



Biomarcación en Cáncer Gástrico



Definición de Biomarcador

Molécula biológica que se encuentra en la sangre, otros líquidos corporales o tejidos del cuerpo y cuya presencia es un signo de un proceso normal o anormal (ejemplo: una enfermedad). ¹

También se ha definido como una característica que se mide y evalúa objetivamente como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica. ²

Son también llamados marcador biológico, marcador molecular y molécula distintiva.

Tipos de Biomarcadores en Cáncer Gástrico

Existen cuatro tipos comunes de biomarcadores: ³

- Biomarcadores de diagnóstico
- Pronóstico
- Predictivos
- Seguimiento.





Diagnóstica ^{4,5}

- Se utilizan para confirmar la presencia de cáncer o para identificar un subtipo de cáncer.
- La utilidad de estos biomarcadores es que un diagnóstico adecuado puede conducir a un tratamiento adecuado y por tanto, a mejores posibilidades de supervivencia.

Pronóstica 4,5

Proporcionan información sobre el curso probable de la enfermedad, incluida su recurrencia, progresión y supervivencia general del paciente, independientemente del tratamiento.

- Estos biomarcadores pueden reflejar la carga tumoral ayudando a determinar el estadio del cáncer.

Predictiva ^{4,5}

- Tienen como objetivo estimar el efecto de una terapia específica en un paciente con cáncer antes de que comience el tratamiento.
- Según los resultados del ensayo de biomarcadores, los pacientes con cáncer pueden clasificarse como probables respondedores o no respondedores a una terapia específica.
- Algunos de estos biomarcadores también pueden identificar a aquellos pacientes que probablemente mostrarán toxicidad grave después del tratamiento.



Seguimiento ³

- Se utilizan para detectar signos de progresión o recurrencia de la enfermedad y pueden detectar cambios antes de que sean visibles mediante el seguimiento tradicional, como las exploraciones por imágenes. ³

Hay una variedad de procesos que pueden contener estos indicadores moleculares, incluida la genética, el metabolismo y la degradación de proteínas del paciente. ³

Los Biomarcadores juegan un papel importante en el tratamiento de Cáncer gástrico, ya que ayudan a determinar estrategias para el tratamiento del cáncer y predecir resultados clínicos. ⁶

Biomarcadores Específicos en Cáncer Gástrico

Los principales biomarcadores que se utilizan actualmente para guiar las estrategias de tratamiento de pacientes con cáncer gástrico incluyen: ³



PD-L1 (Ligando de muerte programada 1)

- El Ligando de Muerte Programada 1 es una proteína de “punto de control” inmunológico utilizada por algunos tumores para evitar que el sistema inmunológico reconozca y ataque las células cancerosas. La expresión de PD-L1 es un indicador potencial de qué tan bien podría responder un paciente a la inmunoterapia, como los inhibidores de puntos de control. ³
- La puntuación positiva combinada (CPS) se utiliza para evaluar la expresión de PD-L1 en células inmunes y tumorales. ⁷ Este método de puntuación evalúa el número de células teñidas con PD-L1 (células tumorales, linfocitos, macrófagos) en relación con todas las células tumorales viables. ⁸

HER2 (Receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano)

- Es un protooncogén codificado por ERBB2 en el cromosoma 17, ligado a la membrana del receptor tirosina quinasa uno de los cuatro miembros de la familia EGFR humana. ⁶
- Participa en el crecimiento normal de las células, sin embargo, algunos tipos de células cancerosas pueden producir HER2 en cantidades mayores de lo normal (sobrexpresión), lo que puede hacer que las células cancerosas crezcan más rápidamente y se propaguen a otras partes del cuerpo. ⁹
- Medir la cantidad de HER2 en algunos tipos de células cancerosas puede ayudar a planificar el tratamiento. ⁹

MSI (Inestabilidad de Microsatélites)

Es un indicador de qué tan bien las células de un paciente son capaces de corregir errores cuando se someten a procesos como dividirse para formar nuevas células (copia el ADN en una célula). Los tumores gástricos con un MSI alto pueden responder bien a la inmunoterapia, lo que lo convierte en un biomarcador importante que los oncólogos deben medir para determinar el mejor curso de tratamiento. ³

Otros Biomarcadores usados en Cáncer Gástrico ¹⁰

dMMR (Deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento) ¹¹

- Describe las células que tienen mutaciones (cambios) en ciertos genes que participan en la corrección de los errores que se producen cuando el ADN se copia en una célula. Las células con deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento por lo general tienen muchas mutaciones en el ADN, que pueden conducir al cáncer.
- También se llama alteración de la vía reparadora, alteración del sistema de reparación del ADN, defectos en la reparación de los errores de emparejamiento, deficiencia del sistema MMR, dMMR y pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases.

