

Patología molecular del cáncer

Molecular pathology of cancer

*Franco Doimi-García¹, Alexia Gonzales-Paredes²,
Richard Dyer Velarde-Alvarez¹, Joseph Pinto-Oblitas³.*

Resumen

La patología ha ido evolucionando conjuntamente con los avances científicos y tecnológicos, siendo quizá la disciplina oncológica donde estos avances se han incorporado más rápidamente a la práctica diaria. La patología molecular nace de los avances en la comprensión del genoma humano y la subsecuente descripción de los genomas del cáncer, así como de la rápida simplificación y abaratamiento de las técnicas moleculares. La patología molecular ofrece no solo una descripción más comprensiva de las características del cáncer, sino que también le otorga al médico encargado del tratamiento, un abanico de debilidades del cáncer que son blancos terapéuticos.

Palabras clave: Patología molecular, genómica, genética, secuenciación de siguiente generación.

Abstract

The pathology has evolved together with scientific and technological advances, perhaps being the oncology discipline where these advances have been incorporated more quickly into daily practice. Molecular pathology stems from advances in the understanding of the human genome and the subsequent description of cancer genomes, as well as from the rapid simplification and cheapening of molecular techniques. Molecular pathology offers not only a more comprehensive description of the characteristics of cancer, but also provides the treating physician with a range of cancer weaknesses that are therapeutic targets.

Keywords: Molecular pathology, genomics, genetics, next-generation sequencing.

I. Evolución de la patología

Los primeros registros del cáncer se remontan a 2625 a.C. La compilación de enseñanzas en papiro del médico egipcio Imhotep, describe y da soluciones a míticas enfermedades del pasado. En sus escritos médicos, relata un caso especial: donde el cáncer es tomado por primera vez como una enfermedad, describiéndolo como una “masa abultada en el pecho” sin cura aparente⁽¹⁾.

Alrededor de 440 a.C., Herodoto relata el caso de Atosa, reina de Persia, quien padecía de una extraña enfermedad y la presencia de un bulto sangrante en el pecho, forma maligna de cáncer de mama⁽¹⁾.

Dos milenios después, en la época de Hipócrates, se emplea la primera palabra para designar al cáncer: *karkinos*; significado de cangrejo en griego. Otra palabra griega en la historia del cáncer es *onkos*, empleada para designar una masa o peso. Hipócrates emplea la teoría de los cuatro fluidos para presentar la enfermedad: sangre, bilis negra,

bilis amarilla y flema. Se considera que en el organismo en homeostasis, los cuatro fluidos se mantenían en equilibrio perfecto y, en la enfermedad, el exceso de uno de ellos perturba el equilibrio⁽²⁾.

Galeno, en su obra *De tumoribus praeter naturam*, describe diversas lesiones tumorales considerando al cáncer como un estado maligno sistémico, una sobredosis interna de bilis negra. calificada como inflamatoria, en la que el cáncer invade ganglios linfáticos⁽²⁾.

Alrededor del siglo XVII, Leeuwenhoek desarrolla el primer microscopio empleado para analizar de manera descriptiva todo aquello que podía tocar. Estudia anatómicamente la epidermis, el cabello y uñas, los dientes y la estructura muscular. En el año 1674 descubre los glóbulos rojos en la sangre⁽³⁾.

En el siglo XIX, Virchow atiende la anomalía sanguínea de una mujer de cincuenta años. La sangre de la paciente presentaba un crecimiento explosivo de glóbulos

¹ Departamento de Patología, Oncosalud-AUNA. ² Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica. ³ Unidad de Investigación Básica y Traslacional, Oncosalud-AUNA.

blancos formadores de pastosos y densos cúmulos de pus en el bazo. Al analizarlo microscópicamente, se observaba la preponderancia de glóbulos blancos sobre glóbulos rojos. Adicional a ello, presentó una serie de síntomas como el agrandamiento masivo del bazo y ausencia de cualquier foco de pus en el cuerpo. Virchow nombra a ésta patología “*weisses blut*” o sangre blanca, como descripción exacta de millones de glóbulos blancos vistos bajo el microscopio. Con el paso del tiempo, dicho término es cambiado a “leucemia” proveniente de la raíz griega “leukos” o blanco⁽²⁾.

