



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN

Medicina de precisión: rol de la anatomía patológica en diagnóstico y tratamiento personalizado

Precision medicine: role of pathology in diagnosis and personalized treatment

Tania S. Quiroz, BQ Msc^a y Facundo Las Heras, MD PhD^{a✉}

^a Departamento de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 29 10 2021.

Aceptado: 10 01 2022.

Palabras clave:

Medicina de Precisión;
Biomarcadores;
Patología Molecular;
Terapias Dirigidas Moleculares.

Key words:

Precision Medicine;
Biomarkers; Molecular Pathology; Molecular Targeted Therapy.

RESUMEN

La medicina personalizada entrega un nuevo enfoque a la prevención, diagnóstico y tratamiento de cada paciente, basándose en la genética y el estilo de vida de cada persona. Para este objetivo se utilizan biomarcadores que permiten identificar y clasificar a los pacientes según sus características individuales. La anatomía patológica no ha estado exenta de esta nueva estrategia terapéutica, y gracias a los estudios moleculares diseñados en los últimos años se han identificado firmas genéticas en numerosas neoplasias. Estas marcas clave se pueden estudiar mediante diferentes enfoques técnicos, y permiten al médico patólogo integrar la información histológica y molecular, con el fin de abordar estas enfermedades de una manera más segura y efectiva. En esta revisión se detallan los principales biomarcadores utilizados para el estudio de tumores en anatomía patológica, que constituyen una herramienta vital para determinar el tratamiento personalizado adecuado de nuestros pacientes.

SUMMARY

Personalized medicine provides a new approach to the prevention, diagnosis and treatment of each patient, based on the genetics and lifestyle of each person. For this purpose, biomarkers are used to identify and classify patients according to their individual characteristics. Pathology has not been exempt from this new therapeutic strategy, and thanks to molecular studies designed in recent years, genetic signatures have been identified in numerous neoplasms. These key marks can be studied using different technical approaches, and allow the pathologist to integrate histological and molecular information, in order to address these diseases in a safer and more effective way. This review details the main biomarkers used for the study of tumors in Pathology, which constitute a vital tool to determine the appropriate personalized treatment of our patients.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: flasheras@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2022.01.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2021 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Desde hace más de una década, la medicina personalizada (medicina de precisión) entró en el mundo científico, mostrando un singular crecimiento desde entonces. Se define como un nuevo enfoque en las modalidades de prevención y tratamiento de pacientes, basado en la genética del individuo y la variabilidad de su estilo de vida. Notables hitos como la publicación de la secuencia del genoma humano y los numerosos avances tecnológicos de los últimos años han permitido enfocar el tratamiento mediante la medicina de precisión, teniendo como objetivo personalizar la atención médica con decisiones terapéuticas adaptadas a cada persona, considerando las diferencias individuales en la clínica, ambiente, estilos de vida e información de biomarcadores (DNA, RNA, proteínas y metabolitos)¹.

La medicina de precisión ha rediseñado todas las áreas de la salud, incluida la anatomía patológica, en donde el patólogo emerge como una figura clave integrando la histología e información molecular y genética, especialmente en el estudio de tumores². Gracias al estudio molecular realizado en neoplasias, se han encontrado varios tipos de mutaciones (cambios de base, amplificaciones, deleciones, traslocaciones) en todos los tipos de cáncer. Esta firma genética del tumor constituye una gran oportunidad en el manejo de los pacientes oncológicos, ya que permite al equipo médico realizar el mejor diagnóstico, así como evaluar el pronóstico y las implicaciones terapéuticas en cada caso³.

Las muestras de tumor fijadas en formalina e incluidas en parafina permiten el estudio de diferentes biomarcadores a través de diferentes aproximaciones técnicas. Entre ellas destacan la inmunohistoquímica (IHQ), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hibridación *in situ* (ISH) y la secuenciación de nueva generación (NGS)⁴.

La siguiente revisión tiene como objetivo resumir los principales biomarcadores determinados en el estudio histopatológico de tumores, con enfoque en la práctica clínica y en el uso de terapias específicas.

CONSIDERACIONES INICIALES

Para el estudio de biomarcadores en muestras de pacientes oncológicos, los equipos de salud deben trabajar con enfoque multidisciplinario, en donde médicos oncólogos, cirujanos, radiólogos y patólogos definan que test diagnósticos entregan información clave para el manejo correcto del paciente. Frente a este escenario el rol de anatomía patológica será esencial para garantizar que los pacientes reciban informes de calidad.

