

El estado actual y el futuro de los biomarcadores moleculares en el cáncer

The state and future of Molecular Biomarkers in cancer

Dr. Horacio Astudillo de la Vega, PhD,¹ Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo.²

Los marcadores tumorales, conocidos también como biomarcadores, son por definición sustancias producidas por las células tumorales o por células normales del cuerpo, como respuesta a la presencia de un cáncer o también a ciertas afecciones benignas (premalinas) del cáncer.

Estas moléculas, se pueden documentar en la sangre, orina, tejidos tumorales o en tejidos sanos cercanos al tumor. A la fecha, se han demostrado diferentes biomarcadores tumorales presentes en diferentes tipos de cáncer y la concentración de un biomarcador tumoral específico varía dependiendo del tipo de cáncer. Las concentraciones de los biomarcadores tumorales pueden variar en su concentración fisiológica por efecto del tumor en los pacientes oncológicos, especialmente si el cáncer se encuentra en una etapa temprana. Aunque también pueden variar las concentraciones de algunos biomarcadores en pacientes con ciertas enfermedades no oncológicas.¹

Actualmente, se han identificado más de doce sustancias que parecen expresarse en forma anormal cuando ciertos tipos de cáncer se presentan. El problema radica en que estos mismos biomarcadores de igual manera se pueden expresar en otros padecimientos o inclusive en ciertos estados metabólicos. A la fecha, no se han descubierto biomarcadores específicos o únicos para cada tipo de cáncer.

Al momento, los biomarcadores tumorales se han constituido como la mejor herramienta para detectar precozmente la existencia de un cáncer en las personas aparentemente sanas o con riesgo por su estilo de vida o sus antecedentes heredo familiares. El concepto de un biomarcador, se basa en que estas moléculas se producen por las células tumorales de forma exclusiva y sus cantidades aumentan por encima de los valores fisiológicos o basales, indicando así la enfermedad.

En la actualidad, los biomarcadores tumorales se utilizan para detectar, diagnosticar y tratar ciertos tipos de cáncer. Aunque como ya lo mencionamos, la concentración anormal de un biomarcador tumoral puede sugerir la presencia de cáncer, pero desafortunadamente, no es suficiente para diagnosticar la enfermedad maligna. Es aún necesario que las mediciones de los biomarcadores tumorales se combinen con otras pruebas o procedimientos, como es la biopsia tumoral y el diagnóstico histopatológico, para así certificar el diagnóstico de cáncer.

Es también una realidad en nuestro días, que algunas personas pueden presentar una mayor probabilidad de padecer ciertos tipos de cáncer, ya sea por ser portadores de una alteración genética, que puede ser de línea germinal (herencia), o por haber sufrido una alteración genético-molecular por algún agente físico o químico (radiación ionizante, UV, agentes químicos, etc.) en el transcurso de su vida, lo cual se conoce como mutación (si es un simple cambio de bases nucleotídicas). Dichas mutaciones genéticas modifican la secuencia aminoacídica de la proteína codificada ó si la alteración genética es mayor, pueden producir una alteración cromosómica lo cual puede generar nuevas proteínas quiméricas por fusión de cuerpos cromosómicos o por deleciones, que en conjunto alteran la esteroquímica y por tanto la función de la proteína (e.g. traslocaciones en leucemias). Lo anterior, puede afectar uno o varios genes promotores del cáncer (e.g. el oncogen c-myc, k-ras, etc.) o anti-tumorales (e.g. el gen p53, pRb, etc). La presencia de dichos cambios o alteraciones se pueden llamar biomarcadores de riesgo. Las pruebas para determinar éstos biomarcadores de riesgo, ayudan al médico a estimar la probabilidad de que la persona pudiera padecer un cierto tipo de cáncer o en el caso de ya padecerlo, la posibilidad de responder mejor a una terapia de blanco molecular, estableciendo así la

categoría de biomarcadores de predicción y pronóstico a la terapia.

Esto ya está ocurriendo en el mundo, y en México con el gen KRAS en el cáncer colorrectal y las terapias anti-EGFR (basadas en anticuerpos monoclonales como el Cetuximab), en donde la mutación del oncogén KRAS es ya una contraindicación para dicha terapia. Algo similar se ha establecido con las mutaciones del gen EGFR en el cáncer de pulmón y el uso de terapias farmacológicas con inhibidores del EGFR, como el caso del gefitinib, campo en el que también ya ha sido ampliamente demostrado el beneficio de la terapia en pacientes, cuando existe alguna mutación en el gen EGFR.

