

Actualidad de los biomarcadores en los tumores más prevalentes en adultos y niños

María Fernanda Cárdenas Londoño¹ , María Camila Luna España² , Edward Miguel Ramírez Nieto³ , Paola Andrea Cuestas Grijalba⁴ , Yulieth Magdalena Velasco Ortega⁵ 
Ángela María Méndez Carvajal⁶ , Tatiana Chamorro Solorzano⁷ 

1 María Fernanda Cárdenas Londoño*, Universidad del Tolima, mfernandacardenas@ut.edu.co

2 María Camila Luna España, Universidad de los Andes, maca1928@gmail.com

3 Edward Miguel Ramírez Nieto*, Universidad Militar Nueva Granada, edmiguelramirez@gmail.com

4 Paola Andrea Cuestas Grijalba, Universidad Antonio Nariño, andrea2674910@hotmail.com

5 Yulieth Magdalena Velasco Ortega, Universidad del Cauca, magdalenavelasco@outlook.es

6 Ángela María Méndez Carvajal, Fundación Universitaria Sanitas, aangelal191@hotmail.com

7 Tatiana Chamorro Solorzano, Fundación Universitaria San Martín, tatianasolorzanoalvarez@hotmail.es

Historia del Artículo:

Recibido el 18 de enero de 2021

Aceptado el 11 de julio de 2021

On-line el 27 de julio de 2021

Palabras Clave:

Biomarcadores, Neoplasia, Oncología, Adultos, Niños, Diagnóstico, Pronóstico.

Keywords:

Biomarkers, Neoplasm, Oncology, Adult, Children, Diagnosis, Prognosis.

Resumen

El cáncer es la segunda causa de enfermedad y mortalidad más importante del mundo en la actualidad, con un importante componente socioeconómico. Según datos del Observatorio Global de Cáncer, las neoplasias más prevalentes son las de mama, colorrectal, de próstata, de pulmón y de estómago. Actualmente el conocimiento sobre la genética de estos tipos de cáncer, así como los tipos celulares y los biomarcadores expresados por estos permiten realizar un diagnóstico precoz, enfocar tratamiento con disminución de tasa de fracasos, así como predecir el riesgo de recurrencias, llama la atención como los diferentes marcadores en algunas neoplasias pueden ser marcador de mal pronóstico mientras en otras puede impactar sobre el beneficio o no de una estrategia terapéutica u otra. No obstante, nuevos hallazgos como la comunicación autocrina y endocrina por medio de micro vesículas y exosomas, así como ADN circulante y micro RNA, están empezando a guiar sobre el pronóstico de algunas de estas neoplasias.

Abstract

Currently, Cancer is the second cause of illness and mortality most relevant in the world, with an important socio-economic component. Based on data from the Global Cancer Observatory (GCO), the most prevalent neoplasms are mamma, colorectal, prostate, lung and stomach. Currently, the knowledge about the genetic on this type of cancer, as well as the cellular types and the biomarkers stated by each one of them, allows an early diagnosis, a treatment approach with a decrease in failure rate, likewise recurrency risk forecast. Stands out how the different biomarkers in some neoplasms can be a bad biomarker forecast, while in other it could impact on the benefits for a therapeutic strategy, or not. Notwithstanding, new findings like the autocrine and endocrine through micro gallbladder and exosomes, like the floating DNA and micro ARN, are guiding the prognosis on some of the above neoplasms.

* Autor para correspondencia:

María Fernanda Cárdenas Londoño, Universidad del Tolima e-mail: mfernandacardenas@ut.edu.co

Cómo citar:

Cárdenas et al. Actualidad de los biomarcadores en los tumores más prevalentes en adultos y niños. S&EMJ. Año 2021; Vol. 1: 29-49.

Objetivo

Conocer el estado del arte respecto a los biomarcadores y su uso en el diagnóstico, y tratamiento de las neoplasias no hematógenas más prevalentes, así como las nuevas tecnologías y biomarcadores en estudio.

Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática incluyendo los términos MESH "Biomarkers", "Neoplasm", "Adults", "Children", "Diagnosis", "Prognostic" y "Treatment", en diferentes bases de datos como; Pubmed, Google Scholar, Clinical key, Proquest, Embase, OVID y Scielo. Se limitaron los resultado a aquellos artículos que fueron publicados entre 2018 -2021, así como los que se limitan a humanos, en idioma español o inglés, posteriormente se revisaron los abstracts para identificar los potencialmente relevantes, se seleccionaron 400 artículos que cumplían los criterios de búsqueda de los cuales se eligieron para inclusión 50 artículos que cumplían las siguientes características: estudios que relaciones biomarcadores con alguna de las neoplasias más prevalentes descritas en la introducción, así como su utilidad para diagnóstico, y seguimiento y predicción del riesgo de recurrencia.

Conclusión

Los marcadores tumorales han permitido mejorar el entendimiento sobre distintos tipos de neoplasias, así como mejorar el pronóstico y el desarrollo de fármacos específicos que permiten una terapia dirigida específica para cada paciente minimizando el riesgo de fracaso terapéutico; sin embargo aún faltan muchos aspectos por entender, así como algunas de las técnicas discutidas aún se encuentran en desarrollo, así como otras aún no han logrado tener toda la validez analítica dado que no tienen evidencia fuerte para su uso clínico.

Objective

Learn about the state of the art on biomarkers and its usage in the diagnosis, and neoplasms treatments on most prevailing non-blood born infections, likewise ongoing studies on new technologies and biomarkers.

Methodology

A systematic review was done including the terms Medical Subject Headings (MESH) "Biomarkers", "Neoplasm", "Adults", "Children", "Diagnosis", "Prognostic" and "Treatment", in different data bases such as, PubMed, Google Scholar, Clinical Key, ProQuest, Embase, OVID and SciELO.

Results were limited to those articles published between 2018 to 2021, as well as those only for human beings, in Spanish and English. Later, there was a review on abstracts to identify the potentially relevant, choosing 400 articles that met the search criteria, from which 50

articles were selected for inclusion fulfilling the following characteristics: biomarkers studies with some neoplasms most prevalent described in the introduction, as well as its usefulness for diagnosis, and follow up and prognosis on risk recurrency.

Conclusion

The tumorous biomarkers allow improvement in the understanding about different neoplasm types, as well as improvement in the prognosis and development on specific pharmacological compounds allowing specific targeted therapy for each patient minimizing the risk of therapeutic failure. However, there are a lot of aspects to understand, such as some of the techniques discussed has not been developed, as well as some has not achieved all the analytical validity due to its lack on strong evidence for clinical usage.

Introducción

El cáncer es en la actualidad una de las causas de morbilidad y mortalidad más importantes a nivel mundial, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) por medio del Observatorio Global de Cáncer (GLOBOCAN) solo en 2020 se estima la aparición de 19,3 millones de casos, así como el deceso de aproximadamente 10 millones de personas por esta causa convirtiéndose en la segunda causa de mortalidad más importante a nivel mundial (1). Este aumento de la incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial evidencia tanto el envejecimiento de la población como el aumento de factores de riesgo de distintas clases (2). No obstante, la muerte prematura de la población demuestra el estado del sistema de salud, así como el estadio social de una nación (1).

Se estima que aproximadamente el 80% de los casos nuevos diagnosticados de cáncer corresponden a países con necesidades básicas insatisfechas, así como una carga de enfermedad importante atribuida a enfermedades transmisibles, los denominados "países en vía de desarrollo" (3). En Colombia, el cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel nacional, sin embargo, con una disminución de la letalidad en los últimos años según el Ministerio de Salud y Protección Social (4).

Según GLOBOCAN a nivel mundial para todos los grupos etarios los cánceres más frecuentes son: mama, próstata, pulmón, colorrectal, cuello uterino, estómago, hígado, cuerpo uterino, ovario y tiroides (1). **Ver Ilustración 1.** Por otro lado, teniendo en cuenta la gran mortalidad reportada asociada a algunos de estos tipos de cáncer se estima que la morbilidad y por tal la prevalencia es un poco diferente (1). No obstante, es importante diferenciar entre los principales grupos etarios, según los datos vigentes los datos epidemiológicos varían según el grupo etario a saber: En menores de 30 años y población pediátrica son más prevalentes las leucemias, el cáncer (ca.) de tiroides, los cánceres de cerebro y del sistema nervioso central,

así como los linfomas no *Hodkin*, el cáncer de mama y los linfomas de *Hodkin*. **Ver Ilustración 2**, por su lado en mayores de 30 años el de mama corresponde al cáncer más prevalente a nivel mundial con más de 1.800.000 casos en un año, seguidos por el cáncer colorrectal y el de próstata (1). **Ver Ilustración 3**.

Actualmente el diagnóstico precoz, así como la tipificación del tipo específico de cáncer son el fundamento para la elección del tratamiento esta enfermedad (5); en los últimos 50 años, se ha avanzado respecto al diagnóstico de los diferentes tipos de cáncer tanto en niños (6), como en adultos; esto ha permitido la implementación de tratamientos dirigidos, sin embargo no todos los pacientes responden de la misma manera a tipos de neoplasia que se cree son "similares" (5), esto es debido a la heterogeneidad entre estos, dado que existe una tasa de recurrencias así como un riesgo de fracaso terapéutico (7).

El cáncer no es solo una enfermedad, es un conjunto de trastornos que comparte una fisiopatología similar, existiendo una falta de regulación de la maquinaria genética propia de las células, que permite un crecimiento incontrolado de un grupo de células en un determinado tejido corporal, no obstante la cura para esta enfermedad debe buscarse allí, en su origen; existen sin número de oncogenes en el genoma humano, sin embargo no todos llegan a expresarse, esto es lo que justifica que no haya más neoplasias de las que existen hoy en día (8).

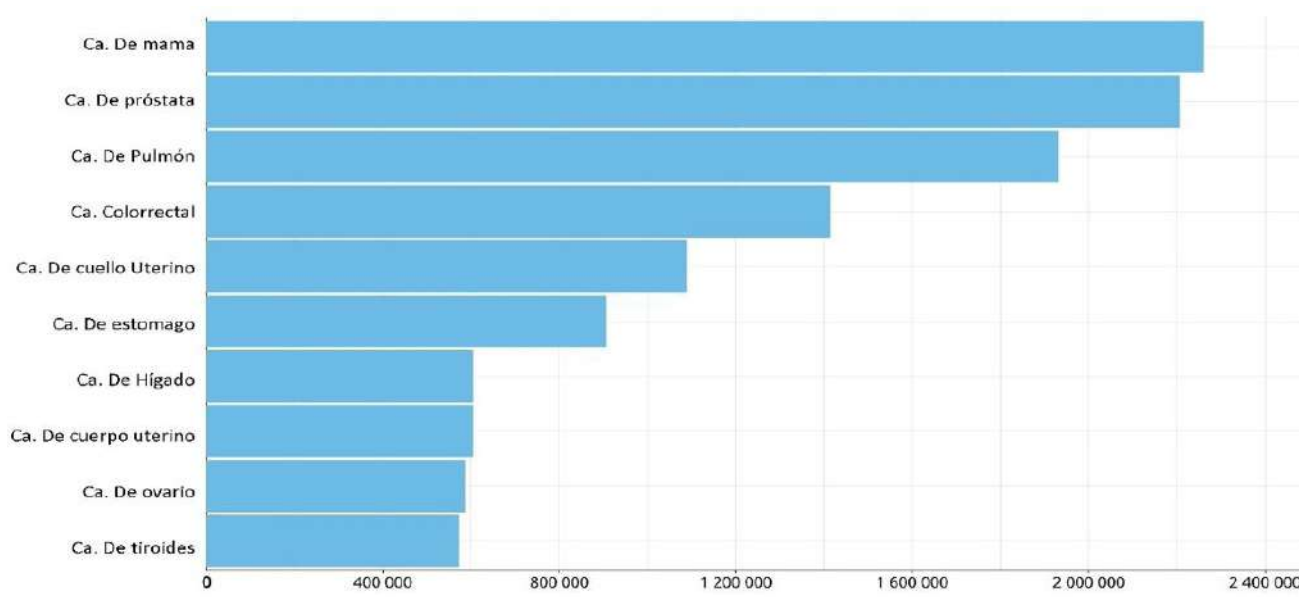
Se ha descubierto que el sistema inmune, está involucrado tanto en la oncogénesis como en el control tumoral (9), esto ha permitido el desarrollo de nuevas terapias denominadas inmunoterapias que son dianas

terapéuticas que permiten, la señalización de muerte celular programada, así como la activación de la respuesta inmune contra el tejido neoplásico (10). De esta forma el estado inmunológico del huésped puede ser marcador sobre el estado, evolución y pronóstico de la enfermedad, a la par que permite la identificación de nuevos biomarcadores para intentar predecir pronóstico (5).

