deben pasar por entrenamientos para que conozcan lo que se desea detectar. Parte de los entrenamientos se llevan a cabo con aromas referenciales, lo que implica conocer parte de los componentes naturales que se encuentran en las muestras en estudio. En la actualidad, los estudios científicos indican que realmente los perros no detectan el cáncer, sino los COV emitidos por las células tumorales.

La detección del melanoma fue hecha directamente por el olfato del perro y demostrada por el estudio histopatológico, sugiriendo que las proteínas aberrantes eran las implicadas en la generación del olor del tumor. La hipótesis surgió a partir de una serie de publicaciones no científicas, en las cuales se hacía mención al hecho de que los perros tienen la capacidad de olfatear la presencia de células cancerosas. Lo anterior despertó el interés de la comunidad científica, demostrándose que el olfato canino tiene la habilidad de filtrar las variaciones individuales, al enfocarse solo en la huella química de la enfermedad. A pesar de que los perros han demostrado ser una herramienta útil para la detección no invasiva, móvil y en tiempo real del cáncer de mama, alcanzando porcentajes de sensibilidad y especificidad superiores al 80%, el uso de animales dentro del área clínica para el diagnóstico de enfermedades aún presenta una serie de cuestiones éticas y de confinamiento por resolver.

Para darle un toque mayor de confiabilidad, el reto fue demostrar qué o cuáles son los compuestos que los cánidos detectan y asocian al paciente. De esta manera, mediante el uso de una técnica analítica como estándar de oro, capaz de detectar una molécula en una mezcla de un billón de moléculas (detección de un objeto en un radio de 10 km) mediante el cromatógrafo de gases, es posible detectar estos COV. Por lo tanto, en la actualidad diversos grupos de investigación de primer mundo están utilizando este tipo de pruebas de laboratorio para la detección de diversas enfermedades, entre ellas diversos tipos de cáncer.^{25,26,27} Por lo anterior, una de las nuevas investigaciones científicas se ha enfocado en la detección e identificación de los COV asociados al cáncer de mama.

InnoBRAndo y el biomimetismo en el cáncer

La constante búsqueda para adaptar las soluciones que proporciona la naturaleza a los retos y problemas que se presentan en un proceso productivo, tecnológico u organizacional, es llamada biomimesis o biomimetismo, y permite identificar en un enfoque alternativo y altamente poderoso a los COV como herramienta para la identificación de las enfermedades.

Desde hace varios años, un sinnúmero de reportes están mostrando que el CaMa, al igual que cualquier otro tipo de cáncer, presenta COV (Cuadro II) y que estos pueden ser detectados mediante la exhalación o



Figura 2. Innovación para la detección y diagnóstico del cáncer de mama.

aliento de las pacientes.^{28,29} Sin embargo, la información de los COV asociados al CaMa aún permanece en secreto de propiedad (patentes en proceso) para su uso en la miniaturización de sistemas y puestas de nanopuebas para utilidad comercial. En su mayoría, los reportes muestran una gran variabilidad de datos, lo cual puede ser el resultado de cómo fue tomada la muestra, que en muchas ocasiones no se menciona pero que comúnmente se realiza mediante una prueba no invasiva, conocida como la exhalación (exhalómica). Los resultados sugieren que la detección de trazas de COV no específicos del tejido de mama provienen de los pulmones resultando de la combinación de gases.

En dicha *carrera de investigación* buscando alternativas viables, nuestro grupo está interesado en el desarrollo e implementación de tecnología utilizada por el FBI/CIA para la identificación mediante COV de una prueba diagnóstica y/o de tamiz del CaMa en sus primeras etapas, que posea alta sensibilidad y especificidad, evitando el dolor, la pena e incomodidad a las pacientes y manteniendo la intimidad de la autoexploración, pero que pueda gozar de gran precisión (Fig. 2). En los primeros acercamientos al desarrollo de un detector de COV para cáncer ginecológico, nuestro equipo multidisciplinario conformado por entrenadores