Por otra parte, los biomarcadores genéticos de riesgo pueden indicar la probabilidad de padecer un cáncer, mientras que los biomarcadores tumorales pueden indicar la presencia de un particular tipo de cáncer; un ejemplo de este tipo de biomarcadores que han sido ampliamente estudiados y ya son aceptados en este rubro, es el estado mutacional de los genes BRCA1 y BRCA2 en el cáncer de mama y ovario. Se estima que más de 10 000 estudios de este tipo se realizan únicamente en los Estados Unidos de Norteamérica.²

Después de tomar una muestra de sangre, orina o tejido, y ser enviada al laboratorio, se pueden utilizar en la actualidad varios métodos para medir la concentración de los biomarcadores tumorales, estos van desde simples pruebas bioquímicas hasta sofisticados métodos de diagnóstico molecular basados en biomoléculas como el DNA, RNA, MicroRNAs o ciertas proteínas simples o complejas.

Ahora también sabemos, que si queremos usar un biomarcador tumoral para determinar si el tratamiento está funcionando, o si ha regresado el cáncer, se miden generalmente las concentraciones del biomarcador tumoral durante un periodo de tiempo para determinar si está subiendo o bajando con respecto al tiempo. Las determinaciones seriales tienen mayor valor que una sola determinación. Las concentraciones de los biomarcadores tumorales se deben medir al diagnóstico de la enfermedad; antes, durante o después de la terapia; y periódicamente para evaluar el riesgo de una recidiva tumoral.

La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), publica periódicamente las directrices de la práctica en la oncología clínica en varias áreas, inclusive para el uso y aplicación de los biomarcadores tumorales del cáncer en diversas patologías oncológicas, especialmente de mama y colorrectal. Estas guías para pacientes, están disponibles en el sitio web de dicha asociación.³

Existe también el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), una alianza de diferentes centros

oncológicos de prestigio a nivel mundial. La NCCN provee las *Directrices o Guías* para el tratamiento de los pacientes oncológicos, las cuales proveen información sobre el uso y aplicación de algunos biomarcadores tumorales para ciertos tipos de cáncer; estas directrices o guías para los pacientes están en el sitio web de la NCCN.⁴

Por otra parte, la *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) es una organización dedicada al avance de la ciencia y la práctica de la medicina en el laboratorio clínico a través de la investigación, educación y preparación profesional. La NACB publica las *Directrices y recomendaciones de práctica para el uso de biomarcadores tumorales en la clínica*, documento que se enfoca en el uso adecuado de biomarcadores tumorales para cánceres específicos. Se puede encontrar más información sobre la NACB en su sitio web.⁵

Para garantizar que una prueba de detección de un biomarcador selectivo sea útil, necesita ser sensible y específica. La sensibilidad se refiere a la capacidad de la prueba para identificar a las personas que tienen la enfermedad; mientras que la especificidad indica la capacidad de la prueba para identificar a las personas que no tienen la enfermedad. La mayoría de los biomarcadores tumorales no son lo suficientemente sensibles o específicos para que, de manera aislada, se puedan utilizar para detectar el cáncer y lo que no es adecuado, es que algunos marcadores se llegan a aplicar sin establecer un estudio de validación de los mismos.

Las pruebas que se usan ordinariamente para ciertos biomarcadores tumorales, pueden no ser sensibles o específicas por completo. Un ejemplo, es el antígeno prostático específico (*prostatic specific antigen* PSA), el cual se emplea como un biomarcador selectivo de detección de cáncer de próstata en hombres. Este marcador es aun controversial pues no se puede garantizar si la simple detección temprana de cáncer de próstata usando el PSA como examen selectivo de detección es suficiente para salvar vidas. Las concentraciones elevadas de PSA no sólo pueden ser causadas por el cáncer de próstata, sino también por afecciones benignas de la próstata. Algunos hombres que presentan concentraciones elevadas de PSA, resultan sin cáncer de la próstata.