Para cumplir con este objetivo, se deben considerar procesos con metodologías que aseguren todos los estándares nacionales e internacionales de calidad, desde la obtención de la muestra hasta el informe final. Dentro de los puntos críticos que se deben monitorear están: tamaño de la muestra de biopsia, tiempos cortos de isquemia, y procesos óptimos de fijación con soluciones estandarizadas para el análisis posterior de biomarcadores (ej: formalina neutra taponada). Una vez que la muestra es procesada en el laboratorio, el médico patólogo debe seleccionar el tejido que será evaluado para cada biomarcador. Para ello debe considerar tanto la naturaleza de la muestra, además de cumplir con los requisitos de tamaño, celularidad, interferentes, entre otros. Finalmente, una vez realizado el test del biomarcador particular, el patólogo debe analizar e integrar el resultado al reporte anátomo-patológico final del paciente⁵.

CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de origen pulmonar es una de las neoplasias con mayores tasas de mortalidad en hombres y mujeres en Chile y el mundo^{6,7}. El carcinoma pulmonar es una enfermedad heterogénea, cuyo diagnóstico se realiza con un enfoque multidisciplinario integrando la clínica, imágenes y el estudio histológico. Se reconocen dos grupos: de célula pequeña (SCLC) y de célula no pequeña (NSCLC), siendo el adenocarcinoma el subtipo más frecuente en este último grupo⁸. Estudios genéticos realizados en los últimos años, han determinado varios biomarcadores clave en la evaluación de pacientes con adenocarcinomas (Tabla 1), entre ellos

Tabla 1. Biomarcadores en cáncer de pulmón

Biomarcador	Mutación buscada	Método de testeo
EGFR	Mutaciones puntuales, deleciones e inserciones	PCR- NGS-FISH
ALK	Rearreglos	IHQ-FISH-NGS-PCR
ROS1	Rearreglos	IHQ-FISH-NGS-PCR
RET	Rearreglos	FISH
BRAF	Mutación puntual	PCR-NGS-FISH
MET	Mutación puntual y deleciones	NGS-PCR
NTRK	Rearreglos	FISH-NGS-PCR-IHQ
KRAS	Cambio de base nucleotídica	PCR-NGS

Abreviaturas: PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NGS: secuenciación de próxima generación; FISH: hibridación *in situ* fluorescente; IHQ: inmunohistoquímica.

EGFR, ALK, ROS1, RET, BRAF, MET, NTKR y KRAS, con un enfoque en terapia personalizada. En la actualidad estos marcadores poseen tratamientos dirigidos aprobados por la FDA, y se describen a continuación⁹⁻¹¹:

-EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico): pacientes con cáncer de pulmón etapa IV que poseen mutaciones en el gen *EGFR* pueden ser tratados con inhibidores tirosina quinasa (TKI), como son: afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib, exceptuando aquellos que presenten inserciones en el exón 20, en donde a los pacientes se les recomienda tratarse con quimioterapia e inmunoterapia.

-ALK (receptor tirosina quinasa ALK): pacientes con cáncer pulmonar etapa IV que presenten rearrreglos del gen *ALK* pueden ser tratados con TKI, incluidos: crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib.

-ROS1 (receptor tirosina quinasa ROS proto-oncogen 1): pacientes con cáncer de pulmón etapa IV que presenten rearrreglos del gen *ROS1* pueden ser tratados con TKI, entre ellos crizotinib y entrectinib.

-RET (RET proto-oncogen): pacientes con cáncer pulmonar etapa IV que presenten rearrreglos del gen *RET* pueden ser tratados con TKI como son selipcatinib y pralsetinib.

-BRAF (serina-treonina quinasa B-Raf proto-oncogen): pacientes con cáncer de pulmón que presenten la mutación de BRAF V600E pueden ser tratados con terapia combinada de dabrafenib y trametinob o con inmunoterapia.

-MET (receptor tirosina quinasa, MET proto-oncogen): pacientes con cáncer de pulmón que presenten la alteración *MET* conocida como exón 14 *skipping* (salto del exón 14) pueden ser tratados con capmatinib o tepotinib. Otras alteraciones en este gen, como es su amplificación, también se ha detectado en pacientes con NSCLC. Sin embargo, en estos casos se recomienda uso de inmunoterapia.

-NTRK (receptor tirosina quinasa neurotrófico): este biomarcador corresponde a tres genes: *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*, los cuales, si bien presentan baja frecuencia de alteraciones en cáncer de pulmón, poseen tratamiento personalizado disponible. En el escenario de fusión de uno de los tres genes, el tratamiento de elección sería con drogas como entrectinib y larotrectinib.

-KRAS (GTPasa KRAS proto-oncogen): gen frecuentemente mutado en pacientes con NSCLC, para el cual no se encontraban drogas que pudieran contrarrestar sus alteraciones. Recientemente la FDA ha aprobado un inhibidor contra la mutación de KRAS G12C, llamado sotorasib.

