

Biomarcadores moleculares y genómica en el cáncer gástrico

Fernando Rivera Herrero, Carlos López López, Matilde Salcedo Lambea, Yolanda Blanco Mesonero

BIOMARCADORES MOLECULARES PREDICTORES DE EFICACIA O TOXICIDAD EN EL CÁNCER GÁSTRICO

RUTINARIO		RECOMENDABLE		EVIDENCIA INSUFICIENTE	
Eficacia	Toxicidad	Eficacia			
Trastuzumab	Fluoroprimidinas	CPT11			
<ul style="list-style-type: none"> • HER-2* 	<ul style="list-style-type: none"> • DPD 	<ul style="list-style-type: none"> • UGT1A1 	<ul style="list-style-type: none"> • TS • DPD • TP* • OPRT • MTHFR* 	<ul style="list-style-type: none"> • ERCC1* • XRCC1 • ERCC2 • XRCC3 • GADD45A • GST 	<ul style="list-style-type: none"> • VEGF* • Topoisomerasa II(• P53* • Survivina* • Bcl-2* • Bcl-X* • Bak* • Bax* • COX-2 • CIMP* • MSI • MRP-1* • Caldesmón • NF-kB* • III betatubulina • MMP* • Perfil de expr. génica • Proteómica • CD-133* • CTC* • E-caderina* • microRNAs* • SPARC* • HGF / c-Met
<p>* También tienen valor pronóstico. Clasificación molecular (MSI, EBV, GS, CIN); PD-L1; DPD: dihidropirimidín deshidrogenasa; UGT1A1: UDP-glucuronosiltransferasa 1 A1; TS: timidilato sintasa; TP: timidín fosforilasa; OPRT: orotato fosforibosiltransferasa; MTHFR: metilendetrahidrofolato reductasa; ERCC: <i>excision repair cross complementing</i>; XRCC: <i>X-ray cross complementing</i>; GST: glutation S-transferasas; VEGF: <i>vascular endothelial growth factor</i>; COX-2: ciclooxigenasa-2; CIMP: fenotipo con hipermetilación en islas CpG; MSI: inestabilidad de microsatélites; MRP-1: <i>multi-drug resistance related protein-1</i>; NF-kB: factor nuclear kappa B; MMP: metaloproteasas de matriz; CTC: células tumorales circulantes.</p>					

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se incluyen tanto los adenocarcinomas gástricos (distales o proximales) como los de la unión esofagogástrica (Siewert tipo I, II y III). Los adenocarcinomas gástricos distales y proximales y los de la unión esofagogástrica son entidades con diferencias en su epidemiología, biología, histología, clínica y tratamiento, y aunque a menudo hoy en día se siguen manejando de forma conjunta, en el futuro sería deseable abordarlas por separado.

Otro aspecto importante que se debe destacar es que este capítulo se centra sólo en los factores biológicos de tipo molecular y no se van a considerar aquí otros factores biológicos como los cito-histológicos clásicos. No es objeto de este capítulo discutir el indudable valor pronóstico del estadio patológico (pTNM); del número, proporción o localización de los ganglios afectados; de la afectación microscópica del margen quirúrgico (R1); de las citologías de lavado peritoneal positivas en los pacientes M0; del grado histológico o de las células tumorales circulantes.

Mención aparte merece un factor histológico esencial, el tipo histológico según la clasificación de Lauren (intestinal y difuso) (1), que define dos enfermedades bien diferenciadas desde el punto de vista epidemiológico, biológico, clínico y pronóstico (2) y que, posiblemente, también tenga un valor predictivo de eficacia de determinados tratamientos, como por ejemplo, la quimiorradioterapia adyuvante con 5FU-folinico (posiblemente no es útil en los tumores difusos [3]) o una posible mayor eficacia del S1 (en los tumores difusos o mixtos [4]). También, como luego se verá, la sobreexpresión de HER-2 es más frecuente en los tumores de tipo intestinal que en los de tipo difuso (5).

BIOMARCADORES RUTINARIOS

EL HER-2

Es el único biomarcador molecular que hoy día se puede considerar rutinario (aunque de momento sólo en la enfermedad avanzada). Esto es así porque, como luego se verá, permite identificar a los pacientes subsidiarios de recibir trastuzumab.

Métodos de medición

HER-2 puede determinarse en el tejido tumoral del cáncer gástrico de dos formas (6):

- Determinación de la expresión de la proteína mediante IHC.
- Determinación de la amplificación del gen mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH).

HER-2 ha sido desde hace años un importante biomarcador en el cáncer de mama y buena parte de la experiencia adquirida en este campo seguramente va a ser muy útil en los adenocarcinomas gástricos, donde la demostración de su valor para identificar a los pacientes subsidiarios de recibir tratamiento con trastuzumab es mucho más reciente. Así, en el cáncer de mama, se ha descrito que aproximadamente el 20% de las determinaciones de HER-2 pueden ser incorrectas y, por ello, un panel de expertos de la ASCO y del *College of American Pathologists* (CAP) recomendó que los laboratorios locales estuviesen acreditados de forma adecuada (7). Dicho consejo sería también aplicable en el cáncer gástrico.

Recientemente se ha publicado en España una guía de esencial importancia en el campo de los biomarcadores en cáncer gástrico (8). En este importante artículo se revisa de forma muy completa toda la evidencia científica disponible sobre HER-2 en cáncer gástrico y se establecen una serie de recomendaciones.