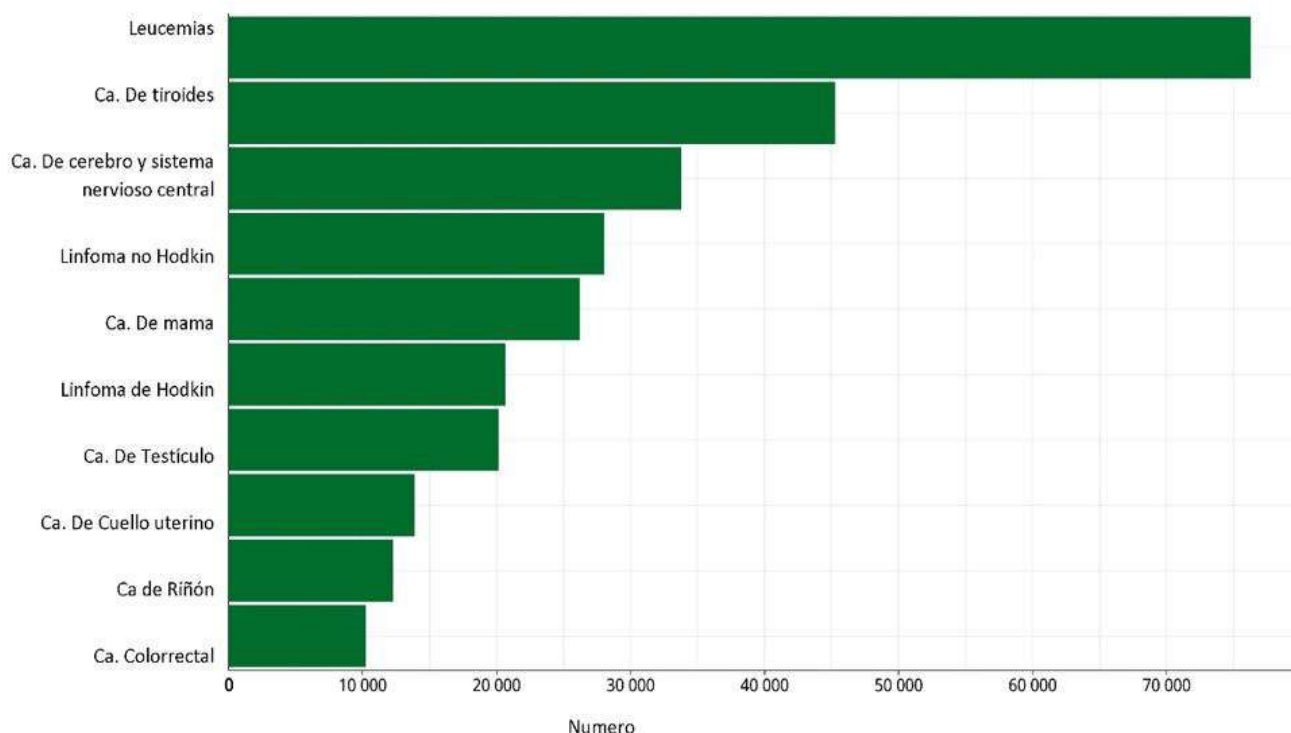
Por otro lado, el conocimiento actual de la genómica de los diferentes tumores ha permitido dilucidar como tumores del mismo tejido puede tener un desenlace diferente (5), no obstante, la comunicación por medio de vesículas que transfieren material genético y señales de transcripción ha permitido el descubrimiento de nuevos biomarcadores que permiten el diagnóstico, respuesta al tratamiento y el riesgo de recurrencias (7).

La presente revisión pretende actualizar el conocimiento actual sobre los diferentes tipos de biomarcadores modernos, que se pueden utilizar en la actualidad en los tumores sólidos más prevalentes, tanto en la población adulta como en la pediátrica, esto teniendo como meta de identificar las nuevas tendencias en su uso tanto para diagnóstico como para desarrollo de dianas terapéuticas, así como para pronósticos.

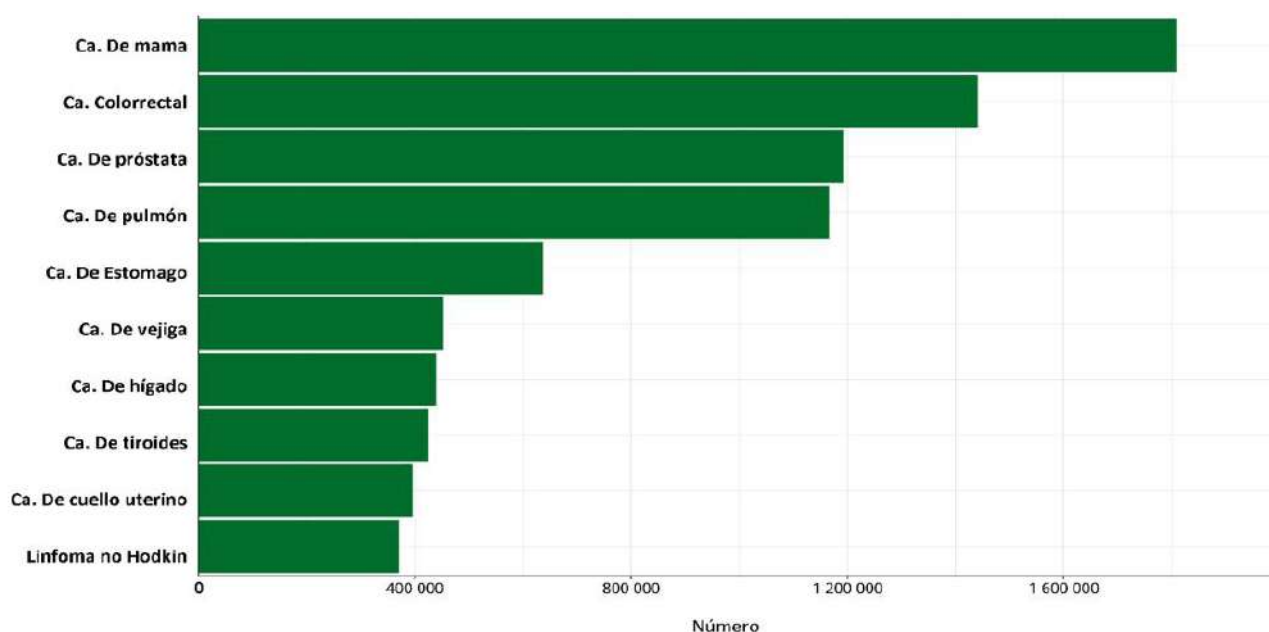
Ilustración 1 Número estimado de casos incidentes en todo el mundo, ambos sexos, todas las edades



Fuente: Tomado y adaptado con fines académicos de GLOBOCAN 2021

Ilustración 2: Número estimado de Casos prevalentes (1 año) en el mundo en menores de 30 años, en ambos sexos.

Fuente: Tomado y adaptado con fines académicos de GLOBOCAN 2021.

Ilustración 3: Número estimado de Casos prevalentes (1 año) en el mundo en mayores de 30 años, en ambos sexos.

Fuente: Tomado y adaptado con fines académicos de GLOBOCAN 2021.

Biomarcadores, ¿Qué son y cuáles existen?

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define un biomarcador, como la sustancia, estructura o proceso que puede ser cuantificado, con el fin de predecir o influir en la predicción del curso o la incidencia de una enfermedad. Para considerar el desarrollo de un biomarcador, dichas sustancias deben completar las siguientes características (5):

I. Identificación: Con base en muestras de un biobanco, y su relación con el diagnóstico, pronóstico o respuesta; no obstante, para incrementar su validez se recomienda que los estudios sean prospectivos, sin embargo, dados los altos costos, así como la duración de este tipo de estudios, en la actualidad se describen de manera retrospectiva en estudios de cohortes o de casos y controles. (5).

II. Validación analítica: El desarrollo de métodos para su detección y medición de forma precisa y reproducible, en la actualidad la mayoría de los nuevos biomarcadores se detectan por medio de técnicas complejas como la PCR en tiempo real o la hibridación **in situ**, por lo cual se requiere evitar la variabilidad analítica por medio del uso de laboratorios centralizados o sistemas cerrados. (5).

III. Validación de la utilidad clínica: Idealmente con realización de estudios prospectivos con elevado número de pacientes; sin embargo, con importantes costos y duración que retrasa el desarrollo de nuevas técnicas; no obstante, se debe integrar la variación costo-beneficio, la efectividad real, así como su disponibilidad en comparación con las técnicas ya existentes. (5).

Una vez se cumplen los requisitos anteriormente listados se puede continuar a la fase de implementación clínica, en la cual se requiere la aprobación de su implementación por parte de las diferentes agencias reguladoras tales como la *Food and Drug Association* (FDA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)

Posterior a lo cual dependerá de los diferentes servicios sanitarios la decisión sobre su cobertura o inclusión en los diferentes sistemas de salud. (5).

Los biomarcadores se pueden clasificar de diferentes formas, según su grado de intervención en la enfermedad a saber:

A. Diagnósticos: Son aquellos que son específicos para alguna enfermedad en la muestra de un paciente.

B. Pronósticos: Su hallazgo está relacionado con los resultados clínicos, respuesta terapéutica, así como el riesgo de recurrencias, orientado a la toma de decisiones terapéuticas.

C. Predictivos: Ayudan a predecir la respuesta favorable o no de un paciente expuesto a un tratamiento determinado.

Entre más se conoce y se entiende la fisiopatología del cáncer, a su vez se proponen nuevas dianas terapéuticas, de la mano del desarrollo y detección de nuevos biomarcadores que se espera se puedan aplicar en la práctica clínica.

Noguera et-al de la Asociación Española de Control el Cáncer, evidencian que los cambios en el microambiente tumoral, tales como la acidificación y la hipoxia, inducen la diferenciación de las células sanas por medio de la estimulación de mecanismos metabólicos anaerobios que incrementan la producción de ácido láctico, reduciendo el PH del medio extracelular, induciendo la apoptosis de las células sanas, estimulando angiogénesis, y la producción del factor de crecimiento por hipoxia estimulando la replicación celular y causando una disfunción mitocondrial; la autofagia así como la reutilización de ciertos componentes de la matriz celular de células muertas por medio de la autofagia permiten tanto la

progresión como el desarrollo de resistencia al tratamiento tumoral; de esta forma se postula la detección precoz de los cambios en el microambiente y los mecanismos de regulación inicial como biomarcadores de diagnóstico y pronóstico, los cuales si se detectan de manera precoz pueden impactar de manera significativa la elección de la pauta farmacológica y el pronóstico de la enfermedad (8).

Se han descrito múltiples marcadores celulares relacionados con múltiples patologías, en cáncer, cada vez son más específicos y permiten tanto el desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas, como la implementación de la llamada "medicina personalizada" incrementando así la efectividad de los tratamientos actuales, y con la capacidad de predecir desenlaces (5).

Receptores celulares: Siendo conocido de larga data la interacción celular por medio de la expresión de diferentes receptores proteicos de membrana que permiten la funcionalidad celular, así como la interacción con otras células por medio de mecanismos endocrinos y exocrinos, la búsqueda de estos receptores constituye el pilar diagnóstico de los diferentes tipos de cáncer con el fin de enfocar el tratamiento, así como la posible respuesta al mismo. **Ver ilustración 4.**

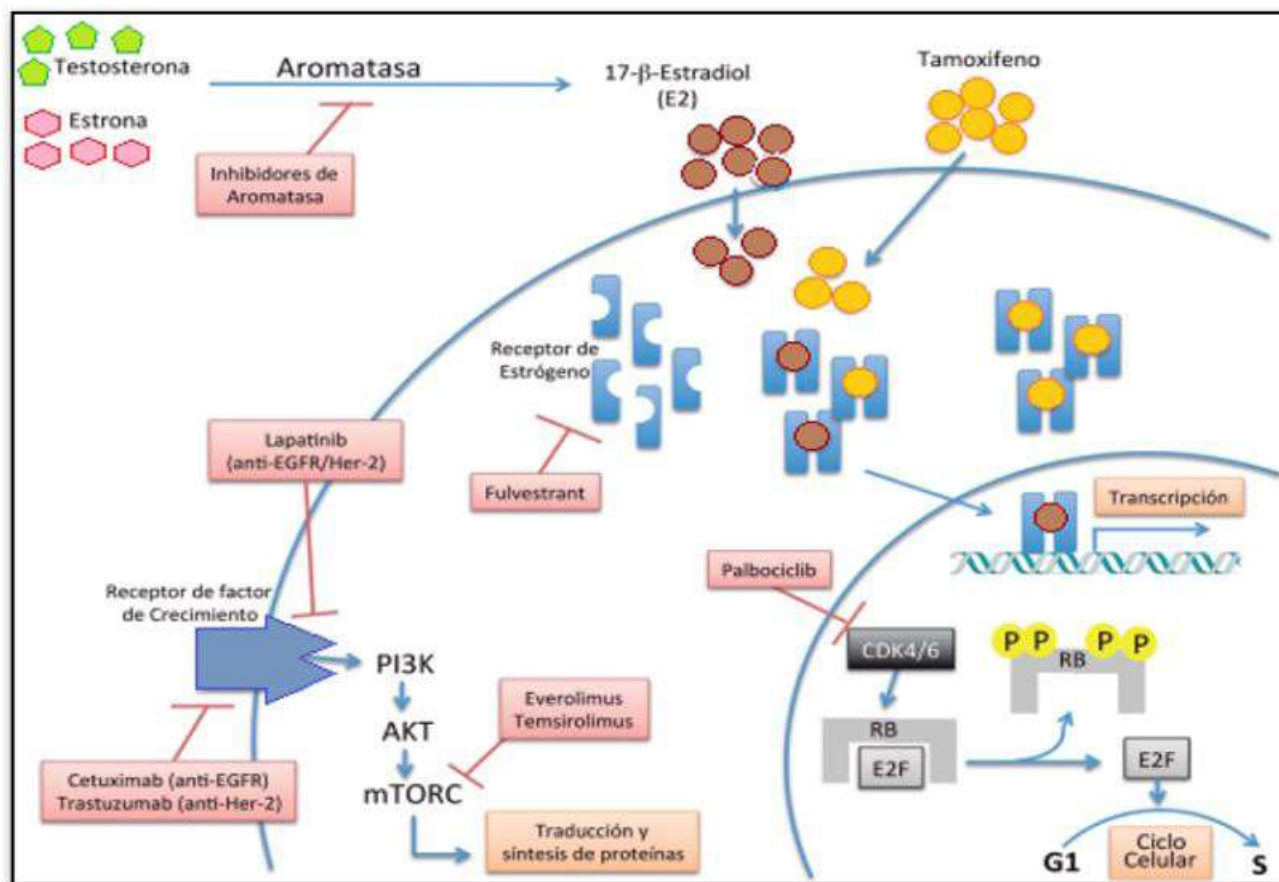
Los receptores transmembrana, son responsables de la estimulación de diferentes vías metabólicas que pueden desencadenar el proceso de apoptosis, o bien desregular el crecimiento celular, inducir angiogénesis y modular la respuesta inmunitaria, no obstante, son también diana terapéutica para la mayoría de los cánceres. (5)

Los biomarcadores epigenéticos: Basados en la detección de cambios aberrantes en la expresión de los genes, con características heredables (11), este tipo de biomarcadores, proveen toda una gama de dianas diagnósticas y terapéuticas (7); ofrecen información sobre la función de un gen de tipo celular; no obstante su presencia en varios de los fluidos así como su estabilidad a los cambios de entorno permiten su estudio por medio de diferentes técnicas y preparaciones útiles para el estudio patológico.