Carga mutacional del tumor ¹²

Número total de mutaciones (cambios) que se encuentran en el ADN de las células cancerosas. El conocimiento de la carga mutacional del tumor sirve para planificar el mejor tratamiento.

Fusión de gen NTRK (tirosina-cinasa neurotrófica) ¹³

Se presenta cuando se rompe una sección del cromosoma que contiene un gen NTRK y se une con un gen en otro cromosoma. Las fusiones de genes NTRK hacen que se produzcan proteínas anormales llamadas proteínas de fusión TRK, y es posible que estimulen la multiplicación de células cancerosas.

FGFR2 (Receptor del Factor de Crecimiento de Fibroblastos 2) ⁶

- Es un receptor transmembrana de tirosina quinasa, miembro de una familia de proteínas que impulsa muchas vías de transducción celular, que son esenciales para el crecimiento celular, supervivencia y migración.
- La activación de la señalización FGFR puede darse mediante amplificación genética, mutaciones activadoras y translocaciones o fusiones cromosómicas.
- Específicamente, se sabe que la amplificación del gen FGFR2 es un factor de mal pronóstico en pacientes con Cáncer gástrico metastásico, con PFS y OS más cortas.

Para verificar la presencia de estos biomarcadores, se extraen muestras de tejido con células de cáncer de estómago durante una biopsia o una cirugía.

Las muestras se analizan en el laboratorio para determinar si las células de cáncer de estómago tienen estos biomarcadores.¹⁰



Las guías NCCN (NCCN®) recomiendan:¹⁴

- Pruebas de todos los biomarcadores establecidos (HER2, PD-L1 y MSI) cuando un paciente se diagnostica inicialmente y/o si se confirma o sospecha enfermedad metastásica.
- Considerar la prueba de PD-L1 en carcinomas gástricos localmente avanzados, recurrentes o metastásicos en pacientes que son candidatos para tratamiento con inhibidores de PD-1.
- Evaluación de la sobreexpresión o amplificación de HER2 en el cáncer gástrico para pacientes con adenocarcinoma de estómago inoperable localmente avanzado, recurrente o metastásico para quienes se está considerando la terapia antagonista del receptor de HER2.
- Realizar pruebas universales de MSI mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), NGS o MMR por IHC para todos los casos gástricos recién diagnosticados.

Referencias

1. Instituto Nacional del Cáncer. Biomarcador [Internet]. Cancer.gov. 2011 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/biomarcador>
2. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? Curr Opin HIV AIDS [Internet]. 2010;5(6):463–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/coh.0b013e32833ed177>
3. Gastric Cancer Foundation. Biomarkers and gastric cancer [Internet]. Gastric Cancer Foundation. 2024 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://gastriccancer.org/biomarkers/>
4. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular biomarkers in cancer. Biomolecules [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 26];12(8):1021. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/biom12081021>
5. Research Advocacy Network. Biomarkers in Cancer An Introductory Guide for Advocates [Internet]. Wisc.edu. [cited 2024 Mar 26]. Available from: <https://cancer.wisc.edu/research/wp-content/uploads/2019/05/Biomarkers-in-Cancer.pdf>
6. Sato Y, Okamoto K, Kawano Y, et al. Novel biomarkers of gastric cancer: Current research and future perspectives. J Clin Med [Internet]. 2023;12(14). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12144646>
7. Ahn S, Kwak Y, Kwon GY, et al. Interpretation of PD-L1 expression in gastric cancer: summary of a consensus meeting of Korean gastrointestinal pathologists. J Pathol Transl Med [Internet]. 2024;58(3):103–16. Available from: <http://www.jpatholmed.org/upload/pdf/jptm-2024-03-15.pdf>
8. Merck. PD-L1 testing information [Internet]. Keytrudahcp.com. [cited 2024 Apr 1]. Available from: <https://www.keytrudahcp.com/biomarker-testing/pd-l1/>
9. Instituto Nacional del Cáncer. NCI dictionary of Cancer Terms [Internet]. Translate.goog. 2011 [cited 2024 Sep 17]. Available from: https://www-cancer-gov.translate.goog/publications/dictionaries/cancer-terms/def/her2?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es-419&_x_tr_pto=sc
10. Instituto Nacional del Cáncer. Pruebas para diagnosticar el cáncer de estómago [Internet]. Cancer.gov. 2023 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/diagnostico>
11. Instituto Nacional del Cáncer. Deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento [Internet]. Cancer.gov. 2011 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/deficiencia-en-la-reparacion-de-errores-de-emparejamiento>
12. Instituto Nacional del Cáncer. Carga mutacional del tumor [Internet]. Cancer.gov. 2011 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/carga-mutacional-del-tumor>
13. Instituto Nacional del Cáncer. Fusión de gen NTRK [Internet]. Cancer.gov. 2011 [cited 2024 Sep 17]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/fusion-de-gen-ntrk>
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Gastric Cancer. 2.2024