Es fruto de un encomiable consenso entre la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), y es un buen ejemplo de colaboración multidisciplinar que busca un manejo integral y óptimo de estos pacientes. Se revisan las diferencias con el cáncer de mama, la evidencia científica disponible sobre la sobreexpresión de HER-2 en cáncer gástrico, su posible valor pronóstico, los ensayos clínicos realizados en cáncer gástrico avanzado con trastuzumab (sobre todo los estudios GastroHER y TOGA), y los aspectos metodológicos sobre la determinación de la sobreexpresión de HER-2 (antes y después del TOGA). La guía profundiza de forma especial en esta metodología de determinación de HER-2, tanto por inmunohistoquímica (IHQ) como por hibridación *in situ*: el momento de realizar estas técnicas, el tipo de muestra, la fijación, el procesamiento y la sección, los *kits* recomendados, la valoración de resultados, los controles, el personal necesario... Se insiste especialmente en la importancia del adecuado entrenamiento del patólogo y del control de calidad, y se habla sobre la experiencia del Programa de Garantía de Calidad de la SEAP. Es especialmente importante la Tabla, en la que se resumen los criterios de calidad para la determinación de HER-2 en el carcinoma gástrico y que puede verse a continuación:

CRITERIOS DE CALIDAD PARA LA DETERMINACIÓN DE HER-2 EN EL CARCINOMA GÁSTRICO
Adecuada dotación de recursos humanos e infraestructura
Estandarización de los procedimientos (procedimientos normalizados de trabajo para la manipulación de muestras y realización de los métodos específicos)
Uso de <i>kits</i> diagnósticos aprobados por agencias reguladoras sin modificación del protocolo recomendado
Validación inicial del método de determinación: 25 casos positivos y 25 casos negativos, cotejando los resultados con un centro de referencia y obteniendo un 95% de concordancia
Validación tras cualquier modificación del método de determinación
Número mínimo de determinaciones anuales aconsejadas para garantizar la calidad (incluyendo otros tipos tumorales): <ul style="list-style-type: none"> • Inmunohistoquímica: 250 determinaciones • Hibridación <i>in situ</i>: 100 determinaciones
Uso de controles apropiados en cada ronda de determinación
Capacitación inicial y formación periódica del personal técnico y facultativo
Participación en programas de garantía de calidad externa (SEAP, UK NEQAS, NordiQC) con resultados óptimos en el 90% de las determinaciones evaluadas.
Se recomienda que los laboratorios emprendan procesos de certificación y acreditación de sus actividades.

La determinación de HER-2 puede realizarse utilizando una muestra del tumor primario así como de alguna metástasis, ya que existe una concordancia elevada tanto si se utiliza la IHQ como si se utiliza la hibridación *in situ* (9). Sin embargo existen también algunos estudios que sugieren que la discordancia entre tumor primario y metástasis ganglionares es del 11% y aconsejan valorar la determinación de HER-2 en las metástasis (10)

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

HER-2 es un receptor de membrana con actividad tirosincinasa miembro de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

HER2 está sobreexpresado en el 13-25% de los pacientes con cáncer gástrico y esto se asocia con un peor pronóstico (11). No obstante, no se recomienda su uso rutinario como factor pronóstico.

La sobreexpresión de HER-2 es más frecuente en los tumores de tipo intestinal y en los localizados en la unión esofagogástrica (12, 5). Así en el TOGA (5), la positividad de HER-2 fue: tipo intestinal 32,2%, tipo mixto 20,4%, tipo difuso 6,1%; unión esofagogástrica 33,2%, estómago 20,9%.

En un estudio de fase II español, cisplatino-trastuzumab fue activo y bien tolerado en los pacientes con cáncer gástrico avanzado HER-2 + (13). El principal estudio, que ha establecido la utilidad de la adición de trastuzumab a la quimioterapia en primera línea en pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica HER-2 positivos, ha sido el de fase III TOGA, cuyos resultados se han comunicado recientemente (14). Se analizó el estado de HER-2 en 3.807 pacientes, el 22,1% fueron HER-2 + y 584 pacientes aleatorizados a recibir quimioterapia sola (cisplatino-capecitabina o cisplatino-5FU) o con trastuzumab. En el brazo con trastuzumab se observó un aumento estadísticamente significativo en el objetivo principal del estudio, que era la supervivencia (mediana 13,8 m vs. 11,1 m, HR 0,74, $p = 0,0048$), y también en las respuestas (47,3% vs. 34,5%, $p = 0,0017$). A raíz de estos resultados se puede considerar, y así lo recoge una guía española recientemente publicada (13), que trastuzumab añadido a cisplatino + fluoropirimidina puede ser considerado como un tratamiento de referencia en los pacientes con cáncer gástrico o de la unión esofagogástrica avanzados.

HER-2 +. Esta indicación ha sido ya aprobada por la EMEA y por la AEM. Es de destacar que en el TOGA se consideraban como HER-2 + (criterio de inclusión) los casos con inmunohistoquímica (IHQ) 3+ y/o FISH +. Sin embargo, cuando en un análisis de subgrupos preplanificado se determinó el beneficio en supervivencia con la adición de trastuzumab según el tipo de positividad de HER-2, se observó que no había beneficio cuando el FISH era positivo pero tenían IHQ 0 o IHQ 1+ (22,8% de los pacientes incluidos; HR: 1,07; IC 95%: 0,7-1,62). El beneficio parecía concentrarse en aquellos pacientes que eran o bien IHQ 3+ o bien, siendo IHQ 2+, eran además FISH + (77,2% de los pacientes incluidos; HR: 0,65; IC 95%: 0,51-0,83). Una posible explicación para esta observación es que, cuando se correlacionó la intensidad de la amplificación de HER-2 por FISH con el grado de positividad de la IHQ, se vio que, en los pacientes con IHQ 0 o IHQ 1+, cuando el FISH era positivo, esta positividad era poco intensa (2-4 copias por núcleo) en el 85% de los pacientes, mientras que la positividad del FISH era intensa (más de 4 copias por núcleo) en el 45% de los pacientes con IHQ 2+ y en el 87% de los IHQ 3+ (15).

Ante estos resultados, la EMEA y la AEM ha incluido en su reciente aprobación para el uso del trastuzumab en el cáncer gástrico avanzado que para que un caso sea considerado HER-2 positivo, debe ser o bien IHQ 3+, o bien, IHQ 2+ con FISH +.

Por otra parte, recientemente se ha publicado la evaluación por el NICE del Reino Unido que ha aceptado solo como coste-efectiva en términos de QALy el tratamiento con trastuzumab de los casos con IHQ 3+ (16).

El trastuzumab se está investigando en el cáncer gástrico en otros contextos clínicos diferentes al explorado en el TOGA y aprobado por la EMEA (primera línea de la enfermedad avanzada en combinación con cisplatino y capecitabina/5FU), tales como el tratamiento de segunda línea en la enfermedad avanzada (en monoterapia o combinado con quimioterapia), el mantenimiento tras la progresión o el tratamiento complementario en la enfermedad resecable. Sin embargo, mientras no existan evidencias que avalen la utilidad de los anti-HER-2 en estas situaciones, no puede recomendarse en ellas la determinación del estado de HER-2 fuera del contexto de un ensayo clínico.