El epigenoma celular es el conjunto de señales o marcas químicas, dadas por proteínas o ácidos nucleicos, que regula la expresión de los genes, siendo estas las que permiten la diferenciación de los tipos celulares de diferentes tejidos, pese a contener en esencia el mismo genoma (7)(11).

Se consideran tres mecanismos esenciales para la alteración de la expresión génica: Metilación de ADN, modificación de las histonas y la expresión de RNA no circulante, siendo las dos primeras las más comúnmente asociadas con cambios fenotípicos que pueden expresarse como tipos de cáncer (11); estas alteraciones pueden ser aisladas en dos tipos de muestra, las preparaciones de tejido (extraído a través de la extracción de una biopsia del tejido específico) por medio de diversas técnicas de

Ilustración 4: Receptores en ca. de mama y su acción celular además de relación respecto inmunoterapia. Receptor de factor de crecimiento endotelial, como receptor transmembrana, receptor de estrógenos como receptor citosólico y de transcripción.



Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de Cáncer de mama avanzado receptor de estrógeno positivo: Manejo sistémico actual de: Revista Chilena de cirugía. 2018 volumen 70(5):464-473.

fijación y llamada "biopsia líquida", esta última, basándose en muestras de sangre y otros fluidos relacionados con el tejido en estudio, permiten un diagnóstico precoz, mínimamente invasivo y de bajo costo, permitiendo la detención de los marcadores ya descritos, por medio de la detección de células tumorales circulantes (CTC), ADN circulante (ctADN), exosomas (Micro-vesículas que transportan diversas cadenas de ácidos nucleicos, como señales de comunicación extracelular a distancia así como factores de crecimiento que permitan la angiogénesis el crecimiento celular (12)), microARN circulante. (7)(13).

La detección de los marcadores epigenéticos, pese a su ya mencionada estabilidad y pese a los cambios de ambiente, requieren de ciertas precauciones en cuanto a la preparación de la muestra para prevenir la aparición de sesgos en la medición de los mismos, así como la aplicación de estrictos protocolos de extracción, procedimientos previos como uso de bisulfito para el análisis de la metilación del ADN; es por ello que se están desarrollando kits que permitan la implementación de biomarcadores de manera rápida y de bajo costo. El primero de estos, *ThyGenX[®] Oncogen Panel (Interpace[®] Diagnostics Inc.)* se desarrolló para el diagnóstico del cáncer de tiroides

a partir del aspirado de punción analizando un panel de 10 micro ARN, se aplicó dicha prueba a pacientes con nódulos tiroideos, por medio de un estudio prospectivo evidenciando una sensibilidad del 89% y una especificidad del 85% (7)(10).

Vesículas extracelulares: A través de los años se ha sabido que las células durante el proceso de apoptosis liberan al ambiente extracelular vesículas que contienen material genético y proteico además de agua; sin embargo, recientemente se ha descrito la liberación de este tipo de material por células sanas, funcionando como mecanismos de comunicación intercelular, dado su contenido de material genético (12).

Se definen dos tipos de vesículas extracelulares, los exosomas que son menores de 150 nm, y proviene de células multivesiculadas; y los ectosomas o micro vesículas (**Ver Ilustración 5**) que pueden medir hasta 1000nm, conteniendo desde detritos, metabolitos y material genético y epigenético (7).

Se ha sugerido en diferentes tipos de cáncer que las vesículas extracelulares expresan receptores, que

desvían sustancias quimiotácticas, constituyendo así un mecanismo de resistencia, a su vez se ha demostrado la expresión de receptores para factores de crecimiento que pueden constituir un mecanismo de preparación para la posterior conversión de células sanas a tumorales. (12).

Respuesta inflamatoria

Recientemente se ha identificado la relación del sistema inmune con la aparición de patologías cancerosas, teniendo un importante papel tanto en la génesis como en su regulación y control, permitiendo así el surgimiento de un nuevo paradigma terapéutico, la inmunoterapia (9).

El estado inmunológico del paciente representa el balance entre la activación o represión a favor o en contra de las células cancerígenas, convirtiéndose en un marcador de severidad y pronóstico de la enfermedad, es por ello que urge el desarrollo de marcadores que revelen el estado inmunológico del huésped; se conoce como un escaso infiltrado linfocitario, así como un alto número de neutrófilos, favorecen un microambiente para la proliferación de células cancerígenas (9)(8).

Se ha demostrado la importancia de la relación Neutrófilos/linfocitos (NLR) en el pronóstico y la respuesta de pacientes con tumores sólidos al tratamiento, principalmente demostrados en pacientes con Cáncer

de Pulmón y de ovario con metaanálisis que lo respaldan. Existen estrategias farmacológicas con el uso de inhibidores del CXCL8-CXCR1/2, receptor de citoquinas de importancia en la patogénesis de varias enfermedades, así como en la infiltración neutrofílica, con el fin de disminuir la migración de neutrófilos a áreas tumorales (9).

¿Qué biomarcadores son de interés en los tumores sólidos más prevalentes?

Como se mencionó previamente, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad más importantes del mundo (1), pese al desarrollo a pasos agigantados de métodos diagnósticos y tratamientos, la prevalencia de pacientes con esta patología ha aumentado en relación con disminución de la tasa de mortalidad, y es por ello por lo que es necesario conocer el uso adecuado de biomarcadores, así como su mecanismo de acción. En la tabla 1 citaremos los cánceres más prevalentes y los biomarcadores aprobados en la actualidad.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia más común entre mujeres a nivel mundial presentando aproximadamente 1.400.000 casos cada año (5)(1); se relaciona el riesgo de

Tabla 1: Diferencia entre Exosoma y ectosoma

	Exosomas	Microvesículas
Marcadores	Marcadores de Superficie Integrinas CD81 Y CD9 HSPA8 Y HSC70	Integrinas Selectinas Marcadores específicos de células (ejemplo: plaquetas CD154)
Contenido	Proteínas MHC I y II Balsas Lipídicas Proteínas de focalización y adhesión mRNAs miRNAs circRNAs lncRNAs	Proteínas MHC I y II Balsas Lipídicas Proteínas de focalización y adhesión mRNAs miRNAs circRNAs lncRNAs
Tamaño y Origen	<150 nm de diámetro Puede formarse en cuerpos multivesiculares	≤ 1000 nm de diámetro Pueden formarse en la membrana plasmática

Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de circulating extracellular vesicles in Human Disease, de NEJM 2018

Tabla 2. Prevalencia del cáncer en adultos, y marcadores aprobados para su uso.

Tipo de cáncer	Prevalencia mundial en 2020* (1)	Marcadores recomendados en la actualidad
Cáncer de mama	245	RE, RP, HER2, CA15-3, CAE
Cáncer colorrectal	194	EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, CAE
Cáncer de próstata	159	PSA, proPSA, PCA 3, TMPRSS-2-ERG, 4 K Score
Cáncer de pulmón	156	SCLC
		NSE, ProGRP
Cáncer de pulmón	156	NSCLC
		EGFR, ALK, ROS PD-L1, CAE, CYFRA 21-1, SCCA
Cáncer de estómago	85	HER 2

Fuente: Elaboración propia de los autores, para fines académicos

* Prevalencia expresada en casos /millón de habitantes; SCLC; Carcinoma Pulmonar de células pequeñas por sus siglas en inglés, NSCLC: carcinoma pulmonar de células no pequeñas.

aparición de cáncer de mama con múltiples factores de riesgo como historial familiar, factores medioambientales, y genéticos, no obstante en la actualidad, no es posible detectar lesiones premalignas sin imagenología, pese a que algunos estudios sostienen que los cambios celulares pueden iniciar muchos años antes de la aparición de lesiones detectadas por métodos imagenológicos (14). Existen varios biomarcadores de importancia al momento del diagnóstico de esta patología, a saber:

Receptores de estrógenos (RE) y receptores de progesterona (EP): Forman parte de los denominados receptores nucleares, los cuales se hallan principalmente inactivos en el citoplasma, al unirse al ligando, se autofosforilan y forman dímeros activos, estos últimos se unen a regiones específicas del ADN, estimulando así la división celular por medio de la activación de mecanismos de transcripción. De los 2 tipos conocidos de RE, alfa (α) y beta (β), se ha asociado principalmente la expresión de RE α en células del cáncer de mama, a su vez de las 3 isoformas de RP, RP-a, RP-b y RP -c, la relación RP-a/RP-b se considera como el principal determinante sobre la acción de la progesterona, dado que RP-a es inhibidor de la transcripción mientras RP-b actúa como activador transcripcional (5). Aparecen entre el 55-75% de los cánceres de mama invasivos, no obstante, su expresión está relacionada con la predicción de la respuesta a la terapia endocrina, siendo un marcador de buen pronóstico en el tratamiento del ca de mama, independiente de otros factores como la edad y el tipo de grado histológico (5)(15).

Ver ilustración 4.

Oncogén HER 2: La sobreexpresión de este gen está presente entre el 15-20% de los cánceres de mama, esto causado por amplificación del mismo, en relación con un comportamiento clínico agresivo, con altas tasas de recurrencia tumores de alto grado, así como alto riesgo de mortalidad, su función es la de codificar un receptor tirosina-cinasa, transmembrana, que responde al factor de crecimiento epidérmico humano 2, que permite activar las señales, para mantener la proliferación, supervivencia, motilidad y adhesión celulares (5) (15). La sociedad española de oncología recomienda la búsqueda de este marcador, así como de receptores hormonales y Ki67, en todo cáncer de mama infiltrante, por medio de una biopsia por aguja gruesa (BAG), dado que tiene adecuada concordancia con las determinaciones en pieza quirúrgica (98-99%), su interpretación debe ser según los lineamientos de la *American Society of Clinical Oncology* (ASO). **Ver Ilustración 5.**

Proteína Ki67: Marcador celular expresado en todas las fases del ciclo celular a excepción de G0, proporciona estimación del índice de proliferación, su detección se asocia a una menor tasa de supervivencia, así como a una tasa mayor de recurrencias (5)(15).

Biomarcadores con ARN mensajero tumoral: Son test que analizan perfiles de expresión de genes por medio del uso de ARN mensajero tumoral (10), ayudan a

determinar el riesgo de requerir quimioterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama, existen múltiples marcas comerciales que difieren en el número de genes así como en cuales sin estudiados (5)(11)(15). Las principales plataformas se estudian en la tabla 2.

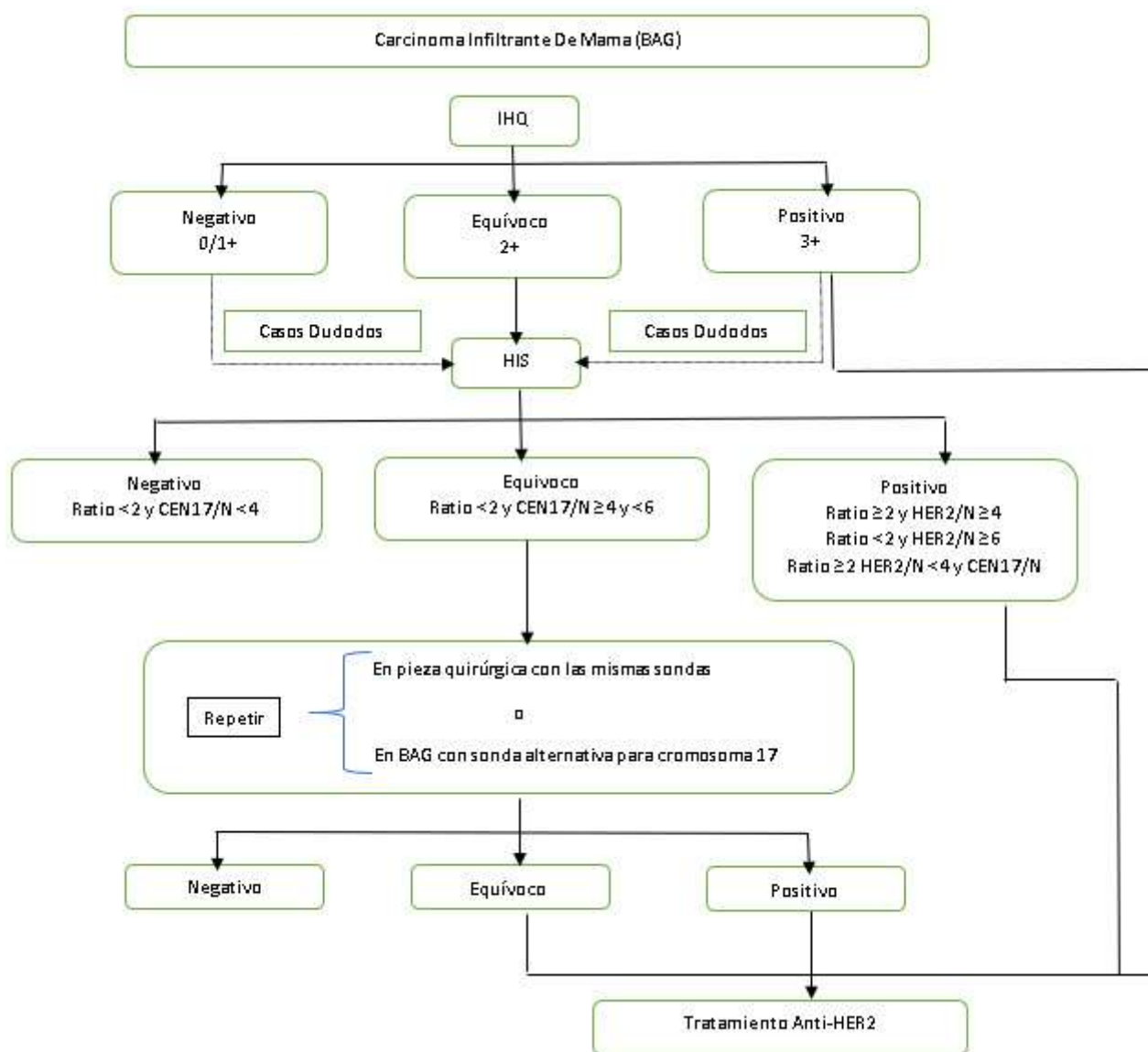
Desde hace más de 30 años se conoce la existencia de biomarcadores, sin embargo, no todos ellos son específicos para cáncer de mama, dado que se expresan en otras patologías, así como en individuos sanos, sin embargo, su tipificación y medición, en el contexto de esta enfermedad puede ayudar a determinar la aparición de enfermedad metastásica presintomática, así como la detección de recurrencia, dos ejemplos de esto son (16):

CA15-3: Proteína mucinosa, producto del gen mucina-1 (MUC-1), presente en casi todas las células epiteliales, se asocia aproximadamente al 80% de los cánceres, más comúnmente en cáncer de mama, colon, ovario, pulmón y páncreas, alteraciones en este gen están relacionadas con carcinogénesis, se considera que la sobreexpresión de MUC-1 en ca. de mama se relaciona con sobreexpresión de RE, y con aumento de resistencia a tratamiento, así como mayor carga tumoral y enfermedad metastásica (16).