Sin una idea sólida sobre lo ocurrido, Virchow se concentró en estudiar las células bajo el microscopio. Considerando que el cuerpo humano estaba formado por células y que éstas sólo nacían de otras células, propone el apotegma “*omnis cellula e cellula*” y planteó la hipótesis de “la naturaleza del crecimiento humano”. De esta teoría surgen dos ideas sobre el mecanismo de crecimiento celular: por el incremento de la cantidad de estas (hiperplasia) o por el aumento de su tamaño (hipertrofia). Con éstos y muchos descubrimientos, Virchow deja una huella en casi todos los campos de la patología⁽⁴⁾. Con el trabajo de Virchow surge la biología celular la cual a su vez va a dar lugar a la patología.

II. Evolución de la patología y técnicas diagnósticas

Histología:

Precursora en los estudios y técnicas diagnósticas, estudia la composición, estructura y características de los tejidos. Provee de información biológica de manera simple y eficiente. Permite hacer el diagnóstico y buscar criterios de pronósticos en cualquier estadio del cáncer. Asiste en el reconocimiento de las alteraciones morfológicas relacionándola directamente con la proliferación celular (mitosis), desviación nuclear, así como la expresión de la inestabilidad cromosómica⁽⁵⁾.

Histoquímica

Se basa en la utilización de una amplia gama de cromógenos muy específicos, provocando reacciones químicas e inmunológicas. Permite identificar y localizar compuestos o radicales químicos a nivel celular y tisular. Está enfocada en el estudio microscópico de la morfología y anatomía celular que caracterizan los tejidos biológicos mediante microscopía óptica⁽⁶⁾.

Inmunohistoquímica

Técnica fundamentada en el uso de anticuerpos para identificar marcadores tumorales, reconociendo en la reacción antígeno-anticuerpo. Es aplicada en el estudio de diferentes patologías y en la investigación médica. Juega un trascendental en el estudio de hematopatologías, neuropatologías y patologías oncológicas. En la oncología, la inmunohistoquímica ayuda a diferenciar los tumores

clasificándolos en primarios o secundarios metastásicos. Si son metastásicos contribuye con la identificación del tumor primario, excluyendo diferentes posibilidades que dieron origen a la metástasis⁽⁷⁾.

FISH (Hibridación fluorescente *in situ*)

Importante en el estudio de anomalías cromosómicas y distintas mutaciones genéticas. Permite localizar un gen específico dentro de los cromosomas de un individuo. Presenta alta sensibilidad y especificidad posibilitando el análisis de células en gran número, tanto en metafase como en interfase. Además, posibilita la identificación de cambios estructurales más sutiles debajo de la resolución de la citogenética convencional.

Utiliza fragmentos de secuencias de ADN marcados (ondas) con fluorescencia para localizar una secuencia complementaria en el ADN de la muestra. La elección del tipo de sonda varía de acuerdo a la función específica de la secuencia que se desea detectar. Entre los tipos de sondas se tienen: sondas de locus específicos, sondas alfoides o centroméricas de repetición y sondas de cromosomas enteros⁽⁸⁾.

PCR y RT-PCR

Reacción en cadena de polimerasa (PCR) es la técnica encargada de amplificar suficiente ADN *in vitro* por la repetición de la reacción de elongación a partir de primers específico con el uso de ADN polimerasa. Es útil en muchas áreas de la biología y la medicina, como la investigación en biología molecular, aplicándose a múltiples usos, desde la clonación y estudio de la expresión genética, hasta la búsqueda de polimorfismos genéticos. También posee actividad significativa en la identificación de patógenos durante infecciones y a generar perfiles forenses de ADN a partir de pequeñas muestras de ADN.