certificados de perros detectores, patólogos, clínicos, cirujanos, epidemiólogos, diseñadores, estudiantes de pre y posgrado, químicos analistas, tecnólogos y especialistas en la industria de minas e industrias extractivas, entre otros, ha incursionado en el campo de la oncometabólica con resultados de interés que han indicado la posibilidad de obtener los COV asociados al cáncer ginecológico sin un procedimiento invasivo. Estos resultados hacen imaginar la creación de un dispositivo colector simple no electrónico, que pueda ser determinante para capturar los COV emitidos por las células tumorales, y más aún por lesiones pequeñas (por ejemplo, el volumen de una mama es aproximadamente 10 cm³). Por ahora podemos mencionar que el programa de detectores caninos en nuestro medio es una realidad, además de contar con información en términos de COV para definir el *olor* del cáncer ginecológico. Al menos, el cáncer de cérvix se caracteriza por emitir un gran espectro de compuestos alifáticos metilados junto con derivados de aminas. Se ha demostrado, además, que en otros tipos de cáncer como el CaMa, pulmón, colon, etc., también están presentes este tipo de compuestos alifáticos. Esto hace suponer que la implementación de narices inteligentes dirigidas a detectar COV específicos sería una



Figura 3. Técnicas y herramientas para el diagnóstico no invasivo del cáncer de mama.

alternativa de gran ayuda en el diagnóstico oportuno del cáncer de mama, lo cual genera una nueva área de oportunidad.³⁰

Uno de los prototipos más recientes y destacados para la detección del cáncer, iniciado por el Instituto Tecnológico de California en Estados Unidos (CALTECH, USA) y continuado en el Instituto de Nanotecnología Russell Berrie (con apoyo financiero para investigación del gobierno israelí y de la industria farmacéutica), es el dispositivo o nariz electrónica *Nanosensor Array Intelligent*. Con este dispositivo se han obtenido firmas metabólicas para cada subtipo de cáncer de mama, además de su aplicación para más de 15 enfermedades³⁰ y la identificación de COV en tejidos con determinadas mutaciones.

Entre estas investigaciones destaca también el trabajo del grupo de Phillips *et al.*, quienes desde el 2010 están enfocados en la identificación de los COV que caracterizan al cáncer de mama en muestras de aliento. Para el desarrollo de este tipo de pruebas se

requiere un sistema capaz de seguir o captar el *largo y sinuoso camino* que los COV recorren de la masa tumoral al torrente sanguíneo, viajando por todo el cuerpo hasta su salida por los alveolos pulmonares. El diseño del grupo de Phillips se basa en un sistema colector de aliento acoplado a un cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas que permite el análisis de los COV en tiempo real. Este grupo pionero ha identificado posibles biomarcadores volátiles para el cáncer de mama, entre los que destacan: alcanos, alcanos metilados y derivados del benceno, los cuales han permitido la discriminación entre casos y controles con sensibilidades y especificidades superiores al 70%.^{32,33} Los avances en el entendimiento y conocimiento del metaboloma o volatoloma sin duda es una *bola de nieve*. La aplicación en distintas enfermedades proveerá nuevas alternativas para detección y seguimiento con la nobleza más importante que implica evitar lo más posible, el dolor y el miedo en los pacientes.

Finalmente, entre los distintos enfoques para la detección del cáncer de mama, y del cáncer en general, actualmente destacan diversas técnicas y herramientas. Entre estas se encuentran aquellas basadas en las técnicas de imagen convencionales. La nueva generación de pruebas sería la de aquellas que no utilizan radiación y evitan el dolor generado por la compresión de la mama durante la mastografía, así como las innovaciones que mimetizan el sentido del olfato para la discriminación no invasiva de los compuestos orgánicos volátiles asociados al cáncer (Fig. 3). Los sistemas alternos para la detección del CaMa son MEIK y MARIA, los cuales se basan en el uso de la impedancia eléctrica para detectar la masa celular de interés. Uno de ellos el sistema de tomografía de impedancia electroquímica 3D MEIK desarrollado en Rusia, el cual es una herramienta no invasiva para la detección del cáncer de mama. A diferencia de las otras técnicas de imagen, con el MEIK no se expone a la paciente a radiación ionizante; sin embargo, los resultados obtenidos en la primera evaluación clínica que se realizó con esta herramienta no mostraron diferencia significativa en la sensibilidad de detección del CaMa con respecto a las técnicas de mastografía y ultrasonido para la detección de la masa tumoral. El MEIK consiste en un método que utiliza una sonda de exploración portátil que permite la obtención de imágenes 3D del tejido mamario. La sonda mide la corriente eléctrica que viaja por la mama, esta corriente ha sido previamente emitida por un electrodo que se coloca bajo la axila de la paciente. La imagen se produce a partir de las mediciones de impedancia eléctrica (aprovechando que las células cancerosas presentan una menor impedancia) las cuales permiten hacer la detección.³⁴