Antígeno carcinoembrionario (CEA): Glucoproteína de superficie celular, particularmente útil en el diagnóstico de adenocarcinomas, codificado por 19 genes localizados en el cromosoma 19q13.3. Está compuesto por 2 subgrupos, las glucoproteínas específicas del embarazo, y la molécula de adhesión celular antígeno carcinoembrionario (CEACAM). Su efecto se relaciona con la adhesión celular situación de permite la invasión y enfermedad metastásica, no obstante, es capaz de inhibir los linfocitos *Natural Killer* (NK) evitando la muerte de células tumorales (16).

Dada la alta incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de mama, cada vez es más urgente el desarrollo de nuevas técnicas de bajo costo, y alta eficacia con un muy buen rendimiento diagnóstico (5)(7)(15)(16), es aquí donde aparecen nuevas tecnologías en desarrollo, si bien estas aun no tienen el aval para su uso clínico son de gran ayuda para búsqueda de nuevas dianas terapéuticas o bien para el desarrollo de nuevos biomarcadores para su uso clínico a futuro (15). Algunas de estas son:

Secuenciación de nueva generación (SNG): Los estudios de SNG han hallado los genes mutados con mayor frecuencia en el cáncer de mama, siendo estos: *PIK3CA* (31-41%), el *TP53* (30-36%), el *KTMC2* (7-11%), el *GATA3* (10-11%), el *MAP3K1* (7-10%) y el *CDH1* (10-11%). Encontrando además ciertas relaciones entre mutaciones, pudiendo observar con frecuencia concomitancia entre las mutaciones *MAP3K1/PIK3CA*, *CDH1/PIK3CA*, en cambio se evidencia que las mutaciones *MAP3K1/TP53*, *GATA3/TP53*, *CDH1/TP53* y *CDH1/GATA3* son mutuamente excluyentes. La SNG continúa siendo una herramienta de investigación, sin embargo, su aporte en el desarrollo de nuevas dianas terapéuticas promete ser muy relevante; se ha propuesto el desarrollo de un panel genético para los genes *AKT1*,

Ilustración 5 Algoritmo de acción respecto a medición de HER 2 en ca. de mama; IHQ Inmunohistoquímica, HIS: hibridación in situ.

Fuente: Tomado y modificado con fines académicos de *Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica sobre biomarcadores en cáncer de mama*, de la *Revista Española de Patología*, volumen 51(2):97-109

PIK3CA, PTEN, ESR1, dada su relación con subtipos infiltrantes de cáncer (15).

Biopsia líquida: Pese a no contar con evidencia clínica que respalde su uso cotidiano en la práctica médica, se ha considerado la determinación de CTC, ADN circulante, a futuro para mejorar el pronóstico, así como la determinación precoz de la enfermedad (11). En la actualidad el sistema *CellSearch*®, aprobado por la FDA, es la técnica que permite identificación de CTC, cuya identificación ha demostrado un gran valor pronóstico en el cáncer de mama precoz, así como en cáncer metastásico; se considera su aparición como un factor de riesgo tan importante para reaparición y mortalidad, como los factores pronósticos tradicionales (grado histológico, tamaño, estado ganglionar o pronóstico) que habitualmente se revisan para decidir inicio de QT adyuvante. No obstante, la búsqueda del ctADN en

cáncer de mama en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante, en el seguimiento postquirúrgico, y control posterior, permitiría pronosticar el riesgo de recaídas, resistencia al tratamiento, así como predicción de respuesta; se ha propuesto además el uso de ctADN para la determinación de la mutación ESR1, que predice riesgo de resistencia a los inhibidores de la aromatasa (15)(11).

Detección de ctADN y microARN (miARN) en leche materna: Teniendo en cuenta la secreción de ADN se puede dar a los conductos galactóforos, y a la circulación sistémica por muerte celular programa, situación que se hace más común en cuanto más grande es el tumor. Sin embargo, en tumores pequeños indetectables clínicamente, la detección de cadenas nucleicas en sangre es escasa dado que se diluye o filtra por el hígado, no obstante, dada la latencia prolongada de esta enfermedad, encontrar anomalías en ctADN, en mujeres al momento

Tabla 3. Recomendaciones internacionales para el uso de plataformas genéticas como marcadores pronósticos para uso de quimioterapia + terapia hormonal en cáncer de mama.

	Oncotype DX®	MammaPrint®	Prosigna®	EndoPredict®
ASCO (15)	Guía para el inicio de quimioterapia adyuvante Evidencia: alta Recomendación: fuerte	Uso para no indicar QT adyuvante en paciente RE/RP positivo, HER2 negativo de alto riesgo Ganglios Negativos Evidencia: alta Recomendación: fuerte Ganglios positivos (1-3) Evidencia: alta Recomendación: moderada No debe usarse en aquellos casos RE/RP positivos de bajo riesgo, ni en casos HER2+ o triple negativo	Guía en la decisión de indicar quimioterapia sistémica adyuvante junto a otras variables clínico-patológicas. Evidencia: alta Recomendación: fuerte	Guía en la decisión de indicar quimioterapia sistémica adyuvante. Evidencia: intermedia Recomendación: moderada.
NCCN (15)	Recomendado para pacientes con tumor > 0,5 cm Única prueba validada para predicción de respuesta a quimioterapia	Valor pronóstico y predictivo del beneficio de quimioterapia adyuvante en pacientes con ganglios negativos. En las pacientes de más bajo riesgo clínico, ninguna de las pruebas genéticas debe de considerarse		
SEOM (15)	Pronóstico del riesgo de recidiva a 5 años IA/IB Pronóstico del riesgo de recidiva a 10 años: IB Predicción del beneficio de QT: IA/IB	Pronóstico de riesgo de recidiva a 5 años: IB.	Pronóstico de riesgo de recidiva a 5 años: IB. Pronóstico de riesgo de recidiva a 10 años: IB.	Pronóstico de riesgo de recidiva a 5 años: IB. Pronóstico de riesgo de recidiva a 10 años: IB.

Fuente: Modificado con fines académicos de Palacio y colaboradores,

*ASCO: American Society of Clinical Oncology; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; QT: Quimio terapia.

de la lactancia puede ayudar a predecir a largo plazo la aparición de cáncer antes de la detección imagenológica de lesión, situación que permitiría la prevención para el desarrollo de la enfermedad (14)(13).

Linfocitos infiltrados en el tumor (LIT): Recientemente se ha considerado el infiltrado linfocitario en el tumor como un potencial biomarcador pronóstico dado que hay estudios que han demostrado asociación entre cada aumento de 10% en LIT, y disminución del 18% en la mortalidad, en tumores triple negativos, sin embargo, dada la falta de estandarización de la técnica, así como de datos y valoración clínica, de momento no se recomienda su uso en la práctica clínica (9)(16)

La proteína de muerte celular programada (PD-1): Esta proteína expresada constitutivamente en la superficie de las células T, constituye un regulador de los puntos de control inmunológicos, al unirse al PD-L1 expresado por los LIT, las células presentadoras de antígeno y las células tumorales (Principalmente cáncer de mama), genera una señal inhibitoria que reduce la producción de citocinas, y disminución de proliferación de células T. la expresión de PD-L1 en células estromales del cáncer de mama se asocia a características de mal pronóstico (15)

El receptor de la esfingosina-1-fosfato (S1PR1): la esfingosina-1-fosfato (S1P) es una señal biológica que regula la angiogénesis, su receptor S1PR1 es un esfingolípido biológicamente activo, que unido a S1P regulan la proliferación y supervivencia celular; habitualmente está

presente en el endotelio vascular, se ha demostrado que los estrógenos estimulan el crecimiento tumoral en cáncer de mama a través de S1PR1. A nivel del microambiente celular S1P, tiene varias funciones a saber: Aumentar la supervivencia de los macrófagos, actúa como quemo táctico para los macrófagos facilitando su desplazamiento por medio de la unión a S1PR1. Su función como regulador de la angiogénesis se da por inhibición de la señalización del factor de crecimiento endotelial (VEGF). Los estudios han demostrado que la expresión disminuida de S1PR1 está relacionada con mal pronóstico junto con reducción del infiltrado tumoral de células inmunes, funcionando como marcador pronóstico en el cáncer de mama y de pulmón, al momento no hay evidencia que respalde su uso clínico ni recomendación (17).

Parámetros de estrés oxidativo: En algunos tipos de cáncer los mecanismos antioxidantes presentan una eficacia reducida, o dada isquemia de los tejidos y acidificación del medio (8) incrementan la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO) / especies de nitrógeno reactivo (RNS) lo que desencadena toda una serie de respuestas celulares entre ellas, la inhibición de la apoptosis, cambios en el ADN, que estimulan mutaciones, aumento de la proliferación y riesgo de invasión y metástasis. Se ha propuesto evaluar los marcadores oxidativos como productos proteicos de oxidación avanzada (AOPP), la proteína carbonilo (PCO), y la albúmina modificada por isquemia (IMA), así como marcadores de la peroxidación de lípidos, como el malondialdehído (MDA), los cuales pueden detectados en suero en varios tipos de cáncer como el de mama. A su

vez, los marcadores antioxidantes también pueden ser medidos, esto permite la determinación de la relación antioxidante/oxidante, que se perfila como marcador pronóstico del cáncer de mama (18).

Cáncer Colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) afecta anualmente a más de Un Millón de personas y representa más de 600.000 muertes a nivel mundial (1), su incidencia es mayor en países desarrollados sin embargo su incidencia va en aumento en países en vías de desarrollo, se ha relacionado con múltiples factores de riesgo asociados al sedentarismo como: sobrepeso obesidad, diabetes mellitus entre otras (19), además de una importante relación entre la falta de actividad física y la aparición de CCR; con el objetivo de hacer más específico el diagnóstico, mejorar la especificidad del tratamiento y disminuir el número de recidivas existen múltiples marcadores, los cuales nombraremos a continuación:

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Es una proteína transmembrana que interactúa con el factor de crecimiento epidérmico, y está implicada en las vías que controlan la multiplicación y supervivencia celular, este receptor puede presentar activación anómala en las células tumorales del CCR, por medio de diferentes mecanismos como la sobreexpresión, amplificación del gen homónimo, o producción autocrina del ligando (5).

KRAS: Este gen que codifica la proteína k-ras implicada en las vías de división, multiplicación y destrucción celular, puede hallarse mutado entre el 35% y el 45% de los CCR, su mutación, incrementa la vía MAPK, que estimula la replicación celular (5)(11).

NRAS: Proteína GTPasa, que regula el crecimiento celular, presente entre el 10-15% de CCR metastásico, sus mutaciones confieren resistencia a inmunoterapia y/o quimioterapia, por lo cual para toda terapia con anticuerpos antiEGFR, debe realizarse primero la determinación de mutaciones KRAS y NRAS (5).

BRAF: Es considerado como un marcador de mal pronóstico, pese a que está presente en proporción similar a los NRAS en CCR metastásico, puede llegar a aparecer hasta en un 70% en casos de CCR con inestabilidad de microsatélites, la más común en las V600E la cual es excluyente con mutaciones RAS (5)(11).

Antígeno carcinoembrionario: En la actualidad se utiliza también como factor pronóstico dada su presencia en varios tipos de cáncer, su presencia está relacionada con mayor riesgo de metástasis e invasión sin embargo en CCR su utilidad es limitada (20)(21).

En la actualidad se desarrollan biomarcadores para el CCR, útiles tanto para diagnóstico como para pronóstico, algunos de ellos son:

Parámetros de estrés oxidativo: De manera similar a como se citó previamente en el cáncer de mama, los marcadores de estrés oxidativo y la relación antioxidante oxidante, se perfila como un importante marcador diagnóstico y pronóstico para algunos tipos de cáncer (18), permitiendo conocer el estado real de enfermedad del paciente e incluso orientar un diagnóstico precoz por medio de *screening* (8).