Por otra parte, el RT-PCR o PCR de transcripción inversa, permite el uso de ARN como molde para transcribir ADN complementario, utilizando la transcriptasa inversa. Es una de las técnicas más sensibles, económicas y de fácil aplicación para determinar la presencia de ARN de cualquier tipo en cualquier ser vivo. Para el éxito de la RT-PCR es primordial la calidad y pureza de la cadena ADN modelo⁽⁹⁾.

Secuenciamiento

Implica determinar las secuencias de nucleótidos de un fragmento de ADN. Hace casi 40 años la investigación biológica se revolucionó a partir de la secuenciación de Sanger. Esta técnica se hace aún más amplia con la introducción de los métodos de secuenciación de próxima generación (NGS) implementada en el 2005.

Los métodos de secuenciación masiva desarrollados después del método de Sanger, llamados de próxima generación, permiten secuenciar cantidades enormes de

ADN. Su principal ventaja rápida en la capacidad de secuenciación en gran cantidad de ADN, en poco tiempo y a un costo relativamente bajo. Permite determinar en un solo experimento la secuencia de una o varias moléculas de ADN con un tamaño total significativamente mayor que 1 millón de pares de bases.

Mediante la secuenciación masiva, generalmente se busca caracterizar variantes germinales y somáticas en pacientes individuales y, en cohortes con gran número de casos, identificar mutaciones tumorales drivers, mutaciones que predispongan al cáncer en la línea germinal o aquellas relacionadas con factores ambientales⁽¹⁰⁾.

III. Patología digital e inteligencia artificial

A diferencia de las técnicas moleculares, la digitalización de imágenes histológicas tuvo una incorporación más lenta a la práctica del patólogo a pesar de las ventajas ofrecidas. No fue hasta que la digitalización de imágenes fue acompañada de la inteligencia artificial que tuvo un amplio uso porque facilitó de una manera muy rápida la evaluación de biomarcadores y además, con los nuevos algoritmos que incluían el “aprendizaje profundo” se pudo extraer parámetros de las imágenes histológicas que servían para correlacionarlos con las características biológicas y clínicas de los tumores. Posteriormente, se desarrollaron algoritmos que eran capaces de evaluar conjuntamente data histológica con los datos moleculares, datos clínicos y hasta características radiológicas de los tumores para predecir el desenlace y hasta para sugerir terapias específicas. La patología digital ha transformado la práctica del diagnóstico patológico^(11,12).

IV. Conceptos básicos en patología y genética molecular

Sobre expresión

Implica una cantidad excesiva de los niveles o patrones de expresión normales. La expresión excesiva de un gen causado por el incremento de la frecuencia de transcripción puede causar fenotipos mutantes, brindando una alternativa de herramienta eficaz para la identificación de componentes de la vía que podrían permanecer sin ser detectados utilizando el análisis tradicional de pérdida de función. La sobreexpresión intencional de genes individuales podría ser una herramienta útil para conectar genes de vías biológicas⁽¹³⁾.

La sobreexpresión natural debido a la amplificación genética da como resultado a la resistencia farmacológica, insecticidas o metales pesados. Sin embargo la sobreexpresión de genes de tipo salvaje pueden causar fenotipos mutantes.

Abundan fenotipos causados por sobreexpresión: Caso de sobreexpresión natural por la amplificación genética.

Amplificación

Es el aumento del número de copias de un segmento de ADN. Se puede usar como una herramienta de detección en la era de la genética molecular, la amplificación selectiva de pequeñas regiones cromosómicas constituyó una importante ventaja en comparación con los fenotipos de investigación causados por reordenamientos cromosómicos o aneuploidias macroscópicas. Además que cumple un rol importante en la Identificación de mutaciones que causan fenotipos de interés⁽¹⁴⁾.