Otra posible vía de avance es delimitar mejor los pacientes que se benefician de trastuzumab. En un artículo español recientemente publicado (17) se sugiere que en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado HER-2 positivo por los criterios habituales (IHQ-3+ o IHQ-2+ con FISH +), tratados con trastuzumab en primera línea, el nivel de amplificación de HER-2 (SISH o FISH;) predice la respuesta y la supervivencia de forma más fina y propone que si se validan estos hallazgos en otros estudios, la amplificación de HER-2 sea el criterio de selección para tratamiento con trastuzumab.

También sería interesante investigar en el cáncer gástrico, la posible utilidad de otros potenciales biomarcadores para los inhibidores de HER-2 que ya se están investigando en el cáncer de mama (dominio extracelular de HER-2 en suero, etc.) en un intento por definir aún mejor los pacientes subsidiarios de beneficiarse de estos tratamientos, pero de momento no se cuenta con datos en este sentido.

Por otra parte, también está en estudio el papel en cáncer gástrico de otros anti-HER-2, principalmente del lapatinib, del T-DM1 y del pertuzumab.

Lapatinib es un inhibidor tirosin-kinasa de EGFR y HER-2. Recientemente se han comunicado los resultados de tres estudios fase III con lapatinib: el LOGIC y el estudio de la EORTC en primera línea (18, 19) y el TYTAN en segunda línea (20). En el estudio LOGIC se vio una tendencia que no fue estadísticamente significativa hacia mayor supervivencia (objetivo principal del estudio) con lapatinib y no se pudo delimitar con ningún biomarcador adicional ningún subgrupo en el que el beneficio fuera significativo. En cambio en el estudio TYTAN, que también vio sólo una tendencia no estadísticamente significativa hacia mejor supervivencia con lapatinib, en un análisis de subgrupos preplanificado, sí que se aumentó significativamente la supervivencia en los pts con HER-2 IHQ 3+ . El estudio de la EORTC se cerró de forma precoz con muy pocos pacientes incluidos y no vio diferencias significativas en eficacia en el brazo con lapatinib. A la luz de estos resultados, no queda claro cuál es la verdadera utilidad del lapatinib en cáncer gástrico avanzado. Parecen darse mejores resultados en pacientes asiáticos, no queda claro si el nivel de sobreexpresión de HER-2 pueda ser predictivo o no y habría que disponer de otros estudios de biomarcadores que pudiesen identificar mejor subgrupos de pacientes que pudiesen beneficiarse.

En cuanto a otros anti-HER2 se están realizando estudios randomizados con T-DM1 (un fase II randomizado frente a taxano, en segunda línea, Her-2 +, el GATSBY, que se continuará con un fase III si resultados adecuados) y con pertuzumab (fase III en marcha que explora su papel combinado con trastuzumab-ciscape en 1ª línea)

En otro orden de cosas, es también interesante destacar que hay un estudio de Roh y col. (21) sobre 109 pacientes con cáncer gástrico resecado, que recibieron 5FU y adriamicina adyuvante, que sugiere que la sobreexpresión de HER-2 se correlacionaba con un mayor beneficio con esta quimioterapia.

RECOMENDACIÓN

El estado de HER-2 debe determinarse en todos aquellos pacientes con un adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica avanzado que se consideren candidatos a ser tratados en primera línea con trastuzumab combinado con cisplatino y fluoropirimidina (capecitabina o 5FU). Para esta determinación de HER-2, se comenzaría realizando la IHQ:

- **Si IHQ – o IHQ 1+:** no sería necesario hacer FISH y el paciente no sería candidato a tratamiento con trastuzumab.
- **Si IHQ 3+:** tampoco sería necesario hacer FISH y el paciente sí sería candidato a tratamiento con trastuzumab.
- **Si IHQ 2+,** es en el único caso en que sí debería hacerse FISH: – Si FISH +: sí sería candidato a recibir trastuzumab. – Si FISH –: no sería candidato a este tratamiento.

El estado de HER-2 puede determinarse tanto en el tumor primario como en las metástasis (9).

BIOMARCADORES RECOMENDABLES

La FDA clasifica los biomarcadores en tres tipos según su grado de evidencia (http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm): rutinarios, recomendables y con evidencia insuficiente (22). Dentro de los recomendables, se considerarían aquellos biomarcadores que aunque podría considerarse justificado su uso en la clínica diaria por tener un grado intermedio de evidencia, sin embargo, no pueden considerarse como “rutinarios” por no estar adecuadamente estandarizados o demostrada su utilidad. Para que alguno de estos biomarcadores recomendables se pudiesen considerar como “rutinarios” y, por tanto, debieran pasar al uso clínico diario, sería preciso antes estandarizarlos y realizar estudios prospectivos con un tamaño muestral adecuado y bien diseñados que los validasen.

A día de hoy, dentro de este apartado de recomendables y de acuerdo con el criterio de la FDA, podríamos considerar dos biomarcadores predictivos de toxicidad, uno de toxicidad de las fluoropirimidinas, la DPD, y el otro de toxicidad del CPT-11, la UGT1A1.

DPD (dihidropirimidín deshidrogenasa)

Es la principal enzima en el catabolismo del 5FU, convirtiéndolo en un metabolito inactivo, el dihidrofluorouracilo (DHFU).

Métodos de determinación

- ELISA.
- IHQ.
- Nivel de expresión (ARNm) por PCR.
- Polimorfismos/mutaciones.
- Test de inhalación de uracilo.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Está bastante establecido su valor como predictor de toxicidad con las fluoropirimidinas y esta faceta es lo que hace que su utilización se considere como recomendable.

Existe una variabilidad interindividual importante (8-21 veces) en el nivel de actividad de la DPD, correlacionándose niveles más bajos con una mayor toxicidad con las fluoropirimidinas (23). Entre un 4-7% de la población padece un síndrome de deficiencia de DPD que sólo se manifiesta cuando estos pacientes son tratados con fluoropirimidinas, momento en el que desarrollan una importante toxicidad (gastrointestinal, hematológica y neurológica) que puede ser incluso letal (24). En parte de estos pacientes el déficit de DPD se debería a ciertas mutaciones/polimorfismos (sobre todo la mutación IVS14+ 1G > A, DPyD*2^a, que se da en torno al 2% de la población [25]), y también se ha sugerido en otros pacientes un papel de la hipermetilación en los promotores de DPD (26).