Antígeno carbohidrato 125 (CA125): Es un conocido biomarcador en cáncer de ovario, para diagnóstico y seguimiento con pobre validez en pronóstico, *Björkman* y *Col.* Intentan utilizar este biomarcador para definir pronóstico en CCR, teniendo en cuenta la medición de MUC-6 presente en este cáncer, la cual a su vez es parte fundamental del CA125, y teniendo en cuenta el bajo costo en la actualidad de la determinación de este; por otro lado otros biomarcadores como CA19-9 y CA242, han demostrado utilidad in-vitro sin embargo no se ha logrado demostrar su utilidad clínica en CCR (20).

Microbioma del tracto gastrointestinal: Con una biomasa de aproximadamente 1,5kg la microbiota gastrointestinal está compuesta por más de 1000cel/ml entre virus y bacterias, hongos y protozoos, que varía de acuerdo a la edad, dieta, etnia, nivel socioeconómico, y hasta relaciones evolutivas entre comunidades microbianas, los filos bacterianos más comúnmente hallados en humanos son *Firmicutes* y *Bacteroidetes*; la microbiota humana es considerada un órgano diferente cuyo rol está en la digestión de los alimentos, digiriendo aquellos compuestos que no son absorbidos ni metabolizados por el cuerpo humano, actúan como barrera protectora de microorganismos patógenos, producen compuestos vitamínicos (Vitamina B y vitamina K).

Desde los años 70, se ha considerado la relación entre el microbiota intestinal y el CCR, la principal teoría sostiene que las bacterias que conforman el bioma, pueden actuar como inductoras por lesión epitelial causando la metaplasia y posterior displasia y anaplasia del epitelio colónico, en relación con características genéticas propias del hospedador, y los estudios más recientes han demostrado la relación del *Fusobacterium spp.* con la aparición de CRC y con mayor agresividad de este; no obstante, se desconoce qué conjunto de microbioma se relaciona más con la resistencia antitumoral por tal razón aún se requieren de más estudios, así como de validación clínica para ser considerada como marcador pronóstico en CCR (22).

El coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1a): Es un regulador de la función mitocondrial, la gluconeogénesis hepática, el ritmo circadiano entre otros procesos biológicos, sensible a especies reactivas de oxígeno, y su expresión varía de acuerdo con las demandas de energía, presentando mayor expresión en tejidos con alta demanda energética como el músculo estriado, el corazón, hígado, sistema nervioso central, y menor expresión en tejidos como intestino

y epitelios (19). Teniendo en cuenta el estrés oxidativo relacionado con la aparición de cáncer colorrectal dado el aumento de concentraciones de especies reactivas de oxígeno (18), así como la sensibilidad de PGC-1 α y su función como reguladora de la función antioxidante para mantener la homeostasis, sin embargo estas funciones se ven disminuidas dada la disfunción mitocondria presente en las células cancerígenas causan una disminución de PGC-1 α que se evidencia en múltiples preparados de muestras de patología (19). **Ver Ilustración 6.**

Osteoponina (OPN): Es una glucoproteína multifuncional extracelular, presente en tejidos mineralizados como la matriz extracelular, tejidos y fluidos corporales, existen cinco isoformas que suelen ser producidas por: células endoteliales, neuronales, macrófagos, monocitos, linfocitos T, y cuya función es la regulación de la respuesta inmune, regeneración celular, vascularización, migración y motilidad; poco expresada en células sanas de colon con moderada expresión en adenomas, y fuerte en CCR sin embargo en la actualidad no se ha logrado identificar su relación con el estadio y características fisiopatológicas que validen uso clínico (21).

ABCB5: Gen que codifica proteínas transmembrana con consumo de ATP, forma parte de la superfamilia ABC 31, con expresión variada en tejidos como epitelio pigmentado de la retina, la mama y los melanocitos, su función principal es transportar sustancias desde el citosol hacia el exterior o hacia compartimientos intracelulares o vesículas, lo que lo hace importante al considerarlo como efecto protector de las células contra agente quimioterapéuticos; igual que con OPN, no existe evidencia actual que respalde su uso rutinario (21).

Las proteínas Wnt: Son glicoproteínas que controlan el desarrollo celular, la proliferación y la muerte por activación de la vía Wnt / beta-catenina, su función es inactivar el complejo de destrucción de beta-catenina, permitiendo la activación de señales de muerte celular programa; esta vía puede desregularse causando hiperestimulación, con proliferación celular; se propone la búsqueda de beta catenina como biomarcador no obstante la evidencia no ha logrado demostrar que esta búsqueda tenga validez analítica por lo cual no se recomienda su uso (23).

Cáncer De Próstata

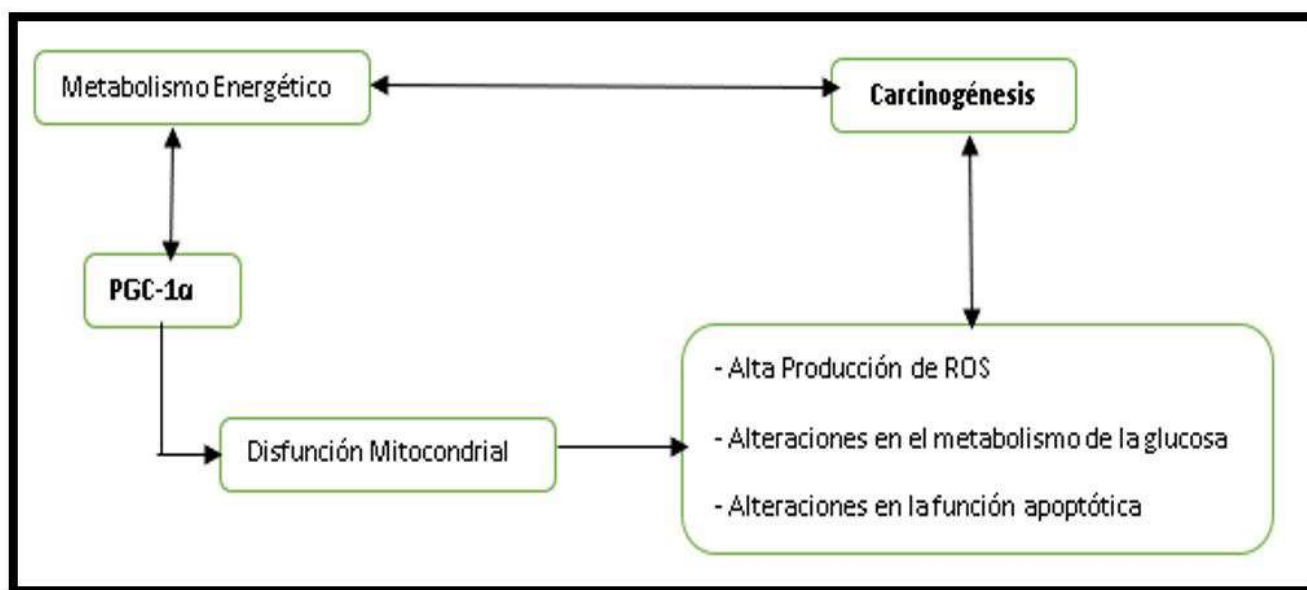
El cáncer de próstata (CAP) es la neoplasia más frecuente en hombres a nivel mundial (24), considerado además como la segunda causa de muerte por cáncer en esta población superado por el cáncer de pulmón (25), se estima que aproximadamente uno entre cada 6/7 hombres será diagnosticado con esta enfermedad a lo largo de su vida. (24)(25). Es común en edades por encima de la sexta década de la vida, con un promedio de diagnóstico a los 67 años (25).

Los principales factores de riesgo son:

- Raza: Estudios han hecho evidente, mayor prevalencia en individuos de raza negra, a edades más tempranas y con peor pronóstico, además en individuos de raza asiática con tasas significativamente menores, relacionado con otros factores de riesgo propios (24).

- Historia familiar: Cerca de 10-15% de los casos de CAP tiene antecedente familiar, de esta patología (24)(26). No obstante, el tener antecedente de cáncer de ovario y/o mama en primer grado de consanguineidad, incrementa el

Ilustración 6: Relación de la Disfunción mitocondrial y la carcinogénesis



Fuente: Tomado y modificado con fines académicos de PGC-1 α as a Biomarker of Physical Activity-Protective Effect on Colorectal Cancer. Publicado en Cancer Prevention Research.2018 Vol. 11(9): 523-534

riesgo, dada la relación y respuesta a factores endocrinos. (25)

- **Inflamación:** Estados proinflamatorios crónicos, que conllevan a un incremento en la proliferación celular, y alteración en estrés oxidativo, pueden causar, mutaciones en el ADN, así como alteraciones en el proceso de muerte celular programa (18); se ha relacionado particularmente con inflamación crónica local de la próstata causada por prostatitis y enfermedades de transmisión sexual (24).

- **Factores hormonales:** el hallazgo de aumento en la concentración de andrógenos como la testosterona se ha relacionado con un aumento en la incidencia de CAP. Por su lado la concentración de estrógenos es considerado carcinogénico tanto en CAP como en cáncer de mama y cáncer endometrial. Se considera que su efecto en CAP está relacionado con alteraciones epigenéticas, que causa desregulación del proceso de replicación celular y apoptosis (24).

- **Dieta:** Se describen dietas bajas en grasas y calcio con aumento de consumo de vitamina E en relación con ejercicio regular como factores protectores. (24)(25).

- **Tabaquismo:** Si bien no se ha descrito relación con aumento de incidencia y consumo de tabaco si se ha descrito aumento en tasas de mortalidad (24).

En la actualidad para el diagnóstico se realiza tamizaje a temprana edad, previo a la aparición de biomarcadores séricos, se realizaba estrictamente con la realización del tacto rectal, técnica útil, al ser realizada por observador experto sin embargo con sensibilidad variable dada por su importante subjetividad, en la actualidad se recomienda utilizar el tacto rectal más el uso de antígeno específico de próstata, dado que su combinación eleva su valor predictivo positivo (24)(25).

El antígeno específico de próstata (PSA): Identificado por primera vez en 1971 por Hara y colaboradores (25), es

también llamado calicreína humana 3, su síntesis tiene lugar en la zona transicional de la próstata, y es hallada en la circulación unida en un 70-80% a inhibidores de la proteasa (alfa-1-antitripsina y la alfa-2-macroglobulina), fracción denominada "PSA-complejo" (c-PSA) y la fracción restante es denominada PSA libre (PSA-L) (24) (25), su función es evitar la formación del coágulo seminal por medio de la división semenogelina I y II en polipéptidos de menor tamaño (24).

Los niveles de PSA son variables de acuerdo con las características propias de cada paciente, elevando su concentración con la edad, hiperplasia protática benigna (HPB), y procesos inflamatorios como la prostatitis, además del CAP (25), sin embargo una correlación entre la edad y niveles de PSA permitirá predecir el riesgo de padecer CAP en la edad madura (Ver tabla 3), de aquí la importancia de contar con mediciones basales de PSA a partir de los 40 años (24)(25)(26).

Dada la poca sensibilidad del PSA sin alteración palpable de la próstata (ver ilustración 7), que genera duda respecto a la toma de la biopsia, existe una serie de determinaciones que optimiza la toma de decisiones, en aras de limitar la cantidad de biopsias de próstata transrectal, estas son a saber (24)(25):

Velocidad de PSA: Hace referencia al aumento en un año del PSA, considerado como anómalos valores por encima de 0,35ng/ml/año en pacientes con PSA <4ng/ml, y mayores a 0,75ng/ml/año en casos de PSA 4-10ng/ml/min (25). En pacientes prostatectomizados por HPB debe hacerse seguimiento, y se considerara anómalo un incremento mayor a 0,4ng/ml/año (24).

Densidad de PSA: Representa el valor total de PSA dividido en el volumen de la próstata en centímetros cúbicos (cm^3), valor estimado por ecografía, debe ser usado en pacientes con valores de PSA de 4-10 ng/ml, pero sin alteraciones de la próstata, se indica toma de biopsia, con valores mayores a 0,15 ng/ml/ cm^3 (24)(25).

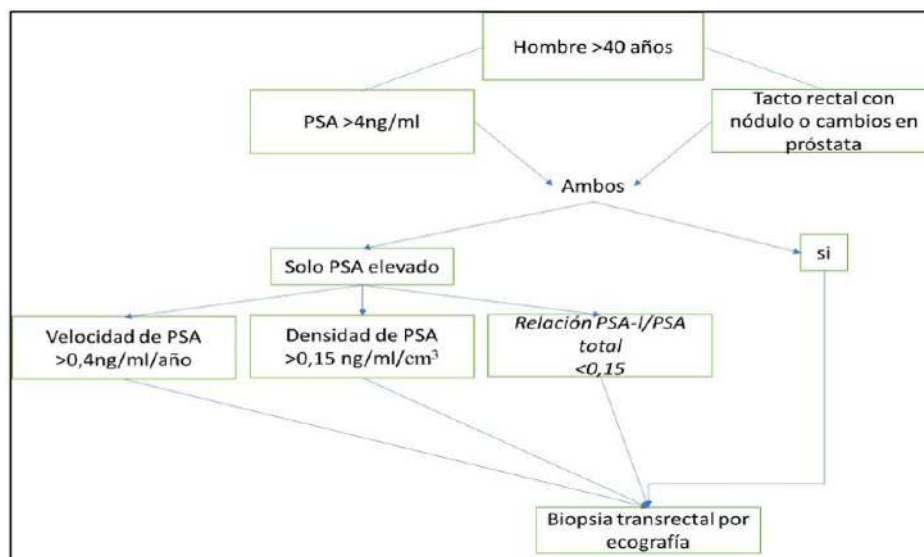
Relación PSA-I/PSA total: Como se mencionó previamente la fracción de PSA libre en la circulación general representa en condiciones normales 20-30% de la PSA total (PSAt), esta última representando la adición entre el PSA-I y el c-PSA, teniendo en cuenta la elevación de la fracción PSA-I se relaciona con cambios patológicos de la próstata, se considera que una discusión de la relación por lo que una relación PSA-I/PSAt <0,07 sugiere una alta probabilidad de CAP, sin embargo para fines clínicos y de seguimiento se recomienda toma de biopsia con índices < 0.20 (24).