Es importante destacar que, en este tipo de neoplasias, en donde el material para estudio histológico puede ser limitado y el número de marcadores moleculares a estudiar es amplio, se debe preferir emplear técnicas que permitan maximizar el DNA que se obtiene de la muestra. Por ello, el uso de plataformas que permitan identificar múltiples genes y/o alteraciones a la vez es lo más recomendado (por ejemplo: secuenciación masiva (NSG) y PCR en tiempo real como la plataforma Idylla™)¹².

CÁNCER DE MAMA

Para carcinoma de mama invasor, en tumores recurrentes y/o metastásicos, el Colegio Americano de Patólogos (CAP) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) recomiendan realizar inicialmente la determinación de tres biomarcadores (Tabla 2): receptor de estrógeno (RE), receptor de progesterona (RP) y el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Estos marcadores poseen valores predictivos y de pronóstico¹³⁻¹⁵. A nivel diagnóstico, el cáncer de mama se clasifica en cinco subtipos, en función de la expresión de estas moléculas. A nivel de tratamiento, determinar el estatus de los receptores hormonales (RE y RP) permitirá identificar pacientes que podrían beneficiarse de la terapia hormonal¹⁶. El tercer marcador evaluado, receptor HER2, ha mostrado estar sobre-expresado en 15-30% de los pacientes con cáncer de mama, asociándose con tumores más agresivos. Sin embargo, este criterio permite seleccionar pacientes que se beneficiarán con terapias anti-HER2, entre ellas trastuzumab, pertuzumab y lapatinib, lo que permite mejorar el pronóstico de pacientes que reciben estos medicamentos^{14,17}. Además, en pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para RE y RP y negativo para HER2, se debe determinar el estatus mutacional de *PIK3CA* (fosfatidilinositol-4-fosfato 3 quinasa subunidad catalítica tipo 2 alfa), debido a que desde el año 2019 se encuentra

Tabla 2. Biomarcadores en cáncer de mama

Biomarcador	Método de testeo	Objetivo
RE	IHQ	Determinar porcentaje de expresión por células tumorales
RP	IHQ	Determinar porcentaje de expresión por células tumorales
PI3K	PCR/NGS	Búsqueda de mutaciones activantes
Ki-67	IHQ	Determinar porcentaje de expresión por células tumorales
HER2	IHQ/FISH	Búsqueda de sobreexpresión de la proteína/amplificación del gen

Abreviaturas: PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NGS: secuenciación de próxima generación; FISH: hibridación *in situ* fluorescente; IHQ: inmunohistoquímica.

aprobado el tratamiento de estos pacientes con inhibidores para PI3K, como es el alpelisib¹⁸. Recientemente, la FDA ha aprobado el uso de abemaciclib junto a la terapia endocrina, en pacientes con alto riesgo de recurrencia con receptores hormonales positivos, HER2 negativo, nódulos positivos y con valores de Ki-67 igual o superior al 20%¹⁹. En cáncer de mama triple negativo (RE, RP, y HER2 no expresados) se recomienda determinar el estatus PD-L1, ya que estas pacientes pueden ser tratadas con inmunoterapia²⁰.

CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

El cáncer colorrectal (CCR), al igual que el cáncer de pulmón, es una de las neoplasias malignas de mayor mortalidad a nivel mundial²¹. En el CCR existen una amplia gama de biomarcadores que se utilizan en su manejo, permitiendo determinar predisposición y detección de la enfermedad en etapas tempranas, así como monitorear el éxito del tratamiento y recurrencia de la enfermedad²². Dentro de los biomarcadores diagnósticos podemos encontrar una vasta gama de moléculas que se pueden determinar en muestras de tejido (citoqueratinas, CDX2, etc.), en sangre (inestabilidad cromosómica (CIN), DNA libre circulante (cfDNA), etc.), en heces (sangre oculta, DNA, RNA)²³. Respecto a biomarcadores pronósticos y predictivos en muestras de tejido tumoral, el CAP y la ASCO recomiendan realizar determinación de los siguientes biomarcadores: inestabilidad microsatelital (MSI) y/o proteínas de reparación del DNA (MMR), RAS (KRAS y NRAS), HER2, NTRK y BRAF²⁴⁻²⁶, los que se detallan a continuación:

-BRAF: se recomienda evaluar el estado mutacional de BRAF en todos los pacientes con CCR metastásico en etapa IV antes de iniciar terapias con inhibidores anti-EGFR, ya que mutaciones activantes en esta proteína predicen respuesta a estos medicamentos. Inhibidores anti-BRAF aún no están disponibles para este tipo de tumores.