En los últimos años se están desarrollando distintas técnicas que tratan de identificar estos pacientes con defecto de actividad de la DPD, siendo una de las más interesantes el test de inhalación de uracilo (27). Sin embargo, dicho test debe ser adecuadamente estandarizado y validado antes de poder considerar su uso como rutinario.

En cuanto al valor predictivo de eficacia, el nivel de actividad de DPD en el paciente y su nivel de expresión en el tumor (ARNm y proteína), así como ciertos polimorfismos, también han mostrado en numerosos estudios poseer un valor predictivo de eficacia de las fluoropirimidinas (mayor expresión de DPD implica menor eficacia), si bien en este aspecto la utilidad de DPD como biomarcador no está clara (28). También se ha sugerido que una mayor expresión intratumoral de DPD podría ser un factor menos adverso para las fluoropirimidinas que incorporan un inhibidor de DPD (como el UFT o el S1) que para aquellas otras que no lo incorporan (el 5FU, la capecitabina o el ptegafur), si bien la implicación real desde el punto de vista clínico de esto tampoco está clara.

RECOMENDACIÓN

Sería recomendable una mayor estandarización y validación de métodos como el test de inhalación de uracilo para excluir a los pacientes con déficits severos de DPD del tratamiento con fluoropirimidinas; pero, mientras esto no sea así, no se puede considerar su utilización como rutinaria.

En cuanto a DPD como biomarcador predictivo de eficacia, no se considera aconsejable su uso fuera de los ensayos clínicos.

UGT1A1 (UDP-glucuronosiltransferasa 1 A1)

UGT1A1 es una enzima que juega un papel importante en el metabolismo del CPT-11, pues glucuroniza (inactivándolo) a su metabolito activo, el SN-38.

Métodos de determinación

- Polimorfismos.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

La actividad de UGT1A1 varía hasta 17 veces entre individuos, y entre los principales responsables de esta variabilidad (aunque también existen otros factores) están los polimorfismos en la región TATA del promotor de UGT1A1 (UGT1A1*28). El número más habitual de repeticiones de TA es de 6, siendo la mayor parte de los individuos homocigotos 6/6. Cuando hay 7 repeticiones en uno de los alelos (heterocigotos 7/6), pero sobre todo cuando esto sucede en los dos alelos (homocigotos 7/7), se reduce la expresión del gen y, por

tanto, se glucuroniza menos el SN-38, acumulándose y produciéndose una mayor exposición al mismo con el consiguiente aumento en la toxicidad (29). La identificación de estos homocigotos 7/7 es importante en el caso de que contemplemos la utilización de CPT-11, pues en estos pacientes deben usarse dosis menores para evitar toxicidades excesivas. La frecuencia de los homocigotos 7/7 es variable según la zona geográfica (5-15% de la población caucásica, 12-27% de los africanos, 19-24% de los indios, 1- 2% de los asiáticos) (30).

RECOMENDACIÓN

*Sería recomendable determinar los polimorfismos en UGT1A1*28 en aquellos pacientes que van a ser tratados con CPT-11 y utilizar dosis reducidas en aquellos que fuesen homocigotos 7/7. Sin embargo, existe debate sobre su utilidad real, pues la determinación de este polimorfismo no excluye la posibilidad de que, finalmente, se acabe produciendo una toxicidad importante con CPT-11 dado que también existen otros factores. Es por ello que su uso no está extendido en todos los ámbitos y no puede considerarse como un biomarcador que deba realizarse de forma rutinaria (sería sólo recomendable) en todo paciente que vaya a ser tratado con CPT-11.*

BIOMARCADORES CON EVIDENCIA INSUFICIENTE

Todos los biomarcadores de los que se va a hablar a partir de este momento no son ni rutinarios ni tan siquiera se podrían catalogar, a día de hoy, como recomendables. Esto se debe a que los métodos para su determinación no están bien estandarizados y a que la evidencia de su posible utilidad es débil, pues se basa en pequeños estudios retrospectivos, existiendo además, a menudo, discordancia entre diferentes estudios.

Para que alguno de estos biomarcadores pudiesen considerarse como recomendables o incluso como rutinarios y, por tanto, debieran pasar al uso clínico diario, se deberían estandarizar sus métodos de determinación y realizar estudios prospectivos adecuados que los validasen.

Clasificación molecular (MSI, EBV, GS, CIN)

Recientemente, y en el marco del proyecto TCGA (The Cancer Genome Atlas) se ha propuesto una nueva clasificación molecular para el cáncer gástrico (31). En este estudio, en una muestra de 295 cánceres gástricos se realizó un análisis que incluyó estudio de mutaciones, amplificaciones, metilación, microRNAs, mRNAs y estudios proteómicos. Conocemos cada vez más la biología del cáncer gástrico y según este estudio existen cuatro subtipos de cáncer gástrico: el asociado a EBV (8% de los pts), el asociado a MSI (22%) el asociado a inestabilidad cromosómica (CIN) (20%) y el genómicamente estable (GS)(50%). Estos tipos moleculares se asocian a características clínicas, patológicas y moleculares bien diferenciadas por lo que identifican enfermedades distintas que en el futuro deberán estudiarse por separado. Sin embargo a día de hoy no se pueden aún determinar de forma rutinaria y no existen trabajos aún que establezcan de forma clara su posible papel pronóstico o predictivo, por lo que aún no tienen un papel en la clínica diaria y son sólo importantes en un contexto de investigación

PD-L1

La inmunoterapia con moduladores de la respuesta inmunitaria están significando un importante avance en el tratamiento de distintos tumores (melanoma, no microcítico de pulmón...). En cáncer gástrico se han publicado recientemente resultados aún muy preliminares pero muy prometedores con un monoclonal anti PD-1 (pembrolizumab) (32), que en un estudio fase I incluyó 39 pacientes con cáncer gástrico avanzado

refractario que hiperexpresaban PD-L1. El 22% de los pacientes respondió (revisión central) y en el 36% se controló la enfermedad, siendo estas respuestas muy duraderas. En este estudio se incluyeron sólo los pacientes que hiperexpresaban PD-L1 por IHQ, que fueron el 40% de los tumores testados. Sin embargo, a raíz de los datos obtenidos en otros estudios con pembrolizumab y otros inhibidores de PD-1 o de PD-L1 en otros tumores, no está claro que la expresión de PD-L1 sea un biomarcador adecuado para seleccionar a los pacientes para estos tratamientos. Otros posibles biomarcadores que identificarían pacientes que posiblemente se pudiesen beneficiar del tratamiento con inmunomoduladores podrían ser la expresión de EBV o la MSI.