El biomarcador tumoral CA125, es comúnmente utilizado como examen de detección en mujeres en riesgo de padecer cáncer de ovario. En la actualidad se sigue estudiando si la medición del CA125, en conjunto con otros biomarcadores o exámenes ayuda a detectar el cáncer de ovario antes de que se presenten sus síntomas. Hasta la fecha, la determinación del biomarcador CA125 no ha sido lo suficientemente sensible o específico para utilizarlo como examen selectivo de detección del cáncer

de ovario. Lo que sí es una realidad, es que el CA125 se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento y para diagnosticar si existe un riesgo de recidiva del cáncer de ovario en la mujer.

Sin embargo se sigue estudiando a los biomarcadores tumorales y su posible papel en la detección temprana y el diagnóstico de cáncer. Actualmente, el *National Cancer Institute* (NCI) está llevando a cabo un estudio de exámenes de detección para los cánceres de pulmón, colorrectal, próstata y ovario (estudio PLCO), para tratar de determinar si algunas pruebas de detección, usadas en la clínica logran reducir el número de muertes por estos cánceres. Al paralelo con otros exámenes de detección, en el estudio PLCO se evalúa el uso del PSA para detectar el cáncer de próstata y del CA125 para detectar el cáncer de ovario. Desafortunadamente los resultados de este estudio se reportarán dentro de algunos años.

Las nuevas investigaciones de biomarcadores tumorales se están ahora dirigiendo a la proteómica (el estudio de la expresión, forma y función de las proteínas) con la esperanza de desarrollar mejores opciones de tratamiento y de mejores exámenes selectivos de detección de cáncer basados en perfiles proteómicos predictivos y pronósticos. Se está usando la proteómica para determinar grupos de proteínas que puedan servir de perfiles biomarcadores de enfermedades neoplásicas en etapas iniciales o para predecir si un tratamiento será efectivo o si existe la probabilidad de recurrencia después del tratamiento.⁶

De igual manera, se continúan estudiando los perfiles de expresión génica (PEG), para establecer si pueden predecir el pronóstico del paciente (resultado o curso de la enfermedad) o su respuesta a la terapia (farmacogenómica). En este campo, ya existen pruebas genómicas como el Oncotype DX, una prueba (*test*) o firma genómica de 21 genes que anticipa si el uso de la quimioterapia es necesario o no en una paciente con cáncer de mama en etapa temprana y justifica el establecer un riesgo de recurrencia de la enfermedad. Simplemente con esta prueba genómica, se han estudiado más de 150 000 mujeres en todo el mundo.

La Red de Investigación para la Detección Temprana del Instituto Nacional del Cáncer está preparando

algunos biomarcadores basados en la proteómica y la genómica, algunos de los cuales ya han sido validados y son recomendados por las Guías Internacionales de tratamiento del cáncer.⁷

Esta nueva visión para buscar y establecer nuevos biomarcadores, ahora ya no simples, sino complejos, permitirá junto con la aplicación de las últimas tecnologías, una mayor esperanza para encontrar y validar nuevos biomarcadores que verdaderamente permitan establecer un criterio selectivo de diagnóstico temprano, de pronóstico para quienes ya tienen la enfermedad y de selección del mejor tratamiento en los pacientes oncológicos, lo que será sin duda la esperanza de vida de muchos pacientes afectados por esta enfermedad y un paso crucial en la batalla para vencer el cáncer.

REFERENCIAS

1. Bigbee W, Herberman RB. Tumor markers and immunodiagnosis. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. *Cancer Medicine*. 6th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc., 2003.
2. BRCA1 and BRCA2: Cancer Risk and Genetic Testing (<http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/BRCA>)
3. <http://www.cancer.net/patient/ASCO+Resources/Patient+Guides>
4. <http://www.nccn.com/Treatment-Summaries/CancerTypes.aspx?id=48>
5. http://www.aacc.org/resourcecenters/resource_topics/tumor_markers/Pages/default.aspx
6. <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/detection/proteomics>
7. <http://edrn.nci.nih.gov/>

¹Unidad de Investigación Traslacional en Cáncer
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo
XXI, IMSS

Av. Cuauhtémoc N° 330 Col. Doctores
06725. México, D. F.
Correo electrónico: hastud2@aol.com

²Cirujano oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología de México
Camino a Santa Teresa N° 1055-123
Col. Héroes de Padierna, Delegación Magdalena
Contreras
10700. México, D. F.
Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx
gpooncol@prodigy.net.mx