

Biomarcadores predictivos en el cáncer de pulmón



Un biomarcador predictivo es una característica microscópica de las células cancerosas que contribuye a que los oncólogos puedan elegir el tratamiento más eficaz para algunos tipos de cáncer.

Aunque no sea evidente, en nuestra vida cotidiana recurrimos a un proceso similar. Nos valemos de similitudes y diferencias visibles (marcadores) de nuestra constitución biológica para tomar determinadas decisiones. Por ejemplo, una persona pelirroja y de piel clara tendrá un mayor riesgo de sufrir quemaduras solares que alguien con piel oscura, si ambas se exponen al sol durante el mismo período. Se podría decir que la piel clara es un marcador predictivo del riesgo de quemaduras solares: es una característica que podemos ver. Teniendo en cuenta esta información (la piel clara observable), las personas pueden evitar las quemaduras solares.

Los seres humanos tenemos muchas diferencias de este tipo. Las células del cáncer de pulmón también las tienen. Algunas de esas diferencias pueden detectarse a nivel microscópico. Durante décadas, estas diferencias observables fueron la única manera con la que contábamos para distinguir un tipo de tumor (o tipo de cáncer de pulmón) de otro. Si bien el procedimiento resultó beneficioso para mejorar los tratamientos, el enfoque no era muy preciso y no permitía personalizar los tratamientos, es decir, encontrar el mejor tratamiento posible para cada uno de los pacientes. La buena noticia es que ahora sí es posible hacerlo, ya que podemos detectar diferencias aun más pequeñas.

Especialmente durante los últimos 15 años, hemos logrado ampliar en gran medida nuestros conocimientos a partir de cuatro descubrimientos importantes:

- En primer lugar, debemos comprender que, en un microscopio común y corriente, las células tumorales pueden tener el mismo aspecto. Sin embargo, hemos logrado detectar moléculas incluso más pequeñas en algunas células tumorales. Ahora sabemos que estas moléculas pueden hacer que las células tumorales crezcan y se multipliquen.

Estas moléculas son proteínas. Las proteínas desempeñan una función importante en el cuerpo porque se encargan de la mayor parte del trabajo en las células y son necesarias para la estructura, la función y la regulación de los tejidos y los órganos del cuerpo.

- El siguiente gran avance fue comprender que estas proteínas que impulsan el cáncer solo estaban presentes en las células que también presentaban cambios en su ADN, el componente básico de todas nuestras células. El ADN se une en secuencias o códigos únicos y repetibles, que le indican al cuerpo cómo producir todas las proteínas que necesita. Es algo parecido a un libro de recetas. Necesitamos estos códigos para que nuestro cuerpo fabrique o reemplace tejidos y componentes desgastados dentro de las células.

En el caso de que exista alguna alteración en un código de ADN, cuyas razones siguen siendo inciertas, es posible que los componentes básicos se enlacen en un orden diferente y las células comiencen a producir proteínas anormales. Copiar los códigos de ADN para generar y replicar células día tras día, año tras año, es en sí mismo un proceso complejo y, en ocasiones, ocurren errores, particularmente después de exposiciones de este tipo u otros desencadenantes.

- Se han desarrollado pruebas, llamadas biomarcadores, que permitieron identificar algunos de estos cambios importantes en el ADN de las células cancerosas, y que ahora pueden usarse de manera rutinaria en la atención clínica.

- La etapa final, de gran importancia, ha sido la implementación de una gama de nuevos tratamientos farmacológicos que se focalizan en las proteínas anormales creadas por estos cambios en el ADN. Una vez que conocemos el código, nos es posible ofrecer el mejor tratamiento.

- Los cambios en el ADN de las células tumorales se denominan mutaciones. Estas mutaciones son biomarcadores porque nos ayudan a distinguir entre los diferentes tipos de células tumorales del cáncer de pulmón.

- Es importante destacar que estos biomarcadores son predictivos en el sentido de que informan al equipo oncológico sobre la manera probable en que se comportará el tumor y sobre cuál puede ser el mejor tratamiento, según el caso.

- El código de ADN de los tumores es mucho menos estable que el de los tejidos corporales normales. Durante el transcurso del tratamiento, pueden presentarse otros cambios en el ADN tumoral.