-KRAS y NRAS: se recomienda evaluar el estado mutacional de *KRAS* y *NRAS* en todos los pacientes con CCR metastásico en etapa IV antes de iniciar terapias con inhibidores anti-EGFR. Esta determinación se sugiere realizar en el tumor primario, así como en las metástasis. Pacientes que porten mutaciones en RAS no deben

tratarse con inhibidores anti-EGFR.

-HER2: se recomienda evaluar esta mutación en todos los pacientes con CCR metastásico en etapa IV. Pacientes con amplificación de HER2 (con RAS y BRAF sin mutaciones) pueden tratarse con trastuzumab, pertuzumab o lapatinib.

-Fusiones NTRK: pacientes con fusiones en los genes *NTRK 1, 2 o 3* pueden ser tratados con larotrectinib o entrectinib.

-MMR: en este caso se determina que el tumor tenga deficiencias en los sistemas de reparación del DNA, para ello se evalúan al menos 4 proteínas: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Pacientes en donde el proceso de reparación está defectuoso se correlacionan como alta inestabilidad microsatelital (MSI-H). Por ello se recomienda evaluar en tumores CCR metastásicos en etapa IV, los cuáles podrían ser tratados con inmunoterapia (Tabla 3).

Tumores con MSI-H puede presentarse como mutaciones no hereditarias. Sin embargo, en aproximadamente un 3-5% de los casos pueden ser causados por el síndrome de Lynch, en donde la mutación es germinal y puede transmitirse de generación a generación. En estos casos el consejo genético cobra gran relevancia.

TUMOR ESTROMAL GASTROINTESTINAL (GIST)

Los GIST son los tumores mesenquimáticos más comunes del tracto gastrointestinal. Histológicamente los GIST pueden ser similares a otras neoplasias mesenquimáticas. Sin embargo, es necesario diferenciarlo de otras entidades, ya que existen terapias dirigidas disponibles para GIST avanzados o metastásicos, en donde se utilizan inhibidores de tirosina quinasa²⁷. Por ello, los biomarcadores moleculares clave (Tabla 4) que deben analizarse son²⁸:

-KIT (receptor tirosina quinasa, proto-oncogen KIT): esta alteración es la más frecuente en GIST. Pacientes que portan esta mutación pueden beneficiarse del tratamiento con imatinib, sunitinib, regorafenib.

-PDGFRA (receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas): pacientes con GIST metastásico que poseen alteraciones en este gen pueden ser candidatos al tratamiento con avapritinib.

Tabla 3. Biomarcadores en cáncer colorrectal

Biomarcador	Mutación buscada	Método de testeo
BRAF	Cambio de base nucleotídica	PCR/NGS/IHQ
KRAS	Cambio de base nucleotídica	PCR/NGS
NRAS	Cambio de base nucleotídica	PCR/NGS
HER2	Amplificación	IHQ/FISH
NTRK	Rearreglos	NGS/PCR
MMR/MSI	Expresión disminuida/Fenotipo alta MSI	IHQ/PCR

Abreviaturas: PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NGS: secuenciación de próxima generación; FISH: hibridación *in situ* fluorescente; IHQ: inmunohistoquímica.

Tabla 4. Biomarcadores en cáncer GIST

Biomarcador	Método de testeo
KIT	IHQ/PCR/NGS
PDGFRA	PCR/NGS

Abreviaturas: PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NGS: secuenciación de próxima generación; FISH: hibridación *in situ* fluorescente; IHQ: inmunohistoquímica.

ADENOCARCINOMA DE ESTÓMAGO Y UNIÓN GASTROESOFÁGICA

La mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico presentan una enfermedad avanzada o metastásica²⁹. El CAP recomienda determinar el estatus del gen y la expresión de la proteína HER2 en todos los pacientes con adenocarcinoma no operable localmente avanzado, recurrente o metastásico, ya que el tratamiento con terapias anti-HER2, como el trastuzumab, ha mostrado ser efectivo en aumentar la supervivencia de los pacientes cuando se compara sólo con quimioterapia³⁰. Otros marcadores útiles de determinar en estos pacientes son MSI y PD-L1, para los cuales también existen disponibles terapias dirigidas³¹.

MELANOMA

Desde el año 2015 el CAP recomienda realizar análisis de *BRAF*. Mutaciones en este gen ocurren en más del 50% de los melanomas. Pacientes con mutaciones en *BRAF* pueden beneficiarse con drogas como vemurafenib, dabrafenib o encorafenib, las que han demostrado aumentar en seis meses la supervivencia³². En el caso de pacientes con melanoma metastásico se debe determinar si los pacientes son candidatos a inmunoterapia, ya que el uso de nivolumab y pembrolizumab está autorizado³³.

TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los tumores cerebrales comprenden un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades que comprometen al cerebro. Se dividen en dos grandes grupos: primarios (los originados en componen-

tes del sistema nervioso central [SNC]), y secundarios (metástasis de tumores que se originan fuera del SNC)³⁴. Según el reporte estadístico CBTRUS 2013-2017 la tasa de incidencia anual de tumores cerebrales primarios en Estados Unidos es de 23,79 por cada 100.000 habitantes, siendo el meningioma el principal tumor benigno y el glioblastoma el tumor maligno más frecuente³⁵. En Chile no existe estadística sobre tumores cerebrales primarios, aunque estudios iniciales basados en datos de egresos hospitalarios muestran que la mortalidad por tumores del SNC en el año 2013 en nuestro país fue de 2,6 por 100.000 habitantes³⁴. La decisión del tratamiento de los pacientes con estos tumores dependerá de varios factores como son el tamaño, la ubicación y el tipo histológico.

Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) introdujo un nuevo sistema de clasificación que incluyó la histología del tumor y parámetros moleculares^{36,37}. Este diagnóstico integrado de los tumores ha permitido mayor precisión diagnóstica, determinaciones más precisas del pronóstico y selección adecuada de tratamiento^{38,39}. Dentro de los biomarcadores relevantes a determinar (Tabla 5) en estos tumores están: IDH, codeleción 1p/19q, MGMT, Histona H3.3, TERT, CDKN2A, entre otros⁴⁰⁻⁴³, los cuales se detallan a continuación:

- **IDH (Isocitrato Deshidrogenasa):** este marcador corresponde a dos genes, *IDH1* e *IDH2*. En *IDH1*, se ha observado una mutación puntual recurrente que genera un cambio en el residuo aminoacídico 132 de la secuencia de la proteína. Por otro lado, la mutación en gen *IDH2* produce cambios en el residuo aminoacídico R172. Se debe determinar el estatus IDH en astrocitomas difusos grados 2 y 3, oligodendrogliomas grados 2 y 3, y glioblastomas. Mutaciones en uno de los dos genes se ha asociado con mejor pronóstico y respuesta a la terapia en pacientes con gliomas.

- **Codeleción 1p/19q (deleción de brazo corto del cromosoma 1 y deleción del brazo largo del cromosoma 19):** El estatus 1p/19q es un marcador importante en el diagnóstico de tumores con componente oligodendroglioma. Su uso en la clínica ha permitido definir el diagnóstico de este tipo de tumores, especialmente en el caso de neoplasias de morfología compleja.

Tabla 5. Biomarcadores en tumores del sistema nervioso central

Biomarcador	Alteración estudiada	Método de testeo
IDH	Cambio de base nucleotídica	IHQ/PCR/NGS
Codeleción 1p/19q	Deleción	FISH
MGMT	Metilación	PCR
Histona H3.3	Cambio de base nucleotídica	PCR/NGS/IHQ
TERT	Cambio de base nucleotídica	PCR/NGS
CDKN2A	Deleción	FISH

Abreviaturas: PCR: reacción en cadena de la polimerasa; NGS: secuenciación de próxima generación; FISH: hibridación *in situ* fluorescente; IHQ: inmunohistoquímica.

Además, desde estudios iniciales se observó que los pacientes que presentan esta alteración poseen un mejor pronóstico y respuesta a la terapia con fármacos quimioterapéuticos como procarbazon, lomustina, vincristina y temozolomida.

– **MGMT (O6-metilguanina DNA Metiltransferasa):** esta proteína es responsable de reparar errores en el DNA. Por ello, al encontrarse silenciada por metilación en células del tumor, los pacientes responden mejor a la quimioterapia con drogas como la temozolomida. Se recomienda determinar este biomarcador en todos los gliomas de alto grado.

– **Histona H3.3:** la mutación puntual en el gen de la histona H3.3 produce cambio a nivel de la secuencia de proteína en el aminoácido número 27. Este biomarcador permite predecir respuesta a tratamiento en gliomas de línea media difusos pediátricos.

– **TERT (Telomerasa transcriptasa inversa):** en este biomarcador se evalúan mutaciones que ocurren en la secuencia promotora del gen *TERT*. Si las células tumorales presentan dichos cambios se asocia con tumores más agresivos y que no responden bien a los tratamientos (quimioterapia y radioterapia).

– **CDKN2A (Inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A):** Se debe determinar la delección homocigota de *CDKN2A* en pacientes con gliomas IDH mutados, ya que se ha observado que pacientes con esta alteración poseen mal pronóstico y con supervivencia limitada.