Por su parte, MARIA es otra herramienta diseñada para el diagnóstico clínico no invasivo del cáncer de mama. Es un sistema de imagen que se obtienen con el uso de microondas que opera en un rango de 3 a 8 Gigahertzios (GHz) y utiliza la recopilación de datos multiestáticos para obtener imágenes tridimensionales. Este equipo está compuesto por 200 antenas que transmiten las señales generadas por los cambios en la velocidad y propagación de las ondas de radio en respuesta a la presencia de tejido tumoral. En la primera evaluación clínica los resultados obtenidos con MARIA mostraron una sensibilidad $\geq 74\%$, además de mayor precisión en el diagnóstico de tejido mamario denso (mujeres jóvenes ≤ 30 años), en comparación con las técnicas de imagen convencionales como la mastografía y el ultrasonido. Sin embargo, ya que los

resultados de imagen obtenidos por MARIA se basan solo en las propiedades dieléctricas, es decir, en la baja conductividad eléctrica de los tejidos sano y maligno, sus resultados no son del todo confiables debido a los falsos positivos y falsos negativos que se producen cuando los valores de la constante dieléctrica no se encuentran dentro de los rangos que permiten discriminar entre un estado de salud sano y la presencia de cáncer.³⁵ Los sistemas de salud y las campañas de prevención, detección y diagnóstico del cáncer de mama necesitan liberar urgentemente a las mujeres, sin excluir a los varones que también padecen dicha enfermedad, de la vergüenza, el miedo, la angustia y el dolor físico y emocional que implica acudir al médico. Lo anterior se logra dando apertura a las nuevas tecnologías que permiten la detección sin dolor y ofrecen resultados con mayor precisión y sensibilidad que los métodos convencionales.

La innovación es necesaria para otorgarle comodidad al paciente, respetar su intimidad y ofrecer detección que no necesariamente excluya los métodos convencionales, sino que se convierta en una herramienta de tamizaje previo para ampliar la cobertura, ofrecer pruebas sin dolor y disminuir los costos asociados al sobrediagnóstico y los falsos negativos.

El cáncer de mama es una enfermedad que palpa el medico, pero el paciente es quien siente las molestias a la par que los familiares, pero es, además, una enfermedad que puede olerse y es esa huella química la que *InnoBrando* el nuevo sistema tipo brassier no invasivo que colecta y concentra los COV sin causar dolor, sin importar la carga genética ni el estilo de vida de la persona. Por delante queda determinar qué rutas y procesos celulares son activados de manera temprana y lo que aún parece imposible es la determinación de cuándo inicia la masa tumoral. Una nueva era de innovación se hace indispensable para el reto que implica la detección oportuna de esta neoplasia. Ante este panorama, un plan de mejora promisorio sería la detección de los COV que se emiten a través de la piel suprayacente del tejido mamario, utilizando el olfato de perros entrenados y verificado por cromatografía de gases, cuya sensibilidad y especificidad para detectar cáncer a través de los COV característicos es mayor al 90%. Lo anterior permitiría ofrecer mayor cobertura de detección a la población vulnerable y a menor edad a la que actualmente se comienza la tamización, de acuerdo con la norma. Así, el método analítico no solo funcionaría para detectar el perfil de COV, sino también para validar la prueba biotecnológica o la capacidad de los perros detectores para hacer tamizaje masivo. El

incremento en el conocimiento del problema y su afectación psicosocial, la aceptación de nuevas propuestas, la participación de proveedores de los sistemas de salud, así como de fuentes de financiamiento, ofrecerían nuevas perspectivas a la calidad de vida de los pacientes afectados por este tipo de neoplasia.

Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo a los responsables de la Red de Mama de la CIS-IMSS. Los coautores Miriam Rodríguez Esquivel y Reynaldo Hernández Santiago son becarios CONACYT e IMSS en el Posgrado del Instituto Politécnico Nacional. El autor correspondiente (becario) agradece el apoyo de Fundación IMSS A.C., así como el apoyo del Tecnológico de Monterrey Campus Santa Fe, The National Science Foundation e Innovation Corps. Los autores agradecen el financiamiento otorgado por parte del IMSS.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Hyuna-Sung H, Siegel RL, Torre LA, Pearson-Stuttard J, Islami F, Fedewa SA, et al. Global Patterns in Excess Body Weight and the Associated Cancer Burden. *Cancer J Clin.* 2019;69:88–112. doi: 10.3322/caac.21499
2. González-Robledo LM, González-Robledo MC, Nigenda G, López-Carrillo L. Acciones gubernamentales para la detección temprana del cáncer de mama en América Latina. *Retos a futuro. Salud Pública de México.* 2010;52:533-543.