Actualmente están en marcha estudios fase III con pembrolizumab en cáncer gástrico en primera línea (se incluyen sólo pacientes PD-L1 +) y en segunda línea (se incluyen todos los pacientes y se analiza el valor predictivo de PD-L1)

HGF / c-Met

La vía de señalización HGF (hepatocyte growth factor; el ligando) / c-Met (también denominado MET y HGFR -hepatocyte growth factor receptor-; en un receptor de membrana con actividad tirosinasa) es importante en la progresión tumoral, y sobreexpresión o alteraciones en esta vía son frecuentes en cáncer gástrico. Existe sobreexpresión de c-Met por IHQ en el 27-71% de los casos, amplificación de c-Met en el 15-20 % y mutaciones en c-Met en el 3-4% de los casos.

Métodos de determinación

- IHQ.
- Amplificación de c-Met
- Polimorfismos/mutaciones.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

La sobreexpresión de c-Met se ha asociado con un peor pronóstico en cáncer gástrico ⁽³³⁾. No obstante, no se recomienda su uso rutinario como factor pronóstico

Hay estudios preclínicos que sugieren eficacia de los inhibidores de c-Met en modelos de cáncer gástrico así como una interrelación con la vía de HER-2.

Se han realizado estudios fase III con Rilotumumab (monoclonal anti-HGF) y Onartuzumab (monoclonal anti c-Met) y hay datos prometedores con AMG-337 (TKI)

- RILOTUMUMAB (AMG 102). : Se trata de un monoclonal anti HGF. El Fase III RILOMET que pretendía establecer el papel del rilotumumab en primera línea ha sido negativo (34).
- ONARTUZUMAB: es un monoclonal IgG1 anti c-Met. Se han comunicado recientemente los resultados negativos de un fase II randomizado que exploró en 123 pts en primera línea el añadirle onartuzumab a FOLFOX (35). También han sido negativos los resultados del fase III METGASTRIC (36), que ha randomizado 800 pts c-Met + (IHQ 1, 2, 3+) en primera línea a FOLFOX-onartuzumab vs FOLFOX-placebo, y cuyo objetivo principal era la supervivencia (en todos los pts c-Met + y en los IHQ 2-3+).
- AMG-337: es un TKI anti c-Met. Existen datos muy preliminares de un Fase I que sugieren una interesante actividad en adenocarcinoma esófago-gástrico avanzado con c-Met amplificado (37).

Debido a la negatividad de los estudios fase III con monoclonales anti HGF/c-Met, a día de hoy c-Met no tiene valor como biomarcador. No obstante estamos a la espera de disponer de resultados de estudios más avanzados con TKI anti c-Met

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso como biomarcador pronóstico

No se recomienda su uso como biomarcador predictivo a la espera de los ensayos clínicos actualmente en marcha con TKI de c-Met.

TS (timidilato sintasa)

Es la principal diana del 5FU y cataliza la conversión de dUMP a dTMP, lo cual es un proceso clave en la síntesis de los nucleótidos.

Métodos de determinación

- Nivel de expresión (ARNm) por PCR.
- IHQ.
- Polimorfismos.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Varios estudios retrospectivos han encontrado que los niveles altos de expresión de TS, determinados bien sea a nivel de ARNm (38) o por IHQ (39), tienen un valor predictivo negativo de eficacia del tratamiento con fluoropirimidinas. Sin embargo, otros estudios no confirman estos hallazgos (40). También existen estudios que sugieren que distintos polimorfismos pueden influir sobre la eficacia de las fluoropirimidinas en estos pacientes:

- Polimorfismos VNTR (*variable number of tandem repeats*) en la región 5 UTR (41).
- Polimorfismos en 6 bp de la región 3 UTR (42).

TP (timidín fosforilasa)

Cataliza la conversión de 5FU en FdUMP, el cual inhibe la TS (la diana del 5FU). También interviene en la conversión a nivel intratumoral de la capecitabina en 5FU.

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico.

Métodos de determinación

- Nivel de expresión (ARNm) por PCR.
- IHQ.
- ELISA.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Varios estudios retrospectivos han encontrado que los niveles altos de expresión de TP, determinados bien

sea a nivel de ARNm, por IHQ o por ELISA, tienen un valor predictivo positivo de eficacia del tratamiento con fluoropirimidinas. Sin embargo, otros estudios no confirman estos hallazgos y sugieren que es la relación entre la expresión de TP y la de TS lo que tiene valor predictivo (43).

También existen estudios que sugieren que una mayor expresión de TP se correlaciona con mayor angiogénesis y progresión tumoral (44).

Además la TP juega un papel fundamental en la conversión a nivel del tumor de la capecitabina en 5FU, por lo que dicha generación de 5FU (y por tanto la eficacia) se relacionaría directamente con el nivel de expresión intratumoral de TP. En este sentido, un estudio retrospectivo sugiere que la expresión de TP por IHQ tiene un importante valor predictor de respuesta a la capecitabina en pacientes con cáncer gástrico avanzado (45). La dependencia de la actividad de TP sería en teoría menor con otras fluoropirimidinas distintas de la capecitabina que no precisan de la TP para generar sus metabolitos activos. Sin embargo, estos hallazgos deberían ser adecuadamente validados antes de que la expresión de TP pudiese ser aceptada como un biomarcador que pudiese ayudar a escoger entre capecitabina u otras fluoropirimidinas para tratar a los pacientes.

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico.

OPRT (orotato fosforibosiltransferasa)

Cataliza la conversión de 5FU en FUMP, vía que termina siendo importante en la síntesis del ARN (otro de los mecanismos de acción del 5FU).