BIOMARCADORES PARA INMUNOTERAPIA EN CÁNCER

Este tipo de biomarcador permite determinar la relación del sistema inmunológico del paciente con su tumor. En la práctica clínica se han incorporado para reconocer a pacientes que se beneficiarán del uso de este tipo de terapia⁴⁴⁻⁴⁶. Entre los más utilizados actualmente se encuentran:

– **PD-1/PD-L1:** la expresión de este biomarcador se debe estudiar para seleccionar pacientes que se beneficiarán de inmunoterapia. Tumores con altos niveles de expresión, estudiados por IHQ, tiene mejor respuesta que aquellos que no presentan expresión. Actualmente existen varios tipos de tumores con varias terapias disponibles, ejemplo de ello es el uso de pembrolizumab para tratar tumores NSCLC, CCR, gástrico, melanoma, o nivolumab para tratar tumores NSCLC, melanoma, CCR.

– **Carga mutacional del tumor (TMB):** este biomarcador hace referencia a las mutaciones que acumulan los tumores. Su estudio debe realizarse por medio de secuenciación de próxima generación (NGS). Dichas mutaciones generan producción de proteínas mutadas en las células del tumor, las cuáles el sistema inmunológico puede reconocer como neoantígenos. Recientemente se ha documentado que pacientes con alto TMB responden a terapias con inhibidores de punto de control inmunitario. Actualmente, este biomarcador se recomienda evaluar en pacientes con NSCLC.

BIOPSIA LÍQUIDA

La biopsia líquida comprende una serie de procedimientos mínimamente invasivos que permiten obtener a través de muestras de sangre y otros fluidos orgánicos, componentes clave de la biología del tumor, tales como células tumorales circulantes, material genético y proteínas. Por ello, ha surgido como un complemento al estudio histopatológico clásico de tumores en el manejo del cáncer. Es especialmente valiosa cuando los procedimientos quirúrgicos son invasivos, con potenciales complicaciones, o cuando no se puede acceder adecuadamente al tumor. A partir de los componentes que se obtienen de este tipo de muestra se pueden estudiar biomarcadores especialmente útiles para el monitoreo de los pacientes, así como detectar respuestas a tratamiento y resistencia a los fármacos^{47,48}. En el año 2016, la FDA aprobó el primer test diagnóstico que utilizaba como muestra inicial biopsia líquida, en donde a partir de muestras de plasma se pudo detectar mediante PCR mutaciones en el gen *EGFR* en pacientes con NSCLC, pudiendo ser tratados con erlotinib⁴⁹. Hoy en día, plataformas como *FoundationOne Liquid CDx* utilizando NGS, permiten detectar más de 300 alteraciones, especialmente útiles en guiar la selección de terapias de pacientes con tumores sólidos, como cáncer de próstata y de pulmón⁵⁰.

PERSPECTIVAS A FUTURO

Basado en los últimos acontecimientos científicos tanto en Chile como en el mundo entero, se espera que el cáncer llegue a convertirse en la primera causa de muerte. En este contexto la medicina personalizada será una herramienta fundamental en el tratamiento de los pacientes oncológicos. El uso de la droga precisa para cada enfermedad, basado en la evidencia genética individual, parece vislumbrarse en el futuro próximo. El uso de compuestos terapéuticos que respondan a las características moleculares de cada tumor, con menos efectos indeseados, permitirán controlar la enfermedad de manera eficiente y a la vez mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Dentro de los desafíos que presenta la medicina de precisión en tumores sólidos están la heterogeneidad tumoral y la resistencia de los tumores a las terapias dirigidas. Por ello los pacientes deberán estar en constante seguimiento durante su tratamiento y la figura de la biopsia líquida, en conjunto a los estudios clásicos, emerge como una gran alternativa que permitirá monitorizar enfermedad mínima residual, cambios en estados mutacionales y detectar resistencias a los fármacos en forma temprana. Bajo esta mirada, se espera que el rol del especialista en anatomía patológica sea clave en la integración y aplicación que nos ofrecerá la medicina de precisión del futuro.