- Es importante destacar que estos biomarcadores son predictivos en el sentido de que informan al equipo oncológico sobre la manera probable en que se comportará el tumor y sobre cuál puede ser el mejor tratamiento, según el caso.

- El código de ADN de los tumores es mucho menos estable que el de los tejidos corporales normales. Durante el transcurso del tratamiento, pueden presentarse otros cambios en el ADN tumoral. Esto significa que es posible que el equipo oncológico necesite tomar otra muestra del tejido tumoral (biopsia) para volver a analizar el ADN y garantizar que el tratamiento que está recibiendo el paciente sigue siendo el mejor, o para buscar algún otro.

Existen varios tipos de cáncer de pulmón. Los dos tipos principales son el cáncer de pulmón no microcítico y el cáncer de pulmón microcítico. El tipo más común es el cáncer de pulmón no microcítico.

Cáncer de pulmón no microcítico

Esta clase de cáncer de pulmón puede dividirse en 3 tipos:

- El **adenocarcinoma** se presenta con mayor frecuencia en las mujeres y también es el tipo más común de cáncer de pulmón entre las personas menores de 45 años. Se observa en aproximadamente el 50 % de todos los casos de cáncer de pulmón no microcítico. Suele desarrollarse con mayor frecuencia en las zonas externas del pulmón, a partir de una clase particular de célula que produce mucosidad y puede dar lugar a una tos crónica.

- El **carcinoma no microcítico** es un tipo de cáncer de pulmón que tiende a crecer bastante rápido y que, a menudo, surge en las vías respiratorias de mayor tamaño. Suele diseminarse hacia afuera del pulmón en una etapa más temprana.

- El **carcinoma de células escamosas** es el tipo más común de cáncer de pulmón primario en el Reino Unido y, a menudo, se forma en las vías respiratorias más centrales y de mayor tamaño.

Biomarcadores	Frecuencia estimada en cáncer de pulmón no microcítico del tipo adenocarcinoma
Mutación sensibilizante de EGFR	15 %
EGFR otro	2 %
KRAS	25 %
ALK	7%
HER2	2 %
V600E en BRAF	2 %
BRAF otro	1 %
ROSI	2 %
RET	2 %
NTRK1	0-5 %
MET	3 %
MAP2K1	0-5 %
PIK3CA	1 %
NRAS	0-5 %
Mutación > 1	3 %
Desconocido	31 %

Referencia de Hirsch F, et al. *New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer (Tratamientos dirigidos nuevos y emergentes para el cáncer de pulmón no microcítico en etapa avanzada)*. *Lancet*. Vol. 388. 3 de septiembre de 2016.

Si bien siguen surgiendo nuevos biomarcadores de cáncer de pulmón no microcítico, los más comunes en este momento son los siguientes:

EGFR

El gen EGFR produce una proteína que se encuentra en la superficie de las células y que las ayuda a crecer y a dividirse. Algunas células del cáncer de pulmón no microcítico tienen una cantidad excesiva de esta proteína, lo que las hace crecer más rápido de lo habitual. Esta forma de mutación es más común en personas de origen asiático, en las mujeres y en quienes nunca han fumado.

Fusiones del gen ALK

Esta mutación ocurre cuando dos genes (como el EML4 y el ALK) se fusionan y aumenta la actividad del oncogén ALK. Se encuentra principalmente en personas más jóvenes (generalmente menores de 55 años) y en quienes nunca han fumado.

MET

Hay varios tipos de genes MET, que se presentan más bien en personas que fuman o que han fumado, y no en quienes nunca lo han hecho.

RET

Las fusiones del gen RET ocurren al unir partes de dos genes diferentes para formar un gen de fusión. Los genes de fusión y la proteína de fusión resultantes pueden conducir al desarrollo de algunos tipos de cáncer. Esta mutación genética se transmite de padres a hijos. Los parientes cercanos de aquellas personas que tienen este gen pueden someterse a un examen para detectar su presencia.

ROSI

Las fusiones del gen ROSI, como las fusiones del gen ALK, se forman cuando el gen ROSI y un segundo gen se rompen para unirse.

KRAS

La mutación del gen KRAS se encuentra con mayor frecuencia en los fumadores.