Dada la baja sensibilidad del antígeno prostático se han desarrollado nuevos marcadores, para poder considerar el requerimiento de biopsia, el inicio de tratamiento, el riesgo de metástasis, y el pronóstico y/o respuesta a tratamiento; alguno de estos es:

Tabla 4. Mediana de PSA por grupo etario (25)

Grupo etario	Media de PSA
<i>Cuarta década de la vida (31-40 años)</i>	0.5ng/mL
<i>Quinta década de la vida (41-50 años)</i>	0.7ng/mL
<i>Sexta década de la vida (51-60 años)</i>	0.9ng/mL
<i>Séptima década de la vida (61-70 años)</i>	1.3ng/mL
<i>Octava década de la vida (71-80 años)</i>	1.7ng/mL
<i>Novena década de la vida (81-90 años)</i>	2.1ng/mL

Fuente: Elaboración propia para fines académicos con base en datos de Ramos y col.

Ilustración 7: Algoritmo diagnóstico de CAP

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos de esta Revisión Sistemática de la Literatura.

Pro-PSA: Producido a partir del pre-pro PSA, molécula inactiva precursora del PSA; que durante su sección libera una señal peptídica quedando como pro-APE, al cual se le retira una secuencia de 7 aminoácidos por medio de las calicreínas humanas 2 y 4, dando lugar a la formación del PSA activo; el pro-PSA tiene dos isoformas inactivas [-2] pro-PSA y [-4] pro-PSA, cada uno de estos precursores forma parte de la fórmula matemática del *PHI*®, (*próstata health index*), que por medio de esta fórmula matemática $\left(\frac{[-2]\text{pro-PSA}}{\text{free PSA}}\right) \times \sqrt{\text{PSA}}$ aprobado por la FDA para su uso en PSA 2-10ng/ml, sin cambios al tacto rectal, con capacidad de predecir agresividad del CAP (25)(27).

Gen 3 del cáncer de próstata (PCA 3): Corresponde a un RNA mensajero que solo se expresa a nivel prostático, y se aumenta hasta 100 veces niveles normales en tejido tumoral, sin embargo, sus niveles no varían con el aumento de tamaño de la glándula (25), se recolecta en orina posterior a estimulación prostática transrectal. Se comercializa como un score que es una relación entre el $\text{ARNm-PCA3}/\text{ARNm-PSA} \times 1.000$, un valor mayor a 35, se interpreta como alta posibilidad de hallazgo de CAP en biopsia (27).

TMPRSS-2-ERG: Esta proteína transmembrana derivada de la fusión del gen TMPRSS-2 a un factor de transcripción, es 100% específica para detección de CAP aun con biopsia negativa, es expresada normalmente en el epitelio prostático, sin embargo su detección en orina está relacionada con alta probabilidad de aparición de tumor, sin embargo su sensibilidad como es de esperar es baja; por lo cual desarrollaron el *Mi Prostate score* (MiPS), que incluye puntajes de TMPRSS-2-ERG, APE y PCA3 que tiene un muy buen rendimiento diagnóstico (25).

4 K Score: Medición sérica de 4 calicreínas humanas, (PSAt, PSA-I, PSA intacto y calicreína 2), junto con la edad y el tacto rectal, permite el cálculo del riesgo, algunos estudios sostienen que permite disminuir la tasa de

biopsias innecesarias, se indica en casos de PSA elevado o tacto rectal anómalo (25)(27).

SelectMDx®: Marcador epigenético que por medio de la detección de mRNA en orina de los genes DLX1 y HOXC6, la mayor concentración de estos marcadores es directamente proporcional a la probabilidad de cáncer de alto grado (25).

ExoDx®: Test basado en la detección de fragmentos de mRNA de los exosomas secretados por células tumorales al tracto urinario, cuenta con una batería de 3 genes, no requiere estimulación transrectal, y se comercializa con la premisa de predecir presencia de tumores Gleason 7 o más (25).

ConfirmMDx®: Aplicable a los pacientes con biopsia de próstata previamente negativa, con el fin de descartar CAP oculto, se basa en la detección de la metilación de 3 genes: GSTP1, APE y RASSF1, es positivo cuando aparente 2 o más de estos genes en una o más muestras de biopsia transrectal (25)(27).

El tratamiento propuesto para este tipo de cáncer en general es la hormonoterapia así como el tratamiento quirúrgico, y la castración química, no obstante en pacientes con CAP resistentes a la castración se proponen biomarcadores para estimar el pronóstico y la mortalidad teniendo en cuenta el riesgo de complicaciones y que los marcadores inflamatorio son un reflejo del estado sistémico del paciente, la medición de reactantes de fase aguda, la relación Neutrófilos/Linfocitos (RN/L) y la relación plaquetas/linfocitos (RP/L) y la relación linfocito monocito, todos estos son marcadores del microambiente tumoral, siendo los linfocitos aquellos que activan la respuesta inmunitaria del cuerpo contra el mismo tumor, no obstante una disminución en la respuesta linfocitaria por parte de las demás células proinflamatorias puede

corresponder con un importante aumento en el riesgo de progresión invasión y metástasis del CAP(9)(28).

En CAP metastásico la relación RN/L, ha demostrado una correlación entre elevación de la RN/L>4 y peor pronóstico, sin embargo, sin validez en casos de tumores localizados; esto independiente de tratamiento con hormonoterapia o con quimioterapia, empeorando el pronóstico vital; a su vez la RP/L>150 y RL/M <3,5 se correlaciona con disminución en la mediana de supervivencia (28).

Cáncer De Pulmón

El cáncer de pulmón (CP) es el cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial, se puede dividir en 2 tipos histológicos, de células pequeñas (SCLC) y de células no pequeñas (NSCLC), estos últimos se pueden dividir en adenocarcinomas, escamo celulares, y de células grandes. El subtipo histológico es particularmente importante a la hora de elegir tratamiento dado que el cáncer de células pequeñas no cuenta con terapia guiada por biomarcadores; su tratamiento este guiado por el estadio actual de la enfermedad de la siguiente manera; para estadios localizados estadio I-IIIB se recomienda el uso de quimioterapia y radioterapia además de radioterapia craneal profiláctica para evitar metástasis a cerebro. En cuanto al tratamiento de NSCLC la elección del tratamiento está supeditada al estadio clínico, así como a la presencia de biomarcadores, siendo el tratamiento quirúrgico de elección para los estadios localizados (I y II), siendo la alternativa terapéutica la radioterapia y quimioterapia, guiada por medio de biomarcadores específicos (29).

En términos generales los biomarcadores para el CP se pueden dividir de varias formas, tanto en séricos y propios del tejido (Ver tabla 4) como por su utilidad para SCLC Y NSCLC (ver tabla 1.), a continuación, se revisarán los biomarcadores más importantes.

Biomarcadores tisulares de Cáncer de Pulmón

Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): También llamada HER1 (5), esta glicoproteína transmembrana que pertenece a la familia de receptores HER/ErbB de receptores de tirosina cinasa de tipo I, desempeñan un papel importante en el desarrollo celular como se mencionó previamente. Codificada por el gen homónimo, se han descrito más de 200

mutaciones de este gen; estas mutaciones aparecen en aproximadamente el 10% de los pacientes caucásicos y hasta en el 50% de los pacientes de raza asiática; de la misma manera es más común encontrar esta mutación en casos de adenocarcinoma (30), mientras que casos de cáncer escamo celular es poco común su aparición, puede aparecer en fenotipos mixtos de cáncer escamo celular y de células gigantes. Las mutaciones más frecuentes son delección en el exón 19 (exon19del) y la mutación (L858R) en el exón 21, relacionadas estrechamente con la sensibilidad a los inhibidores de la tirocin-kinasa (TKI), otras mutaciones detectadas, aunque raras, pueden causar resistencia intrínseca a los TKI, siendo esta una de las principales dianas terapéuticas para este tipo de cáncer (29).

La principal técnica de determinación de mutación en EGFR son: la Reacción en Cadena de la polimerasa (PCR), la cual es rápida, económica, y altamente sensible, no obstante, su mayor obstáculo es la detección únicamente de las mutaciones conocidas, y la Secuenciación de Nueva Generación (NGS), la cual contrario a la PCR, no es tan sensible sin embargo puede determinar un gran número de mutaciones, es más costosa dado que requiere un análisis bioinformático complejo (29)(31).

Cinasa del linfoma anaplásico (ALK): Proteína transmembrana que pertenece a la superfamilia de los receptores de insulina (5), actúa como tirosina-cinasa, esta codificada en el gen ALK, fue identificada en 2007; se estima que los reordenamientos de este gen aparecen hasta en el 2-7% de los casos de NSCLC, sus traslocaciones dan como resultado un incremento de la proliferación celular por medio de las vías RAS-RAF, JAK/STAT, y PI3K, haciendo de la inhibición de ALK como una diana terapéutica, dada la inhibición de estas vías, con resultado que han demostrado la regresión de los tumores (29)(32).

Los casos con mayor susceptibilidad de determinación de ALK son los adenocarcinomas, así como los cánceres escamo celulares, de aparición en menores de 50 años (32), o con escasa exposición al tabaco, no obstante, los principales métodos diagnósticos son la inmunohistoquímica (IHQ), la fluorescencia de hibridación *in situ* (FISH), considerada como el *Gold standard* (29), la PCR y la NGS, siendo la IHQ, equivalente a FISH con bajos costos, y resultados rápidos que funciona por medio del uso de anticuerpos, sin embargo se recomienda evitar el uso de IHQ para la selección de pacientes para tratamiento (29)(32).

Oncogen c-ros1 (ROS1): Encargado de la codificación de un receptor transmembrana con actividad tirosina-

Tabla 5. Biomarcadores según sitio de búsqueda en sangre o en tejido, así como utilidad según tipo histológico del cáncer

Sitio de búsqueda	Biomarcador	Tipo de CP
Sangre	NSE, ProGRP	SCLC
	CEA, CYFRA 21-1, SCCA	NSCLC
Biopsia de Tejido	EGFR, ALK, ROS PD-L1	SCLC

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines académicos de esta Revisión Sistemática de la Literatura.

cinasa (32), que forma parte de la familia de los receptores de insulina, actúa siendo promotor de la sobre activación de la proliferación, la movilidad y la supervivencia celular (5), hasta el 1% de los NSCLC presenta traslocación de este gen; Su hallazgo se asocia a tumores con perfil histológico similar a los tumores portadores de translocación ALK, esto dada la similitud de ambos receptores hasta en un 77% en su dominio de unión a ATP (32). Suele ser mutuamente excluyente con EGFR, sin embargo, se recomienda realizar su búsqueda en todos los tumores sin excluir aquellos positivos para EGFR (29). Se recomienda la determinación de ROS 1 en adenocarcinoma avanzado, con carcinoma escamo celular en pacientes sin exposición a tabaco (32); la FDA aprobó el uso de IHQ para la determinación de ROS1, sin embargo, resultados positivos deben ser confirmados por FISH con una especificidad del 70-100% (29)(32).

PD-L1: También llamada CD274 o B7-H1 es una proteína transmembrana que pertenece a la familia de ligandos b7 y puede ser expresada por células hematopoyéticas, como los linfocitos, y por lo general su aparición en células no hematógenas está relacionada con células tumorales (32); está implicada en la inmunosupresión y modulación de la respuesta inmunitaria frente a células cancerosas, esto por medio de la unión a su receptor PD-1 en los linfocitos T efectores, disminuyendo su funcionalidad (29). La expresión de este marcador suele ser predictivo de respuesta favorable a manejo con inhibidores PD1/PD-L1 (29) (32) (33). Suele haber correlación entre la positividad del biomarcador y la respuesta a tratamiento, sin embargo, estudios han demostrado un valor predictivo negativo (32).

En la actualidad la única técnica validada para la determinación de PD-L1 es la inmunohistoquímica, siendo a su vez el único biomarcador validado por la EMA y la FDA para considerar el uso de fármacos anti-PD-1/PD-L1 (32).

BRAF: Las mutaciones de este gen pueden aparecer hasta en 2% de todos los NSCLC, los estudios han

evidenciado que entre el 50% y hasta el 83% de los casos se trata de la mutación V600E, no obstante, este tipo de mutaciones suele ser excluyente con las otras ya mencionadas previamente, por lo que se recomienda determinarla en todos los NSCLC no escamosos avanzados (32). En general estos biomarcadores mencionados previamente tienen utilidad clínica en NSCLC (ver Ilustración 8) sin embargo no son los únicos dada la existencia de otros menos específicos que sin embargo son de utilidad clínica tanto de CP como en otras neoplasias, sin embargo, los datos a la fecha son bastante controvertidos, se resumen en la tabla 5.