Una célula cancerosa amplifica segmentos de ADN en forma desordenada, como resultado de señales celulares y en ocasiones debido a daños causados por efectos ambientales.

Tipos de mutaciones

Las mutaciones son cambios en la secuencia de ADN que implican la alteración del marco de lectura de la información genética. Generalmente los tipos de mutaciones relacionadas con el cáncer pueden conllevar a una pérdida o ganancia de función. Para la formación de una mutación oncogénica es necesaria una mutación activadora. Las mutaciones activadoras afectan a los genes supresores de tumores, mientras que los oncogenes adquieren este tipo de mutaciones. Un ejemplo es el gen supresor de tumores TP53 que codifica al gen p53, proteína de vital importancia en la respuesta de los daños en el ADN o respuesta al estrés celular.

En los análisis genómicos del cáncer, dependiendo del rol que cumple una mutación en la biología celular tumoral, las mutaciones caen en dos categorías: mutaciones conductoras (*drivers*) y mutaciones pasajeras (*passengers*).

Las mutaciones pasajeras confieren una ventaja adaptativa con respecto a otras células. Presentes en células normales y cancerosas, no determinan el desarrollo del cáncer. Ocurren al azar sin promover el fenotipo tumoral, sin conferir ventaja selectiva para el crecimiento. Se puede decir que son “mutaciones pre-neoplásicas”.

Las mutaciones conductoras son requeridas para la tumorigénesis. Ocurren en genes críticos, otorgando ventajas selectivas a la célula tumoral. Estas ventajas son imperceptibles pero en el transcurso de los años deriva en una formación tumoral. En la dirección de las terapias, este tipo de mutaciones son de interés.

Patología molecular en la práctica diaria

Como se describió en las secciones previas, la patología molecular se utiliza de rutina en los centros oncológicos, lo que ha traído como consecuencia a su vez que el patólogo tenga una necesidad de educar a los otros

especialistas en la importancia de las muestras biológicas y en la interpretación de los datos moleculares que proporcionan.

La alta complejidad de los estudios moleculares involucra pasos analíticos muy delicados y susceptibles a degradación y contaminación del material genético. La fase pre analítica del análisis es muy importante. El DNA y RNA se degradan por el proceso de fijación del tejido. La celularidad de la muestra debe ser buena, con buena representación de células tumorales, de lo contrario la población de células normales reducirán la fracción de alelos mutados⁽¹⁵⁾.

Por otra parte, cuando se evalúa expresión de genes (RNA), el tiempo de isquemia fría es crucial. La “isquemia fría” es el tiempo que transcurre entre la obtención de la muestra y el congelamiento. Un tiempo largo de isquemia fría produce que muchos genes se dejen de expresar, en tanto que otros comienzan a expresarse, produciendo un sesgo en perfil de expresión genética⁽¹⁶⁾. De igual manera, el tiempo de “isquemia caliente” también produce alteraciones en los perfiles de expresión genética. La isquemia caliente es el tiempo que transcurre desde que el tejido al ser removido y como consecuencia, deja de recibir el flujo sanguíneo, permanece a temperatura corporal⁽¹⁷⁾.

Otro desafío es que el análisis molecular tiene que ser realizado por personal altamente entrenado capaz de identificar rápidamente variables que ocasionen problemas durante el flujo del procesamiento de la muestra.

Por otro lado, mientras que las técnicas de secuenciamiento son cada vez más baratas, y alcanzables, la interpretación de los datos ha incrementado su complejidad. Hay que usar plataformas bioinformáticas para entender el significado de las mutaciones. Típicamente, un tumor maligno puede contener miles de mutaciones que son solo “ruido de fondo” (mutaciones pasajeras), y unas cuantas mutaciones conductoras. Solo estas últimas deberán ser reportadas.

Por último, el patólogo debe emitir un informe de lectura amigable e interpretando los hallazgos. Este reporte debe detallar la metodología utilizada en el análisis molecular. Así mismo, también se puede agregar potenciales tratamientos o ensayos clínicos a los cuales podría ser candidato el paciente de acuerdo a su perfil mutacional.