Métodos de determinación

- Nivel de expresión (ARNm) por PCR.
- ELISA.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Algunos estudios retrospectivos sugieren que niveles altos de expresión de OPTR, determinados bien sea a nivel de ARNm o por ELISA, tienen un valor predictivo positivo de eficacia del tratamiento con fluoropirimidinas (46).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico.

MTHFR (metilendetrahidrofolato reductasa)

Interviene en el metabolismo del tetrahidrofolato que es necesario para que el 5FU actúe sobre su diana, la TS.

Métodos de determinación

- Nivel de expresión (ARNm) por PCR.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Algunos estudios retrospectivos sugieren que niveles altos de expresión (ARNm) de MTHFR tienen un valor pronóstico favorable, así como un valor predictivo positivo de eficacia del tratamiento con fluoropirimidinas en pacientes con adenocarcinomas del esófago distal o la unión esofagogástrica (47).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico.

Biomarcadores que intervienen en la reparación de los daños en el ADN producidos por los platinos (ERCC1, XRCC1, ERCC2, XRCC3, GADD45A) o que evitan que se produzcan dichos daños (GST)

El efecto antitumoral de los platinos (incluidos el cisplatino y el oxaliplatino) viene mediado por daños en el ADN que inducen a la apoptosis de la célula tumoral.

Varias enzimas, que intervienen en la reparación de estos daños en el ADN, parecen jugar un papel importante en la resistencia a los platinos:

- ERCC1 (*excision repair cross complementing 1*).
- XRCC1 (*X-ray cross complementing group 1*).
- ERCC2 (también conocido como XPD –*xeroderma pigmentosum group D-*).
- XRCC3 (*X-ray cross complementing group 3*).
- GADD45A. Interviene también en el control del ciclo celular.

También parecen jugar un papel en la resistencia a los platinos las GST (glutatión S-transferasas), que es una familia de isoenzimas entre las que destacan GSTP1, GSTT1 y GSTM1. Estas enzimas neutralizan el platino a nivel del citoplasma, evitando su interacción con el ADN.

Métodos de determinación

- Nivel de expresión ARNm (PCR).
- Nivel de expresión de proteína (ELISA o IHQ).
- Polimorfismos.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

En diversos estudios retrospectivos se ha sugerido que una mayor expresión de estos genes o un mayor nivel de su proteína se asocia con una menor eficacia del tratamiento con platinos (48). El más estudiado en el cáncer gástrico ha sido el ERCC1, existiendo estudios que sugieren que su mayor expresión, tanto a nivel del ARNm (49) como de la proteína (50), se correlaciona con una menor eficacia del tratamiento con platinos. También existen datos de que una mayor expresión de ERCC1 a nivel tumoral implica un pronóstico más adverso (51).

Además, existen estudios que sugieren la existencia de un valor predictivo de menor eficacia del platino en el cáncer gástrico en los pacientes con alta expresión (IHQ y/o PCR) de GADD45A (52) y de GST (53).

Por otro lado, también se está investigando activamente el posible valor predictivo de distintos polimorfismos que modulan la función de estas enzimas, sobre todo de ERCC1 (54) y de las GST40 (55).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico.

VEGF (*vascular endothelial growth factor, factor de crecimiento endotelial vascular*)

VEGF juega un importante papel en la angiogénesis tumoral.

Métodos de determinación

- IHQ.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Se ha encontrado, en varios trabajos, que niveles altos de VEGF en el tumor (IHQ) se asocian con un peor pronóstico en pacientes con cáncer gástrico (56). En cuanto al valor predictivo de eficacia de distintos esquemas de quimioterapia, los resultados son discordantes, existiendo estudios que sugieren que niveles de VEGF altos (IHQ) predicen una peor respuesta (57), pero en otros estudios no se ve un valor predictivo (58).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del ensayo clínico.

Topoisomerasa II- α

Es la diana de las antraciclinas y del etopósido.

Métodos de determinación

- Nivel de expresión de ARNm (PCR).

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Su gen está adyacente al de HER-2 y algunos estudios sugieren que la sobreexpresión de HER-2 frecuentemente (en el 60% de los casos) se asocia a la sobreexpresión de la topoisomerasa II- α , lo cual podría significar una potencial mayor utilidad de fármacos frente a la topoisomerasa II- α (antraciclinas o etopósido) en pacientes con sobreexpresión de HER-2 (59). Este hallazgo genera interesantes hipótesis, pero de momento no tiene relevancia clínica práctica.

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del ensayo clínico.

Biomarcadores que intervienen en la apoptosis (p53, survivina, Bcl-2, Bcl-X, Bak, Bax)

Hoy día se considera que la quimioterapia y la radioterapia destruyen las células tumorales principalmente a través de la apoptosis (y concretamente de su vía intrínseca que es mediada por las mitocondrias). En

este proceso p53 juega un papel fundamental y también es importante el equilibrio que se produce entre factores proapoptóticos (Bak, Bax, etc.) y antiapoptóticos (survivina, Bcl-2, Bcl-X, etc.), pudiendo por ello todos estos factores modular de forma importante la eficacia de la quimio- y la radioterapia.

Métodos de determinación

- Mutaciones.
- Nivel de expresión de ARNm (PCR).
- IHQ.
- Polimorfismos.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

- **El p53:** está frecuentemente mutado en el cáncer. La determinación de alteraciones del gen p53 se puede realizar:
 - Por IHQ: las mutaciones más frecuentes del p53 generan una proteína menos activa y resistente a la degradación, por lo que se acumula y, en IHQ, se detecta como una sobreexpresión.
 - Determinación de mutaciones o deleciones del gen p53 mediante PCR o secuenciación.

El valor predictivo de la sobreexpresión de p53 por IHQ es controvertido en el cáncer gástrico. Algunos estudios sugieren que esta sobreexpresión de p53 predice la resistencia a la quimioterapia (60), y otros todo lo contrario (61). Se ha sugerido que esta discrepancia puede deberse a que la IHQ no puede distinguir si se trata de una acumulación de una proteína p53 no activa, fruto de un gen mutado, o si se trata de una auténtica sobreexpresión de una proteína p53 activa (28).

En cuanto a los polimorfismos de p53, hay estudios que sugieren que el polimorfismo Arg72Pro puede tener un valor pronóstico y, posiblemente, predictivo en el cáncer gástrico (62).