Finalmente, es de vital importancia que las entidades de salud implementen de manera rutinaria el uso de herramientas moleculares en la práctica médica, las cuales, junto al diagnóstico histológico, permitirán tomar las mejores decisiones terapéuticas en beneficio del paciente.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- König IR, Fuchs O, Hansen G, von Mutius E, Kopp MV. What is precision medicine? *Eur Respir J.* 2017;50(4):1700391. doi: 10.1183/13993003.00391-2017.
- Kaul KL. Preparing pathology for precision medicine: challenges and opportunities. *Virchows Arch.* 2017;471(2):141-146. doi: 10.1007/s00428-017-2141-z.
- Morjaria S. Driver mutations in oncogenesis. *Int J Mol Immuno Oncol.* 2021;6(2):100-2. doi: 10.25259/IJMIO_26_2020
- Oloomi M, Moazzezy N, Bouzari S. Comparing blood versus tissue-based biomarkers expression in breast cancer patients. *Heliyon.* 2020;6(4):e03728. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03728.
- Cree IA, Deans Z, Ligtenberg MJ, Normanno N, Edsjö A, Rouleau E, et al.; European Society of Pathology Task Force on Quality Assurance in Molecular Pathology; Royal College of Pathologists. Guidance for laboratories performing molecular pathology for cancer patients. *J Clin Pathol.* 2014;67(11):923-31. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202404.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34. doi: 10.3322/caac.21551.
- MINSAL. Informe de evaluación científica basada en la evidencia disponible. Condición de Salud: Cáncer de Pulmón. 2021. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/10/cancer-de-pulmon-OK.pdf>
- Villalobos P, Wistuba II. Lung Cancer Biomarkers. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(1):13-29. doi: 10.1016/j.hoc.2016.08.006.
- Pennell NA, Arcila ME, Gandara DR, West H. Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:531-542. doi: 10.1200/EDBK_237863.
- Baskovich BW, Schneider F, Baras A, Birdsong GG, Fitzgibbons PL, Khoury JD, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Non-Small Cell Carcinoma of the Lung. Version: 2.0.0.0. 2021. Disponible en: https://documents.cap.org/protocols/Lung.Bmk_2.0.0.0.REL_CAPCP.pdf
- Kerr KM, Bibeau F, Thunnissen E, Botling J, Ryška A, Wolf J, et al. The evolving landscape of biomarker testing for non-small cell lung cancer in Europe. *Lung Cancer.* 2021;154:161-175. doi: 10.1016/j.lungcan.2021.02.026.
- Calvayrac O, Pradines A, Pons E, Mazières J, Guibert N. Molecular biomarkers for lung adenocarcinoma. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1601734. doi: 10.1183/13993003.01734-2016.
- Jorns JM. Breast Cancer Biomarkers: Challenges in Routine Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2/neu Evaluation. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(12):1444-1449. doi: 10.5858/arpa.2019-0205-RA.
- Fitzgibbons PL, Connolly JL. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of the Breast. Version:1.4.1.0. 2021. Disponible: https://documents.cap.org/protocols/Breast.Bmk_1.4.1.0.REL_CAPCP.pdf
- Gamble P, Jaroensri R, Wang H, Tan F, Moran M, Brown T, et al. Determining breast cancer biomarker status and associated morphological features using deep learning. *Commun Med.* 2021;1(14). doi: 10.1038/s43856-021-00013-3.
- Zubair M, Wang S, Ali N. Advanced Approaches to Breast Cancer Classification and Diagnosis. *Front Pharmacol.* 2021;11:632079. doi: 10.3389/fphar.2020.632079.
- Schick J, Ritchie RP, Restini C. Breast Cancer Therapeutics and Biomarkers: Past, Present, and Future Approaches. *Breast Cancer (Auckl).* 2021;15:1178223421995854. doi: 10.1177/1178223421995854.
- Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran Dien A, Garberis I, Droin N, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(3):377-386. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.006.
- Stickeler E, Aktas B, Behrens A, Belleville E, Ditsch N, Fasching PA, et al. Update Breast Cancer 2021 Part 1 - Prevention and Early Stages. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(5):526-538. doi: 10.1055/a-1464-0953.
- Huang RSP, Li X, Haberberger J, Sokol E, Severson E, Duncan DL, et al. Biomarkers in Breast Cancer: An Integrated Analysis of Comprehensive Genomic Profiling and PD-L1 Immunohistochemistry Biomarkers in 312 Patients with Breast Cancer. *Oncologist.* 2020;25(11):943-953. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0449.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Turano M, Delrio P, Rega D, Cammarota F, Polverino A, Duraturo F, et al. Promising Colorectal Cancer Biomarkers for Precision Prevention and Therapy. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):1932. doi: 10.3390/cancers11121932.
- Oh HH, Joo YE. Novel biomarkers for the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. *Intest Res.* 2020;18(2):168-183. doi: 10.5217/ir.2019.00080.
- Ogunwobi OO, Mahmood F, Akingboye A. Biomarkers in Colorectal Cancer: Current Research and Future Prospects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5311. doi: 10.3390/ijms21155311.
- Koncina E, Haan S, Rauh S, Letellier E. Prognostic and Predictive Molecular Biomarkers for Colorectal Cancer: Updates and Challenges. *Cancers (Basel).* 2020;12(2):319. doi: 10.3390/cancers12020319.
- Burgart LJ, Chopp WW, Jain D, Bellizzi A M, Fitzgibbons PL. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Carcinoma of the Colon and Rectum. Version: 1.3.0.0. 2021. Disponible en: https://documents.cap.org/protocols/ColoRectal.Bmk_1.3.0.0.REL_CAPCP.pdf
- Zhang H, Liu Q. Prognostic Indicators for Gastrointestinal Stromal Tumors: A Review. *Transl Oncol.* 2020;13(10):100812. doi: 10.1016/j.tranon.2020.100812.
- Laurini JA, Hameed M, Corless CL, George S, Hornick JL, Kakar S, et al. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors. Version: GIST Biomarkers 1.0.0.2. 2020. Disponible en: <https://documents.cap.org/protocols/cp-gigist-gist-biomarker-20-1002.pdf>
- Baniak N, Senger JL, Ahmed S, Kanthan SC, Kanthan R. Gastric biomarkers: a global review. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):212. doi: 10.1186/s12957-016-0969-3.
- Bartley AN, Christ J, Fitzgibbons PL, Hamilton SR, Kakar S, Shah MA, et al.; Members of the Cancer Biomarker Reporting Committee, College of American Pathologists. Template for Reporting Results of HER2 (ERBB2) Biomarker Testing of Specimens From Patients With Adenocarcinoma of the Stomach or Esophagogastric Junction. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(5):618-20. doi: 10.5858/arpa.2014-