Patología molecular y medicina de precisión

Bio-informática:

Disciplina que usa herramientas computacionales con el entendimiento y la apreciación de datos biológicos. Permite la obtención de herramientas y recursos beneficiosos para la investigación biomédica. Su potencial radica en predecir procesos biológicos bajo diversas condiciones,

establecer relaciones evolutivas y determinar las funciones de genes y proteínas. Para poder integrar la información procedente de las biomoléculas es fundamental comprender los procesos biológicos como tal.

Como consecuencia se obtiene una mejora en la investigación y en la capacidad para recuperar datos genómicos a partir de múltiples bases de datos además de poder desarrollar nuevas herramientas que ayuden en la gestión y acceso a la información, optimizando las ya existentes para éstos análisis.

Patología molecular en la era de la inmunoterapia Pd-1

El ligando de muerte celular programada tipo 1, es una proteína transmembrana perteneciente a la familia de ligandos B7. Presenta potencial inmunoterapéutico beneficioso para el tratamiento oncológico. La evaluación se fundamenta en que dicho ligando se encuentra sobrepresado en la superficie tumoral en varios tipos de cáncer. La vía PD-L1, otorga una resistencia adaptativa, la cual permite que las células cancerosas evadan el ataque del sistema inmune sin ser reconocidas como sustancias perjudiciales. Un ejemplo claro, se da en el carcinoma renal, donde sus niveles de expresión se correlacionan con la agresividad de éste⁽¹⁸⁾.

Carga mutacional tumoral (TMB)

La carga mutacional tumoral es la medida del contenido de mutaciones contenidas en las células tumorales. Funciona como un biomarcador predictivo que en el presente se está estudiando para evaluar su asociación con la respuesta a terapia inmunológica del cáncer. Conocer la TMB puede ayudar a elegir el mejor tratamiento inmunoterapéutico en múltiples tipos de tumor. Su importancia radica en el posible inicio de una respuesta antitumoral a cargo de células T mediante el reconocimiento de células cancerígenas con TMB alto⁽¹⁹⁾.

Futuro

Biopsia líquida:

Herramienta no invasiva usada en el diagnóstico y seguimiento personalizado del cáncer. Evalúa la presencia de células cancerosas o restos de ADN libre circulante en varios tipos de fluidos biológicos para el descubrimiento de biomarcadores. Permite la detección de tumores en estadios tempranos, planificar el tratamiento y determinar su eficacia. Asimismo, confiere la capacidad de averiguar si hay reincidencia del cáncer. En pacientes que ya tienen un cáncer su aplicación es esencial para realizar un seguimiento de la terapia oncológica. Aunque la biopsia líquida tienen aún uso restringido a algunas patologías

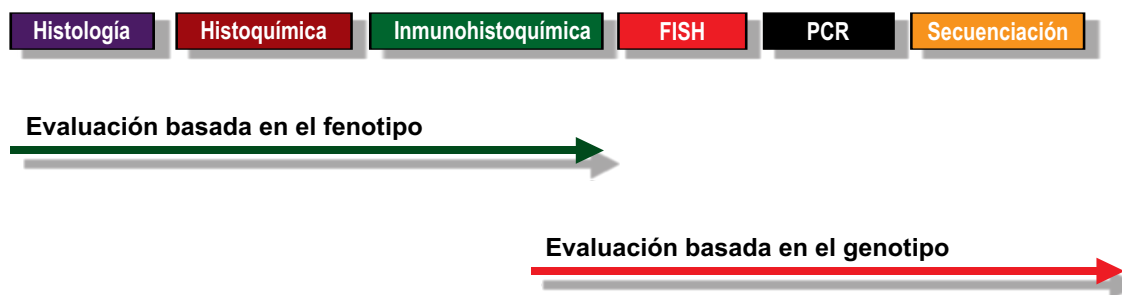


Figura 1. Evolución de las técnicas empleadas desde la patología clásica hasta la patología molecular.

puntuales como cáncer de pulmón, se espera que se vaya incorporando a la rutina en más neoplasias malignas⁽²⁰⁾.