- **Survivina:** es un inhibidor de la apoptosis que se sobreexpresa frecuentemente en el cáncer gástrico. Dicha sobreexpresión (IHQ, ARNm) en algunos estudios se ha asociado a una menor eficacia de la quimioterapia (63).
- **Bcl-2 y Bcl-X:** son ambos antiapoptóticos y su sobreexpresión (IHQ) se ha asociado a un peor pronóstico y a menor eficacia de la quimioterapia en el cáncer gástrico (64).
- **Bax:** es un proapoptótico. Su baja expresión (IHQ) se ha asociado a un peor pronóstico y a una peor respuesta a la quimioterapia (65).
- **Bak:** también es un proapoptótico. En este caso, en cambio, su sobreexpresión (IHQ) se ha asociado a un peor pronóstico y a una peor respuesta a la quimioterapia (64).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda el uso rutinario de ninguno de ellos fuera del ensayo clínico.

COX-2 (ciclooxygenasa-2)

Participa en la biosíntesis de las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico.

Métodos de determinación

- IHQ.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Frecuentemente se sobreexpresa en el cáncer gástrico, sobre todo en el tipo difuso, siendo su sobreexpresión más frecuente a medida que progresa la enfermedad. Su sobreexpresión (IHQ) se ha correlacionado con una peor respuesta al tratamiento (66).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del ensayo clínico.

Hipermetilación de promotores génicos: CIMP (CpG island methylator phenotype)

La metilación de los promotores génicos (que a menudo se produce en las islas CpG) es un proceso epigenético cuya función es silenciar la expresión de los genes.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

La metilación de las islas CpG de los promotores génicos a menudo está disregulada en el cáncer gástrico, dándose un exceso de metilación de múltiples promotores (tumores con CIMP), lo cual traduce una inestabilidad epigenética. Hay estudios que sugieren que el CIMP se asocia a un peor pronóstico y una peor respuesta a la quimioterapia (67).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del ensayo clínico.

MSI (inestabilidad de microsatélites)

Se encuentra una alta MSI hasta en el 33% de los cánceres gástricos esporádicos. Muchos estudios sugieren que esta MSI no se debe a mutaciones en los genes *mismatch repair* (MLH1 o MSH2), sino a hipermetilación de sus promotores y especialmente del de MLH1 (68).

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

En los pacientes con cáncer gástrico y alta MSI, los tumores suelen a menudo localizarse en el antro y suelen ser de tipo intestinal, ser seropositivos para *Helicobacter pylori* y tener menos afectación ganglionar (69). Hay estudios que sugieren que los tumores con alta MSI son más sensibles al cisplatino (70).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su determinación rutinaria fuera de un estudio.

Proteína MRP-1 (multi-drug resistance related protein-1 and multidrug resistance related gene-1)

Es una proteína transportadora que interviene en la expulsión de la célula de diferentes agentes quimioterápicos, incluido el cisplatino.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Pese a que, en teoría, el aumento de la expresión de MRP-1 debería correlacionarse con una menor sensibilidad al cisplatino, en un estudio realizado en adenocarcinomas del esófago distal y del cardias se observó lo contrario: una mayor sensibilidad a cisplatino y una mayor supervivencia en los tumores con sobreexpresión (ARNm) de MRP-1 (47).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su determinación rutinaria fuera de un estudio.

Caldesmón

Es un factor regulador que interviene en la estabilización y el ensamblaje de los microfilamentos, pudiendo jugar un papel en el mecanismo de acción del cisplatino.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

La sobreexpresión del gen del caldesmón (ARNm) se ha correlacionado con una mayor sensibilidad a la quimioterapia en los adenocarcinomas esofagogástricos (71)

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su determinación rutinaria fuera de un estudio.

NF-kB (nuclear factor kappa B)

NF-kB es un factor de transcripción inducible que controla varios genes que intervienen, promoviendo, en la respuesta inmunoinflamatoria, en la progresión del ciclo celular, en la inhibición de la apoptosis y en la adhesión celular.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

La positividad nuclear de NF-kB (proteína activada) se correlacionó en un estudio con el cáncer esofagogástrico con peor respuesta al tratamiento y peor pronóstico (72).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su determinación rutinaria fuera de un estudio.

III beta-tubulina

Interviene en la formación de los microtúbulos y su sobreexpresión se ha relacionado con la resistencia a los taxanos.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

En un estudio realizado sobre pacientes con cáncer gástrico, que recibían quimioterapia basada en docetaxel, se vio una respuesta significativamente menor en los pacientes que sobreexpresaban (IHC) III beta-tubulina (73).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su determinación rutinaria fuera de un estudio.

MMP (matrix metalloproteinases, metaloproteasas de matriz)

Son una familia de proteasas dependientes del zinc que intervienen en la degradación de la matriz extracelular, facilitando la invasión tumoral.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

La sobreexpresión de diversas MMP como MMP-2, MMP-7 y MMP-997 se ha correlacionado con enfermedad avanzada y mal pronóstico en el cáncer gástrico avanzado (74).

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su determinación rutinaria fuera de un estudio.

Perfiles de expresión génica

Los biomarcadores descritos hasta ahora son determinaciones de sólo un punto en la compleja maraña de alteraciones que normalmente acumula un tumor. Parece más interesante considerar no sólo uno sino muchos puntos para, así, lograr una más detallada caracterización del tumor, con vistas a establecer mejor un pronóstico y una predicción de eficacia de un determinado tratamiento.

Los análisis de expresión génica analizan, mediante la tecnología de *microarray*, de forma simultánea el nivel de expresión de un número variable de genes. En función del perfil de expresión de éstos, es posible definir “firmas genéticas” con un significado pronóstico y predictivo.

Métodos de determinación

Se pueden utilizar:

- Bien plataformas de expresión génica, para lo que se requiere tejido fresco congelado, y suelen analizar un número más alto de genes (por ejemplo el Mammaprint®, que analiza 70 genes).
- O bien test que valoran mediante RT-PCR la expresión de un número habitualmente menor de genes en el ARN obtenido del tejido tumoral en parafina (por ejemplo el Oncotype®, que analiza 21 genes).