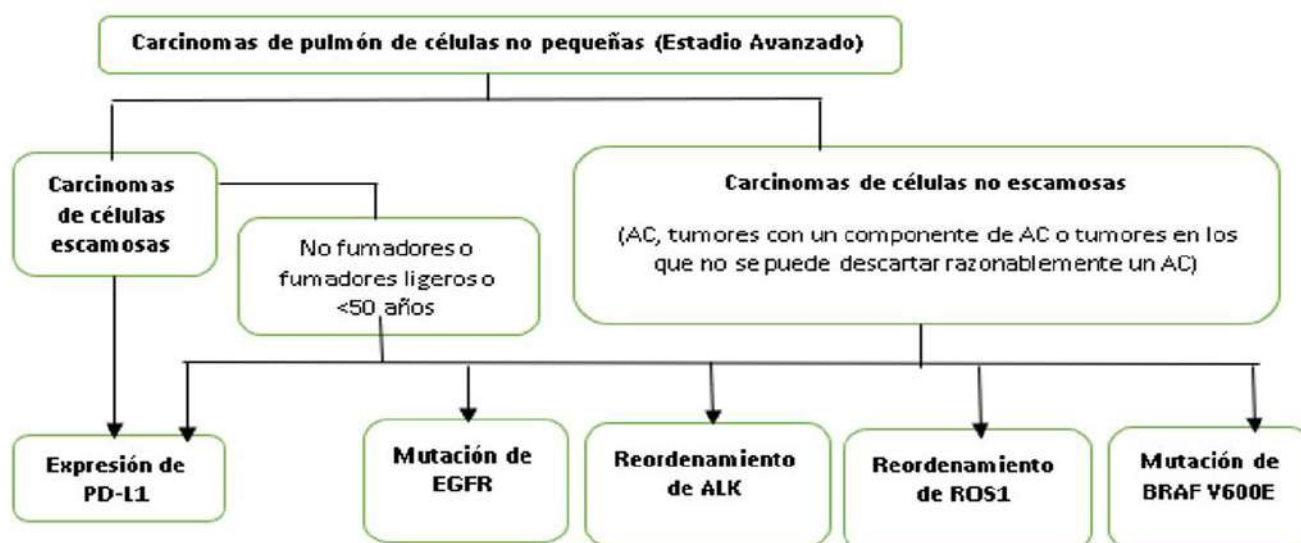
Biomarcadores séricos en CP

Los marcadores séricos, contrario a los marcadores tisulares, no se recomiendan en la mayoría de las guías actuales, a pesar de esto en Europa y Asia se están empezando a implementar, sin embargo, la evidencia actual no es sólida (29). No obstante, algunos estudios han demostrado su utilidad para determinar diagnóstico diferencial cuando no es posible tener una biopsia del tejido afectado (32)(34). Los más estudiados son:

Enolasa específica de neuronas (NSE): Esta enzima encargada de catalizar la conversión de fosfoglicerato en fosfoenolpiruvato, es una hidratasa, que se expresa habitualmente en tejidos neuronales y neuroendocrinos, sin embargo, puede ser hallada en SCLC, por ello se considera puede ser útil para diagnóstico diferencial entre NSCLC y SCLC. Múltiples estudios han demostrado la correlación entre la concentración de NSE y la respuesta a quimioterapia, por lo que se considera a futuro puede ser un biomarcador útil y económico para determinar la respuesta a quimioterapia en SCLC (29).

CAE: Este biomarcador mencionado ampliamente en ca. de mama y CAP, también se ha demostrado su elevación en SCLC y diferentes subtipos de NSCLC, y se considera un marcador de seguimiento y respuesta a tratamiento en estadios avanzados, con una sensibilidad

Ilustración 8 Algoritmo diagnóstico para el análisis de biomarcadores en pacientes con CPCNP avanzado. AC: Adenocarcinoma.



Fuente: Modificada con fines académicos de Evaluación de biomarcadores en CPCNP avanzado de la Revista Española de patología. Volumen 53 Numero 3, 2020, Páginas 167-181

Tabla 6. Biomarcadores con recomendación controvertida para NSCLC

Biomarcador	Alteración predictiva	Metodología
HER2	Mutación Amplificación	PCR, RT-PCR, NGS FISH, NGS, RT PCR
MET	Mutación Amplificación	NGS
RET	Amplificación Reordenamiento	FISH, NGS, RT-PCR
NTRK	Reordenamiento	IHQ (cribado) y NGS
TMB	Mutaciones*	NGS

Fuente: Modificada con fines académicos de Evaluación de biomarcadores en CPCNP avanzado de la Revista Española de patología Volumen 53 Numero 3, 2020, Paginas 167-181.*Medición de mutaciones somáticas presentes en células tumorales. TMB carga mutacional tumoral.

de hasta 74,7% y especificidad del 69,8% para predecir respuesta a quimioterapia (29)(34).

CYFRA 21-1: Este ensayo que detecta fragmentos de citoqueratina-19 es el biomarcador sérico más sensible para NSCLC, en especial para los carcinomas escamo celulares, útil tanto en etapas tempranas y tardías de esta patología, con potencial para ser antígeno de seguimiento para tratamiento de quimioterapia, con una sensibilidad del 79,1% y especificidad del 60,6%, se considera puede ser útil para determinar pronóstico en tratamiento con inhibidores de EGFR y TKI (29)(34).

Péptidoliberador de progastrina (ProGRP): Este péptido presente principalmente en cerebro, pulmón, colon y células neuroendocrinas de la próstata es un precursor del péptido liberador de gastrina, y es el biomarcador sérico más importante de SCLC, dada su ubicuidad se considera su elevación útil en el diagnóstico diferencial de CP; otros estudios han determinado que tiene valor pronóstico al evaluar respuesta a quimioterapia en pacientes con SCLC (29).

Antígeno del carcinoma de células escamosas SCCA: Este antígeno es un inhibidor de proteinasa de serpinas, es menos sensible para NSCLC que otros métodos, ha demostrado mayor sensibilidad para el ca. escamo celular, sin embargo, puede estar elevado en otros tumores escamo celulares, por lo que su utilidad es en diagnóstico diferencial combinado con otros biomarcadores (29).

Cancer Gástrico

El cáncer gástrico (CAG) representa aproximadamente 6% del total de cánceres (5), se estima que aproximadamente un millón de personas son diagnosticadas con esta patología cada año, y es la cuarta causa de mortalidad por cáncer cada año (35)(36), esto relacionado con la aparición tardía de síntomas, así como su aparición temprana y larga duración como patología silente, además de los métodos diagnósticos que dependen de la disponibilidad de endoscopia de vías digestivas altas, y toma, fijación e interpretación de biopsia gástrica (36).

Dentro de los factores de riesgo de sufrir esta patología se nombran, edad avanzada, sexo masculino, predisposición genética relacionada con Complejo mayor de histocompatibilidad (HLA), factores socioeconómicos, y la infección por *Helicobacter pylori* (36)(37).

La infección por *H. pylori* se ha descrito como la mayor causa de CAG, no obstante, se ha descrito su progresión histológica, y se ha demostrado en fases iniciales, regresión del cáncer con el tratamiento de este microorganismo; inicialmente la infección afecta la mucosa en diferentes grados de gastritis crónica que evoluciona a atrofia, metaplasia, displasia, y la aparición de adenocarcinoma (36).

El diagnóstico, clasificación y pronóstico del CAG en la actualidad depende de la clasificación dada por el sistema TNM (Tamaño, Nódulo, y Metástasis), y diagnóstico macroscópico con la clasificación de *Borman* y microscópico de acuerdo a los hallazgos histológicos; no obstante el pronóstico basado en estas clasificaciones es bastante variable, por lo cual se utilizan algunos biomarcadores, sin embargo el origen multifactorial de la enfermedad hace que pocos biomarcadores sean de utilidad para la enfermedad (5)(36).

HER2: La sobre expresión de este gen en CAG se describe entre 4.4% y el 53,4%, han demostrado una correlación entre su expresión y la agresividad de la neoplasia, con mayor estadio de enfermedad, mayores tasas de metástasis, y recurrencias y disminución en tasas de supervivencia; otro estudio ha demostrado un aumento de supervivencia de manejo con quimioterapia en pacientes HER2 positivos, demostrando su utilidad pronóstica y como guía terapéutica (5)(37).

El receptor del activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPAR): Enzima que forma parte del sistema activador del plasminógeno, que son quienes actúan en la conversión del zimógeno plasminógeno en plasmina, que a su vez degrada componentes de la matriz extracelular

como fibrina fibronectina laminina y fibronectina, Se ha descrito la implicación de esta proteína en la metástasis celular, por su acción como degradadora de la matriz extracelular, además de activar diversas vías de señalización celular que inducen la proliferación, y facilitan la invasión y metástasis (36).

Niveles de Citocinas: Las citocinas son sustancias químicas que se comportan como mensajeros o señales que activan o regulan la respuesta inmunitaria se divide en marcadores proinflamatorio y antiinflamatorios.

Dentro de los marcadores proinflamatorios se encuentran: La interleucina 1 (IL-1) se ha descrito como una citocina inflamatoria que inhibe la secreción de ácido gástrico, promoviendo la colonización por *H. pylori* Estimulando así una gastritis más severa causando los cambios histológicos descritos previamente. El interferón Gamma producido por linfocitos CD4, sin embargo, tiene efectos antitumorales dado que es inhibidor de la angiogénesis y efecto anti metabólico directo, sus polimorfismos se relacionan con el riesgo de aparición temprana del CAG (36).

La interleucina 10 (IL-10) es una citocina antiinflamatoria, regula la expresión y síntesis de otras citoquinas sin embargo su alteración está involucrada en la respuesta inmunitaria a la infección por *H. pylori*. Otras citocinas antiinflamatorias que regulan la secreción de sustancias pro y antiinflamatorias, así como la respuesta linfocítica a *H. pylori* y células tumorales son IL-4, IL-6 (36).

Se ha encontrado por medio de múltiples estudios que los niveles séricos de citocinas como IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, e IL-18 se encuentran elevados a nivel tisular, en comparación con controles sanos, no obstante, los estudios que comparan determinación serológica de citocinas en pacientes con CAG han evidenciado una mejor correlación con TNF- α , IL-12p70, IL-4, IL-10, sin embargo la evidencia actual es controvertida por lo que requiere más estudios con mayor población para evitar sesgos y mejorar la calidad de la evidencia (36).

Dada la heterogeneidad del CAG, se intenta la determinación de genes comunes por medio de técnicas de secuenciación y la búsqueda de posibles mutaciones comunes en diferentes histotipos de CAG, algunos de estos determinados en bancos de datos mundiales que permiten un mejor acceso a la información de secuenciación como son *Gene Expression Omnibus database* (GEO) y el atlas genómico del cáncer (TCGA); Song y col. Encontraron 10 genes centrales con alto valor pronóstico y diagnóstico para cánceres de la unión gastroesofágica, y por medio de modelos de supervivencia estiman posible valor pronóstico de estos genes sin embargo no han sido llevados a la práctica clínica (35).

¿Cómo es la aplicación de los biomarcadores tumorales en la población pediátrica?

El cáncer infantil, diagnosticado entre los 0 y los 19 años es relativamente raro comparado con la aparición de neoplasia malignas en adultos, representado aproximadamente 2,5-3% de todos los tipos de cáncer en Latinoamérica, no obstante, pese a la baja incidencia, la alta mortalidad asociada, además de la importante carga de enfermedad, relativa a efectos adversos al tratamiento, así como el impacto en el paciente y su familia, siendo una patología importante desde un punto de vista de salud pública (38).

Excluyendo las neoplasias de origen hematológico, en menores de 20 años son más incidentes a nivel mundial los tumores de sistema nervioso central y cerebro (39), riñón (40), testículo y ovario, no obstante dada la rápida progresión de estas enfermedades, así como la agresividad por su presentación juvenil, se relaciona con una prevalencia de difícil cálculo; por lo que se estima prevalencia de enfermedad similar a la presentada en adultos ver ilustración 3(1).

Teniendo en cuenta la rápida aparición de las neoplasias se considera como una de las causas mutaciones y reordenamientos (como traslocación, duplicación, delección, transcripción inversa e inversión cromosómicas) que son heredados y/o generados durante la etapa de meiosis I y II se denominan genes de fusión, y tienen funciones biológicas en general desconocidas sin embargo algunos tienen un rol conocido en el contexto de la aparición de cáncer, se estima que muchos de estos genes se encuentran hasta en el 20% de los cánceres humanos con mortalidad asociada (41).

Los estudios de secuenciación han revelado importantes diferencias entre las neoplasias presentadas en el adulto comparadas con las neoplasias de los niños, principalmente relacionadas con menor cantidad de mutaciones en cáncer pediátrico, sin embargo, con importante afectación del epigenoma en esta población (42).

La medicina de precisión ha desarrollado una importante serie de herramientas útiles al momento diseñadas para mejorar la comprensión del cáncer en niños, así como para mejorar la respuesta a tratamiento, y para el desarrollo de nuevas terapias que permitan mejorar la sobrevida, la percepción de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes además de prevenir la tasa de recaídas. Algunas de estas técnicas como la búsqueda de exosomas, la determinación de ctADN y mRNA y miARN, han permitido además la búsqueda de variantes genéticas en estos pacientes, permitiendo así la construcción de bases de datos comparativos que permiten la comparación y el desarrollo de nuevos biomarcadores y herramientas terapéuticas (6).

Se ha evidenciado algunos de estos genes relacionados con neoplasias como el BCR-ABL1 relacionado con

leucemia mieloide, o el gen NTRK relacionado con varios tumores sólidos en niños, ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos basados en estas dianas terapéuticas. Así como mejorar las técnicas diagnósticas basadas en FISH, con base en la secuenciación de nueva generación que permite la secuenciación de múltiples genes en paralelo, permitiendo su comparación e identificación de los puntos de fusión (41)(43).

Con base en estos hallazgos Chang y col. han desarrollado un panel genético que permite la búsqueda y comparación de diferentes genes de fusión conocidos, identificando 104 alteraciones en 106 tumores, que permitieron además la determinación de fusiones clínicamente significativas, que ayudan a determinar la respuesta a un tratamiento específico. También reveló la importancia de la búsqueda de "genes cebadores específicos" que se sobre expresan en tumores pediátricos (41).

Conclusiones

Actualmente el cáncer es una de las enfermedades más mórbidas a nivel global, en su desarrollo influyen tanto factores genéticos, como determinantes de la salud, así como es estado socioeconómico (1). Su diagnóstico precoz incluso aumenta la tasa de recuperación y disminuye la morbilidad asociada, dependiendo de los diferentes tipos de tumor, así como del grupo etario.

No obstante, en la revisión de los tipos de cáncer se evidencian algunos marcadores comunes como el antígeno carcinoembrionario, el receptor HER 2, y el receptor de factor de crecimiento epitelial (EGFR), pese a tratarse de neoplasias diferentes, que se cree poco relacionadas, sin embargo también es de vital importancia como el descubrimiento de mecanismos de comunicación autocrina y endocrina como los exosomas y ectosomas brindan información útil a la hora de determinar el riesgo de resistencia terapéutica, o la probabilidad de desarrollo de metástasis y enfermedad invasiva.