NTRK

Las fusiones del gen NTRK se forman cuando un fragmento del gen NTRK y un fragmento de otro gen se fusionan o se unen y causan crecimiento celular y cáncer. Esta clase de fusión puede presentarse con la misma probabilidad en todos los tipos de pacientes.

BRAF

Esta mutación proporciona instrucciones para producir una proteína que ayuda a las señales químicas a ingresar a las células. En un tumor canceroso, esta señal puede hacer que las células se dividan y que el cáncer crezca. Es más común en las mujeres que en los hombres y tiende a afectar a quienes han sido o son fumadores.

PD-L1

Una de las funciones del sistema inmunitario del cuerpo es destruir las células dañadas, como las células cancerosas. Sin embargo, las células cancerosas a veces pueden encontrar formas de evadir el sistema inmunitario y actuar como células normales para no ser atacadas. Esto les permite crecer y extenderse. Una forma en que esto sucede es a través de proteínas llamadas "proteínas de punto de control".

La proteína PD-L1 se encuentra en la superficie del tejido normal y en las células sanas, y algunos tipos de cáncer se encubren generando su propia proteína PD-L1. Así, estas células no son detectadas por los puntos de control, lo que significa que el sistema inmunitario no las destruye. Al no ser detectadas, las células cancerosas continúan creciendo sin ser ralentizadas o detenidas.

La inmunoterapia, a veces también llamada inmunooncología, es un tipo de tratamiento para el cáncer de pulmón no microcítico, que reactiva el sistema inmunitario y lo ayuda a reconocer y atacar las células anormales cancerosas.

Expresión PD-L1	Frecuencia estimada en cáncer de pulmón no microcítico del tipo adenocarcinoma
	33 %: > 50 % proporción de marcador tumoral (TPS)
	30 %: 1-49 % TPS
	37 %: < 1 % TPS

Referencia de *The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe* (El campo en evolución de las pruebas de biomarcadores para el cáncer de pulmón no microcítico en Europa). Autores: Keith M. Kerr et al. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2021.02.021>

Cáncer de pulmón microcítico

Este tipo de cáncer de pulmón se compone de pequeñas células redondas que forman bultos carnosos, y generalmente comienza en las vías respiratorias de mayor tamaño. La célula se reproduce, crece muy rápidamente y puede extenderse a los ganglios linfáticos y/u otros órganos del cuerpo.

Todavía no hay biomarcadores que guíen la planificación de la terapia en este tipo de cáncer; sin embargo, podría haber avances al respecto a medida que continúan las investigaciones en el área.

¿Por qué es útil saber qué biomarcador de cáncer de pulmón tiene un paciente?

Dado que constantemente se están desarrollando terapias farmacológicas, es posible prever que en el futuro se lleven a cabo nuevos ensayos clínicos y surjan nuevas opciones de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón. Cada fármaco únicamente será eficaz contra la mutación genética para la que ha sido desarrollado. El profesional de la salud aconsejará al paciente qué tratamiento es el mejor en su caso.

Las pruebas para detectar biomarcadores varían en gran medida, y las pautas para llevarlas a cabo son diferentes según el país, incluso según el hospital.

En algunos países, es rutinario que se realice una prueba de detección de mutaciones genéticas del tumor de los pacientes que tienen cáncer de pulmón no microcítico, con el objetivo de que los médicos puedan confirmar si un fármaco específico, o incluso un ensayo clínico para nuevos fármacos, resultará eficaz. Recomendamos encarecidamente a los pacientes que soliciten a su profesional de la salud la realización de una prueba de cualquiera de las mutaciones conocidas a fin de determinar si son elegibles para un medicamento de terapia dirigida o un ensayo clínico.



GLOBAL LUNG CANCER
COALITION

Biomarcadores predictivos en el cáncer de pulmón.

© Global Lung Cancer Coalition

www.lungcancercoalition.org

Este folleto informativo ha sido elaborado por la secretaría de Global Lung Cancer Coalition (GLCC) y revisado por expertos en cáncer de pulmón. Para obtener más información sobre los servicios de apoyo e información disponibles en su país, visite: www.lungcancercoalition.org

Versión 1.0 - Marzo de 2022.