Metabolómica

El sufijo latino “-oma” significa “conjunto de”, por ende las ciencias ómicas aportan una visión global de los procesos biológicos y se caracterizan por analizar un gran volumen de datos utilizando herramientas tanto del campo de la biología como de la bioinformática. Permite la comprensión de la biología celular y la fisiología de distintos sistemas biológicos. Tiene como objetivo detectar, cuantificar y esclarecer estructuras de los metabolitos. Su importancia radica en la identificación de componentes oportunos en el desarrollo de algunas enfermedades.

Hoy en día la metabolómica emplea dos plataformas tecnológicas modernas para la identificación y cuantificación de metabolitos: La espectrometría de masas (MS) y la resonancia magnética nuclear (RMN), estas están apoyadas en análisis quimiométricos que permiten establecer patrones metabólicos que reflejen un estado particular de un individuo, como la presencia de una determinada

enfermedad o los efectos adversos de la administración de una droga. El estudio del metaboloma de los individuos o fenotipado metabólico, representa una herramienta vital para la medicina de precisión debido a que aporta información sobre las influencias de una gran variedad de factores, que incluyen la genética subyacente, el estrés ambiental, el estado nutricional y la actividad microbiana intestinal⁽²¹⁾.

Microbioma

El ser humano está relacionado directamente con una interacción constante entre el conjunto de células humanas y microbianas. Se denomina microbioma al conjunto de comunidades microbianas, incluyendo sus elementos genéticos y metabolitos, así como las interacciones que establecen en el medio ambiente en el que se encuentra. La técnica empleada para el estudio del microbioma es la metagenómica, que ha permitido identificar estos microorganismos en base al ADN obtenido de muestras de diferentes entornos naturales sin necesidad de cultivarlas. Estos ecosistemas microbianos se encuentran en el tracto gastrointestinal, genitourinario y respiratorio, cavidad oral y nasofaringea, y la piel^(22,23).

Referencias bibliográficas

1. Bland KI, Copeland EM, Klimberg VS. History of the therapy of breast cancer. In: The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. Elsevier Inc.; 2018:1-19.e3. doi:10.1016/B978-0-323-35955-9.00001-5
2. Faguet GB. A brief history of cancer: Age-old milestones underlying our current knowledge database. *Int J Cancer*. 2015;136(9):2022-2036. doi:10.1002/ijc.29134
3. Porter JR, Antony Van Leeuwenhoek. Tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriol Rev*. 1976;40(2):260-269. doi:10.1128/mmbr.40.2.260-269.1976
4. Wright NA, Poulson R. Omnis cellula e cellula revisited: cell biology as the foundation of pathology. *J Pathol*. 2012;226(2):145-147. doi:10.1002/path.3030
5. Marchevsky AM, Wick MR. Evidence-based medicine, medical decision analysis, and pathology. *Hum Pathol*. 2004;35(10):1179-1188. doi:10.1016/j.humpath.2004.06.004
6. Yamashita S. Heat-induced antigen retrieval: Mechanisms and application to histochemistry. *Prog Histochem Cytochem*. 2007;41(3):141-200. doi:10.1016/j.proghi.2006.09.001
7. Goldstein NS, Hewitt SM, Taylor CR, Yaziji H, Hicks DG. Recommendations for Improved Standardization of Immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007;15(2):124-133. doi:10.1097/PAI.0b013e31804c7283
8. Trask BJ. Fluorescence *in situ* hybridization: applications in cytogenetics and gene mapping. *Trends Genet*. 1991;7(5):149-154. doi:10.1016/0168-9525(91)90378-4
9. Bièche I, Olivi M, Champème MH, Vidaud D, Lidereau R, Vidaud M. Novel approach to quantitative polymerase chain reaction using real-time detection: Application to the detection of gene amplification in breast cancer. *Int J Cancer*. 1998;78(5):661-666. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19981123)78:5<661::AID-IJC22>3.0.CO;2-I
10. Aziz N, Zhao Q, Bry L, et al. College of American pathologists' laboratory standards for next-generation sequencing clinical tests. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(4):481-493. doi:10.5858/arpa.2014-0250-CP
11. Niazi MKK, Parwani AV, Gurcan MN. Digital pathology and