En la población pediátrica pese a ser una enfermedad menos incidente, se ha determinado que el cáncer infantil suele ser más agresivo, con una tasa de mortalidad más elevada (1) (38), en relación con menor frecuencia de aparición de mutaciones, sin embargo el conocimiento sobre la epigenética permite el entendimiento de los mecanismos de aparición de neoplasias como genes de fusión y reordenamientos epigenéticos que impactan en la aparición del cáncer (11).

Los marcadores tumorales han permitido mejorar el entendimiento sobre distintos tipos de neoplasias, así como mejorar el pronóstico y el desarrollo de fármacos específicos que permiten una terapia dirigida específica para cada paciente minimizando el riesgo de fracaso terapéutico; sin embargo aún faltan muchos aspectos por entender, así como algunas de las técnicas discutidas aún se encuentran en desarrollo, así como otras aún no han

logrado tener toda la validez analítica dado que no tienen evidencia fuerte para su uso clínico.

El desarrollo de técnicas que permitan la identificación precoz así como mejorar la tasa de supervivencia y recuperación, deben ir de la mano con la prevención y promoción dado que muchas de estas enfermedades pese a la importante carga genética, en la mayoría de los casos no se expresa sin un factor extrínseco que estimula la expresión de estas patologías como en CAG, la infección por H. Pylori, o en CP el consumo de tabaco, o la obesidad y síndrome metabólico como factores proinflamatorios en CCR, siendo la prevención y promoción junto con el diagnóstico precoz y la terapia dirigida por medio de biomarcadores pilar fundamental en el manejo del cáncer, como medidas de impacto en salud pública.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales

El autor declara que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva.

Confidencialidad de datos

El autor declara que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

El autor declara que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de algún paciente.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

El autor manifiesta que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. American Cancer Society Journal. 2021 Febrero; 71(3).
2. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Introducción. In Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá D.C.: Publicado por Instituto Nacional de Cancerología; 2017. p. 17-18.
3. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto Nacional de Cancerología, ESE. Plan Decenal para el Control del Cáncer en Colombia, 2012 - 2021. Plan de acción institucional. Bogotá:

- Ministerio de Salud y Protección Social, Enfermedades No Transmisibles; 2012. Report No.: ISBN 978-958-57632-2-7.
4. Ministerio de Salud y Protección Social. Ministerio de Salud y Protección Social. [Online].; 2021 [cited 2021 Mayo 24]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Incidencia-del-cancer-se-redujo-en-los-ultimos-3-anos.aspx>.
 5. Molina Romero M, Laserna Mendieta , Varo Sánchez G, Alonso-Cerezo , Orera Clemente. Oncología personalizada: principales biomarcadores en el pronóstico y tratamiento de tumores sólidos. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2018 Agosto; 12(3).
 6. Forrest S, Geoerger , Janeway. Precision medicine in pediatric oncology. *Current opinion in pediatrics*. 2018 Febrero; 30(1).
 7. García-Giménez JL, Pérez-Machado G, Beltrán-García J, García-López E, Perenguer-Pascual E, Romá-Mateo C, et al. Biomarcadores epigenéticos: hacia su implantación en la rutina clínica. *Genética Médica y Genómica*. 2018 Abril; 2(2).
 8. Noguera , Burgos-Panadero R, Gamero-Sandemetro E, Cruz-Merino Ldl, Álvaro Naranjo T. Una visión integral del cáncer (II). Campos de estudio y biomarcadores emergentes. *Revista Española de Patología*. 2019 Abril; 52(4).
 9. López I, Caicedo GM, Velasco M, Ramírez LP, Cárdenas LF, Herrera JM, et al. Relación neutrófilos-linfocitos en tumores sólidos. *REVISTA COLOMBIANA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA*. 2020 Enero-Junio; 7(1).
 10. Trigo AC, Maia P, Godinho I, Rodrigues CA, Sousa ME, Pires AM, et al. Flow Cytometric Evaluation Of Peripheral Blood Biomarkers For Solid Tumours Immunotherapy Guiding: A Review. *Revista Portuguesa de Cirurgia*. 2019 Noviembre; 49(1).
 11. Lopez-Estupiñan AD, Mondragon Chaves F, Giraldo-Velásquez AF, Olave-Medina JD, Lodoño-Velasco E. Descripción de las principales alteraciones epigenéticas asociadas con el desarrollo de cáncer colorrectal, próstata, mama y gástrico: Revisión de tema. *Salutem Scientia Spiritus*. 2021 Enero-Marzo; 7(1).
 12. Shah R, Patel T, Freedman JE. Circulating Extracellular Vesicles in Human Disease. *New England Journal of Medicine*. 2018 Septiembre; 379(10).
 13. Liu , Zheng , Peng , Yu , Fang , Tan , et al. Prognostic Value and Clinicopathological Features of MicroRNA-206 in Various Cancers: A Meta-Analysis. *Biomed Research International*. 2020 Octubre; 2020(9).
 14. Song , Zhang , Liu , Du. Potential of Using Cell-Free DNA and miRNA in Breast Milk to Screen Early Breast Cancer. *BioMed Research International*. 2020 Julio; 2020(11).
 15. Palacios Calvo J, Albanell J, Rojo F, Ciruelos E, Aranda-López I, Cortés J, et al. Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y la Sociedad Española de Oncología Médica sobre biomarcadores en cáncer de mama. *Revista Española de Patología*. 2018 Abril-Junio; 51(2).
 16. Bonilla-Sepúlveda OA. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Revisión sistemática. *Ginecología y Obstetricia de México*. 2020 Septiembre; 88(12).
 17. Zhong L, Xie L, Yang Z, Li L, Song , Cao , et al. Prognostic value of S1PR1 and its correlation with immune infiltrates in breast and lung cancers. *BMC Cancer*. 2020 Agosto; 20(1).
 18. Kundaktepe , Sozer , Durmus , Cigdem Kocael , Orkun Kundaktepe , Papila C, et al. The evaluation of oxidative stress parameters in breast and colon cancer. *Medicine*. 2021 Febrero; 100(11).
 19. Souza-Teixeira Fd, Alonso-Mole , Ayán C, Vilorio-Marques , Molina AJ, Gonzalez-Donquiles , et al. PGC-1α as a Biomarker of Physical Activity-Protective Effect on Colorectal Cancer. *Cancer Prevention Research*. 2018 Mayo; 11(9).
 20. Björkman K, Mustonen , Kaprio , Kekki , Pettersson , Haglund , et al. CA125: A superior prognostic biomarker for colorectal cancer compared to CEA, CA19-9 or CA242. *Tumor Biology*. 2021 Febrero; 43(1).
 21. Castoldi F, Malafaia O, Santos-Neto Hd, Varella , Vasconcelos C, Bremer FP, et al. S THERE A CLINICAL PATHOLOGICAL CORRELATION OF COLORECTAL ADENOCARCINOMA WITH THE IMMUNOHISTOCHEMICAL EXPRESSION OF OPN AND ABCB5? ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2020; 33(04).
 22. Temraz , Nassar , Nasr , Charafeddine , Mukherji D, Shamseddine. Gut Microbiome: A Promising Biomarker for Immunotherapy in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019 Agosto; 20(17).
 23. Bremer F, Czeckzo , Collazo M, Rutz LEAC, Gionedis G, Yamakawa K. ARE CDX2, BETA-CATENIN AND WNT IMMUNOMARKERS USEFUL FOR EVALUATING THE CHANCE OF DISEASE PROGRESSION OR EVOLUTION TO DEATH IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER? ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*. 2020; 33(03).
 24. García-Perdomo HA, Zapata-Copete , Sánchez. Una mirada global y actualizada del cáncer de próstata. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2018; 44(3).
 25. Ramos C, Fullá O. J, Mercado C. A. DETECCIÓN PRECOZ DE CÁNCER DE PRÓSTATA: CONTROVERSIA Y RECOMENDACIONES ACTUALES. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018 Marzo-Abril; 29(2).
 26. Savón Moiran. Cáncer de próstata: actualización. *Revista Información científica*. 2019 Enero-Febrero.
 27. Jalón Monzón A, Alvarez Múgica M, Jalón Monzón M, Escaf Barmadah S. Qué debe saber el médico de primaria sobre los nuevos marcadores en el cáncer de próstata. *SEMERGEN*. 2018 Julio; 44(6).
 28. Donate-Moreno MJ, Lorenzo-Sánchez MV, Díaz de Mera-Sánchez Migallón I, Herraiz-Raya L, Esper-Rueda JA, Legido-Gómez O, et al. Marcadores inflamatorios como factor pronóstico en el cáncer de próstata resistente a la castración metastásico. *Actas Urológicas Españolas*. 2020 Diciembre; 44(10).
 29. Duffy MJ, O'Byrne. Tissue and Blood Biomarkers in Lung Cancer: A Review. *Advances in Clinical Chemistry*. 2018; 86(1).
 30. Casado D, Bellido L, del Barco E, Cigaral B, Escalera E, Claros J, et al. Biomarcadores moleculares y celulares. Implicaciones en la terapia dirigida. *Medicine*. 2021; 13(25).
 31. Graff RE, Cavazos TB, Thai KK, Kachuri L, Rashkin SR, Hoffman JD, et al. Cross-cancer evaluation of polygenic risk scores for 16 cancer types in two large cohorts. *Nature*. 2021 Febrero; 970(12).
 32. López-Ríos F, Paz-Ares L, Sanz J, Isla D, Pijuan L, Felipe E, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores predictivos en el carcinoma de pulmón de célula no pequeña avanzado. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Revista Española de Patología*. 2020 Julio-Septiembre; 53(3).
 33. Bodor N, Bumber , Borghaei H. Biomarkers for immune checkpoint inhibition in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer*. 2019 Noviembre; 126(2).
 34. Columbié-Regüíferos JC, Araujo-Durán Y, Arias-Beatón E, Quintero-Leon B, Cabo-García A. Asociación de los biomarcadores con el cáncer pulmonar en pacientes de un servicio de neumología. *MEDISAN*. 2018; 22(6).
 35. Song D, Tian , Hu , Wei , Lu H, Wang , et al. Identification of biomarkers associated with diagnosis and prognosis of gastroesophageal junction adenocarcinoma-a study based on integrated bioinformatics analysis in GEO and TCGA database. *Medicine*. 2020 Diciembre; 99(51).
 36. Villagran-Blanco I. Biomarcadores suPAR y citocinas en la

- detección temprana de cáncer gástrico. Ciencia, tecnología y salud. 2020 Noviembre; 7(2).
37. Cigarral B, Fonseca E, Vidal-Tocino R, Casado D, Claros J, Escalera , et al. Marcadores moleculares en los tumores digestivos. Implicaciones terapéuticas. Medicine. 2021; 13(24).
 38. Oliveira Friestino JK, Mendoza D, Oliveira P, Oliveira M, Moreira Filho DdC. Cáncer infantil: incidencia y patrones espaciales en la ciudad de Campinas, Brasil, 1996-2005. Salud Colectiva. 2018 Abril; 14(1).
 39. Haase S, Nuñez FM, Gauss JC, Thompson , Brumley , Lowenstein , et al. Hemispherical Pediatric High-Grade Glioma: Molecular Basis and Therapeutic Opportunities. International Journal of Molecular Sciences. 2020 Diciembre; 21(24).
 40. Wu X, Liu , Zhu , Ma , Xin C, Yusheng L, et al. Identification of Potential Biomarkers of Prognosis-Related Long Non-Coding RNA (lncRNA) in Pediatric Rhabdoid Tumor of the Kidney Based on ceRNA Networks. Medical Science Monitor. 2020 Diciembre; 26(1).
 41. Chang , Lin , Cao , Surrey LF, Aplenc R, Bagatell R, et al. Development and Clinical Validation of a Large Fusion Gene Panel for Pediatric Cancers. The journal of Molecular Diagnosis. 2019 Junio; 21(5).
 42. Forrest J, Geoerger B, Janeway KA. Precision medicine in pediatric oncology. Current Opinion in Pediatrics. 2018 Febrero; 30(1).
 43. Zhang Z, Liu C, Liang T, Yu C, Qin Z, Zhou X, et al. Establishment of immune prognostic signature and analysis of prospective molecular mechanisms in childhood osteosarcoma patients. Medicine. 2020 Octubre; 99(46).
 44. Ninomiya, Ozeki, Matsuzawa, Nozawa, Yasue S, Kubota K, et al. A pediatric case of anaplastic astrocytoma with a gliomatosis cerebri; the growth pattern and changes in serum VEGF-121 levels after bevacizumab treatment. Journal of Clinical neuroscience. 2020 Noviembre; 81(9).
 45. Lala SV, Strubel N. Ovarian neoplasms of childhood. Pediatric Radiology. 2019 Octubre; 49(11).
 46. Galardi , Colletti , Di Paolo , Vitullo , Antonetti , Russo , et al. Exosomal MiRNAs in Pediatric Cancers. International Journal of Molecular Sciences. 2019 Septiembre; 20(18).
 47. Zhua , Shenasa , Niel TO. Sarcomas: Immune biomarker expression and checkpoint inhibitor trials. Cancer Treatment Reviews. 2020 Diciembre; 91(10).
 48. Jalón-Monzón A, Alvarez Múgica M, Jalón-Monzón M, Escaf Barmadah S. Qué debe saber el médico de primaria sobre los nuevos marcadores en el cáncer de próstata. Medicina de Familia. SEMERGEN. 2018 Septiembre; 44(6).
 49. Gómez Zuleta MA, Torres , Falduto MT, Magnuson R. Identificación de biomarcadores sanguíneos para la detección de lesiones premalignas y el diagnóstico del cáncer gástrico. Revista Colombiana de Gastroenterología. 2017 Marzo; 32(1). x