- 0395-CP.
31. Dhakras P, Uboha N, Horner V, Reinig E, Matkowskyj KA. Gastrointestinal cancers: current biomarkers in esophageal and gastric adenocarcinoma. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:55. doi: 10.21037/tgh.2020.01.08.
 32. Sholl LM, Andea A, Bridge JA, Cheng L, Davies MA, Ehteshami M, et al.; Members of Cancer Biomarker Reporting Committee, College of American Pathologists. Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens From Patients With Melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140(4):355-7. doi: 10.5858/arpa.2015-0278-CP.
 33. Puglisi R, Bellenghi M, Pontecorvi G, Pallante G, Carè A, Mattia G. Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Response to Immunotherapy in Melanoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):2875. doi: 10.3390/cancers13122875.
 34. Contreras LE. Epidemiología de tumores cerebrales. *Rev Med Clin Las Condes.* 2017; 28(3):332-338. doi: 10.1016/j.rmcl.2017.05.001
 35. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. *CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017.* *Neuro Oncol.* 2020;22(12 Suppl 2):iv1-iv96. doi: 10.1093/neuonc/naa200.
 36. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
 37. Las Heras F, Diocares, G. Neuropatología: diagnóstico con biología molecular. *Rev Med Clin Las Condes.* 2017;28(3):352-359. doi: 10.1016/j.rmcl.2017.05.004.
 38. Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol.* 2015;130(3):407-17. doi: 10.1007/s00401-015-1454-8.
 39. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 2020;30(4):844-856. doi: 10.1111/bpa.12832.
 40. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008;321(5897):1807-12. doi: 10.1126/science.1164382.
 41. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med.* 2009;360(8):765-73. doi: 10.1056/NEJMoa0808710.
 42. Mosaab A, El-Ayadi M, Khorshed EN, Amer N, Refaat A, El-Beltagy M, et al. Histone H3K27M Mutation Overrides Histological Grading in Pediatric Gliomas. *Sci Rep.* 2020;10(1):8368. doi: 10.1038/s41598-020-65272-x.
 43. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
 44. Spencer KR, Wang J, Silk AW, Ganesan S, Kaufman HL, Mehnert JM. Biomarkers for Immunotherapy: Current Developments and Challenges. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2016;35:e493-503. doi: 10.1200/EDBK_160766.
 45. Weber R, Fleming V, Hu X, Nagibin V, Groth C, Altevogt P, et al. Myeloid-Derived Suppressor Cells Hinder the Anti-Cancer Activity of Immune Checkpoint Inhibitors. *Front Immunol.* 2018;9:1310. doi: 10.3389/fimmu.2018.01310.
 46. Bai R, Chen N, Li L, Du N, Bai L, Lv Z, Tian H, Cui J. Mechanisms of Cancer Resistance to Immunotherapy. *Front Oncol.* 2020;10:1290. doi: 10.3389/fonc.2020.01290.
 47. Palmirotta R, Lovero D, Cafforio P, Felici C, Mannavola F, Pellè E, et al. Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758835918794630. doi: 10.1177/1758835918794630.
 48. Martins I, Ribeiro IP, Jorge J, Gonçalves AC, Sarmiento-Ribeiro AB, Melo JB, et al. Liquid Biopsies: Applications for Cancer Diagnosis and Monitoring. *Genes (Basel).* 2021;12(3):349. doi: 10.3390/genes12030349.
 49. Center for Drug Evaluation, Research. Cobas EGFR mutation test v2. U.S. Food and Drug Administration. 2016. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/cobas-egfr-mutation-test-v2>
 50. Center for Devices, Radiological Health. FoundationOne Liquid CDx - P190032. U.S. Food and Drug Administration. 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/foundationone-liquid-cdx-p190032>