- artificial intelligence. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):e253-e261. doi:10.1016/S1470-2045(19)30154-8
12. **Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A.** Artificial intelligence in digital pathology - new tools for diagnosis and precision oncology. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(11):703-715. doi:10.1038/s41571-019-0252-y
13. **Prelich G.** Gene overexpression: Uses, mechanisms, and interpretation. *Genetics.* 2012;190(3):841-854. doi:10.1534/genetics.111.136911
14. **Gajduskova P, Snijders AM, Kwek S, et al.** Genome position and gene amplification. *Genome Biol.* 2007;8(6):R120. doi:10.1186/gb-2007-8-6-r120
15. **Dubbink HJ, Deans ZC, Tops BBJ, et al.** Next generation diagnostic molecular pathology: Critical appraisal of quality assurance in Europe. *Mol Oncol.* 2014;8(4):830-839. doi:10.1016/j.molonc.2014.03.004
16. **Viana CR, Neto CS, Kerr LM, et al.** The interference of cold ischemia time in the quality of total RNA from frozen tumor samples. *Cell Tissue Bank.* 2013;14(2):167-173. doi:10.1007/s10561-012-9313-5
17. **Ma Y, Dai H, Kong X.** Impact of warm ischemia on gene expression analysis in surgically removed biosamples. *Anal Biochem.* 2012;423(2):229-235. doi:10.1016/j.ab.2012.02.003
18. **Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN.** Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity.* 2018;48(3):434-452. doi:10.1016/j.immuni.2018.03.014
19. **Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al.** Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017;16(11):2598-2608. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-0386
20. **Russo A, De Miguel Perez D, Gunasekaran M, et al.** Liquid biopsy tracking of lung tumor evolutions over time. *Expert Rev Mol Diagn.* 2019;19(12):1099-1108. doi:10.1080/14737159.2020.1680287
21. **Hori S, Nishiumi S, Kobayashi K, et al.** A metabolomic approach to lung cancer. *Lung Cancer.* 2011;74(2):284-292. doi:10.1016/j.lungcan.2011.02.008
22. **Helmink BA, Khan MAW, Hermann A, Gopalakrishnan V, Wargo JA.** The microbiome, cancer, and cancer therapy. *Nat Med.* 2019;25(3):377-388. doi:10.1038/s41591-019-0377-7
23. **Schwabe RF, Jobin C.** The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(11):800-812. doi:10.1038/nrc3610

Contribución de autoría: FD participó en la recolección de datos, revisión crítica del artículo y en la aprobación de la versión final. AGP participó en la recolección de datos, redacción del manuscrito, en la revisión crítica del artículo y en la aprobación final. RD participó en la recolección de datos, diseño del artículo, revisión crítica del artículo y en la aprobación de la versión final. JP participó en la recolección de datos, redacción del manuscrito, en el diseño, revisión crítica del artículo y en la aprobación final.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Financiamiento: Autofinanciado.

Citar como: Doimi-García F, Gonzales A, Dyer Velarde-Alvarez R, Pinto-Oblitas J. Patología molecular del cáncer. *Diagnóstico (Lima).* 2020;59(2):86-91.

DOI: <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v59i2.222>

Correspondencia: Richard Dyer. **Correo electrónico:** rdyer@auna.pe

Central Telefónica





ALAFARPE

FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE

(01) 350-5200