3. Wang L. Early Diagnosis of breast cancer. *Sensors.* 2017;14:1572. doi: 10.3390/s17071572
4. Løberg M, Lousdal ML, Bretthauer M, Kalager M. Benefits and harms of mammography screening. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):63. doi: 10.1186/s13058-015-0525-z
5. Castells X, Roman M, Romero A, Blanch J, Zubizarreta R, Ascunce N, et al. Breast cancer detection risk in screening mammography after a false-positive result. *Cancer Epidemiol.* 2013;37(1):85-90. doi: 10.1016/j.canep.2012.10.004
6. Dabbous FM, Dolecek TA, Berbaum ML, Friedewald SM, Summerfelt WT, Hoskins K, et al. Impact of a false-positive screening mammogram on subsequent screening behavior and stage at breast cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol and Prevent Biomarkers.* 2017;26(3):397-403. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0524
7. Morris E, Feig SA, Drexler M, Lehman C. Implications of overdiagnosis: impact on screening mammography practices. *Population Health Manag.* 2015;18(S1):S-3. doi: 10.1089/pop.2015.29023.mor.
8. Ozcelik H, Shi X, Chang MC, Tram E, Vlasschaert M, Di Nicola N, et al. Long-range PCR and next-generation sequencing of BRCA1 and BRCA2 in breast cancer. *The J Mol Diagn.* 2012;14(5):467-475. doi: 10.1016/j.jmol-dx.2012.03.006
9. Lips EH, Michaut M, Hoogstraat M, Mulder L, Beselink NJ, Koudijs MJ, et al. Next generation sequencing of triple negative breast cancer to find predictors for chemotherapy response. *Breast Cancer Res.* 2015;17(1):134. <https://doi.org/10.1186/s13058-015-0642-8>
10. Kumar R, Sharma A, Tiwari RK. Application of microarray in breast cancer: An overview. *J Pharm and Bioallied Scie.* 2012;4(1):21. doi: 10.4103/0975-7406.92726
11. Provenzano E, Ulaner GA, Chin S. Molecular Classification of Breast Cancer. *PET Clinics.* 2018;13(3):325-338. doi: 10.1016/j.cpet.2018.02.004
12. Baldassarre G, Belletti B. Molecular biology of breast tumors and prognosis. *F1000Research.* 2016;5:F1000 Faculty Rev-711. doi: 10.12688/f1000research.8158.1
13. Gunther UL. Metabolomics biomarkers for breast cancer. *Pathobiol.* 2015;82(3-4):153-65. doi: 10.1159/000430844
14. Barash O, Haick H. Exhaled Volatile Organic Compounds as Noninvasive Markers in Breast Cancer. En: *Omics Approaches in Breast Cancer.* New Delhi: Springer; 2014. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-81-322-0843-3_23
15. Hadi NI, Jamal Q, Iqbal A, Shaikh F, Somroo S, Musharraf SG. Serum Metabolomic Profiles for Breast Cancer Diagnosis, Grading and Staging by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Scientific Reports.* 2017;7(1):1715. doi: 10.1038/s41598-017-01924-9.
16. Jové M, Collado R, Quiles JL, Ramírez-Tortosa MC, Sol J, Ruiz-Sanjuan M, et al. A plasma metabolomic signature discloses human breast cancer. *Oncotarget.* 2017;8(12):19522. doi: 10.18632/oncotarget.14521
17. Zhang AH, Sun H, Qiu S, Wang XJ. Metabolomics in noninvasive breast cancer. *Clin Chi Acta.* 2013;424:3-7. doi: 10.1016/j.cca.2013.05.003

18. Denkert C, Bucher E, Hilvo M, Salek R, Orešič M, Griffin J, et al. Metabolomics of human breast cancer: new approaches for tumor typing and biomarker discovery. *Genome Med.* 2012;4(4):37. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/gm336>
19. Silva CL, Passos M, Câmara JS. Solid phase microextraction, mass spectrometry and metabolomic approaches for detection of potential urinary cancer biomarkers—a powerful strategy for breast cancer diagnosis. *Talanta.* 2012;89:360-368. doi: 10.1016/j.talanta.2011
20. Shirasu M, Touhara K. The scent of disease: volatile organic compounds of the human body related to disease and disorder. *J Biochem.* 2011;150(3):257-26. doi: 10.1093/jb/mvr090
21. Broza YY, Zuri L, Haick H. Combined volatolomics for monitoring of human body chemistry. *Scientific Reports.* 2014;4:4611. doi: <https://doi.org/10.1038/srep04611>
22. McCulloch M, Jezierski T, Broffman M, Hubbard A, Turner K, Janecki T. Diagnostic accuracy of canine scent detection in early-and late-stage lung and breast cancers. *Integrative Cancer Ther.* 2006;5(1):30-39. doi: 10.1177/1534735405285096
23. Gordon RT, Schatz CB, Myers LJ, Kosty M, Gonczy C, Kroener J, et al. The use of canines in the detection of human cancers. *J Altern Complement Med* 2008;14(1):61-67. doi: 10.1089/acm.2006.6408
24. Williams H, Pembroke A. Sniffer dogs in the melanoma clinic? *The Lancet.* 1989;333(8640):734. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92257-5
25. Krilaviciute A, Heiss JA, Leja M, Kupcinskas J, Haick H, Brenner H. Detection of cancer through exhaled breath: a systematic review. *Oncotarget.* 2015;6(36):38643. doi: 10.18632/oncotarget.5938.
26. Haick H, Broza YY, Mochalski P, Ruzsanyi V, Amann A. Assessment, origin, and implementation of breath volatile cancer markers. *Chem Soc Rev.* 2014;43(5):1423-1449. doi: 10.1039/c3cs60329f
27. Peng G, Hakim M, Broza YY, Billan S, Abdah-Bortnyak R, Kuten A, et al. Detection of lung, breast, colorectal, and prostate cancers from exhaled breath using a single array of nanosensors. *Br J Cancer.* 2010;103(4):542. doi: 10.1038/sj.bjc.6605810
28. Budczies J, Denkert C, Müller BM, Brockmüller SF, Klauschen F, Györfy B, et al. Remodeling of central metabolism in invasive breast cancer compared to normal breast tissue—a GC-TOFMS based metabolomics study. *BMC Genomics.* 2012;13(1):334. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-13-334>
29. Wang C, Sun B, Guo L, Wang X, Ke C, Liu S, et al. Volatile organic metabolites identify patients with breast cancer, cyclomastopathy and mammary gland fibroma. *Scientific Reports.* 2014;4:5383. doi: 10.1038/srep05383.
30. Xu Y, Lee H, Hu Y, Huang J, Kim S, Yun M. Detection and identification of breast cancer volatile organic compounds biomarkers using highly-sensitive single nanowire array on a chip. *J Biomed Nanotechnol.* 2013;9(7):1164-1172. doi: 10.1166/jbn.2013.1651
31. Nakhleh MK, Amal H, Jeries R, Broza YY, Aboud M, Gharra A, et al. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules. *ACS nano.* 2016;11(1):112-125. doi: <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b04930>
32. Phillips M, Cataneo RN, Lebauer C, Mundada M, Saunders C. Breath mass ion biomarkers of breast cancer. *J Breath Res.* 2017;11(1):016004. doi: 10.1088/1752-7163/aa549b
33. Phillips M, Cataneo RN, Saunders C, Hope P, Schmitt P, Wai J. Volatile biomarkers in the breath of women with breast cancer. *J Breath Res* 2010;4(2):026003. doi: 10.1088/1752-7155/4/2/026003
34. Prasad SN, Houserkov D, Campbell J. Breast imaging using 3D electrical impedance tomography. *Biomed Pap Med Fac Uni Palacky Olumouc.* 2008;152(1):151-154.
35. Preece AW, Craddock I, Shere M, Jones L, Winton HL. MARIA M4: clinical evaluation of a prototype ultrawide-band radar scanner for breast cancer detection. *J Med Imaging.* 2016;3(3):033502. doi: 10.1117/1.JMI.3.3.033502

Cómo citar este artículo:

Rodríguez-Esquivel M, Mendoza-Rodríguez MG, Hernández-Quijano T, Apresa-García T, López-Romero R, Hernández-Santiago R *et al.* La innovación sensorial para detección no invasiva del cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 1:S104-115.