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Los perfiles de expresión génica se han desarrollado de forma muy importante en muy diversos tumores, destacando el cáncer de mama y el de colon. En el cáncer gástrico, en cambio, sólo existen algunos pequeños estudios retrospectivos que exploran esta cuestión (75), pero de momento no se dispone de estudios adecuadamente realizados que hayan validado ninguno de estos perfiles en el cáncer gástrico.

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su determinación rutinaria fuera de un estudio.

Proteómica

Lo que se analiza aquí es el nivel de expresión de múltiples proteínas, bien sea en el tumor o en otras muestras, como el suero.

Métodos de determinación

- Análisis múltiple de ELISA.
- IHQ.
- Análisis de espectroscopia de masas.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Aunque existen algunos trabajos de proteómica en el cáncer gástrico (76), los datos en este campo son aún muy escasos y preliminares.

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del ensayo clínico.

CD-133

CD-133 ha sido utilizado como un posible marcador de células madre tumorales en tumores epiteliales.

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

En trabajos recientemente publicados (77, 78) se analizó la expresión de CD-133 (inmunohistoquímica) en los tumores de pacientes sometidos a gastrectomía curativa y se observó que dicha expresión (57% de los pacientes) se correlacionó con estadios patológicos más avanzados y además tuvo un valor pronóstico adverso para supervivencia.

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico.

CTC (células tumorales circulantes)

Distintos trabajos recientemente comunicados han analizado el valor pronóstico de la detección de CTC en sangre periférica en pacientes con cáncer gástrico. Se utilizan distintas técnicas y se estudian distintos contextos clínicos (enfermedad resecable y enfermedad avanzada).

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

En el artículo de Matsusaka y cols. (79) se cuantifica el número de células tumorales circulantes utilizando un método inmunomagnético en 52 pacientes con enfermedad metastásica que inician tratamiento con quimioterapia de primera línea. La determinación se realizó antes, a las 2 y a las 4 semanas de iniciar la quimioterapia. Se vio que los pacientes con 3 o menos CTC tenían una SLP y SV significativamente superior que los que tenían 4 o más CTC. En los otros trabajos se ha estimado la presencia de células tumorales circulantes a través de la determinación por Rt-PCR de distintos RNA asociados a las mismas:

- En el artículo de Cui y cols. (80) se estudió la presencia de CTC de forma indirecta a través de la cuantificación de los niveles séricos de piR-651 y piR-823 (piwi-interacting RNA) en 93 pacientes con cáncer gástrico y en 32 controles sanos. Los niveles fueron significativamente superiores en los pacientes con cáncer gástrico y dentro de estos fueron mayores en los pacientes con afectación ganglionar y en aquellos con enfermedad metastásica.

- En el artículo de Cao y cols. (81), se estudió la presencia de CTC de forma indirecta a través de la determinación por RT-PCR ELISA de la presencia en suero de mRNA-survivina. Se incluyeron 98 pacientes con cáncer gástrico resecaado y 45 de ellos (45,9%) fueron mRNA-survivina +. Esta positividad fue más frecuente a mayor pT y pN, y mostró un valor pronóstico adverso para SLP estadísticamente significativo.
- En el artículo de Saad y cols. (82), se estudió la presencia de CTC de forma indirecta a través de la determinación por RT-PCR de la presencia en suero de mRNA-citoqueratina 18. Se analizó además la expresión de E-caderina por IHQ en tumor. Se incluyeron 30 pacientes con cáncer gástrico resecaado y se observó una fuerte asociación entre la expresión de E-caderina en tumor y la presencia de mRNA-citoqueratina 18 en suero (p 0,001) y ambos se asociaron con peor supervivencia libre de recidiva. La positividad de mRNA-citoqueratina 18 en suero también se asoció a peor supervivencia.

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del contexto de un ensayo clínico.

MicroRNAs

Los microRNAs (miRNAs) son una familia de pequeños RNAs de 8-25 nucleótidos que regulan negativamente a nivel post-transcripcional la expresión de genes cruciales en procesos celulares como la apoptosis, la diferenciación y la proliferación. Se han observado cambios en el perfil de expresión de miRNAs en muchos tumores, incluido el cáncer gástrico, jugando un importante papel en su patogenia y siendo interesante su potencial como biomarcadores y dianas terapéuticas

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

Aunque existen numerosos estudios de miRNAs en cáncer gástrico así como excelentes revisiones (83) su utilidad en cáncer gástrico aún no está establecida.

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del ensayo clínico.

SPARC

Utilidad clínica: valor pronóstico y valor predictivo

SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) es una proteína que juega un papel importante en el estroma tumoral modulando las interacciones entre este estroma y las células tumorales y promoviendo la progresión y metastatización del tumor. En numerosos tumores se ha correlacionado la sobreexpresión de SPARC en el estroma tumoral con un peor pronóstico. Además como diana del nab-paclitaxel podría ser un biomarcador que identificase potenciales candidatos para explorar este tratamiento. Existen estudios (84) que han observado sobreexpresión de SPARC en un significativo porcentaje de pacientes con cáncer gástrico, teniendo esta sobreexpresión valor pronóstico adverso y sugiriendo estos datos que podría ser interesante estudiar el papel del nab-paclitaxel en este contexto

RECOMENDACIÓN

No se recomienda su uso fuera del ensayo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
2. Hamilton JP, Meltzer SJ. A review of the genomics of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Apr; 4 (4): 416-25.
3. Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, *et al.* Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). *ASCO* 2004 (abstr 6).
4. Ajani JA, Rodríguez W, Bodoky G, *et al.* Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 (CS) with cisplatin/5-FU (CF) as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (FLAGS): secondary and subset analyses. *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009, suppl.; abstract 4511.
5. Bang y, Chung H, Xu J, *et al.* Pathological features of advanced gastric cancer (GC): relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. *J Clin Oncol* 27: 15s, 2009, suppl.; abstract 4556.
6. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, Ochiai A, Rüschoff J, Henkel T. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008 Jun; 52 (7): 797-805. *Epub* 2008 Apr.
7. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-45.
8. López-Ríos F, Concha á, Corominas JM, García-Caballero T, García-García E, Iglesias M, López JA, Ramón y Cajal S, Rojo F, Palacios J, Vera-Sempere F, Aranda E, Colomer R, García-Alfonso P, Garrido P, Rivera F, Gómez- Martín C. Consenso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre la determinación de HER2 en el carcinoma gástrico. *Rev Esp Patol* 2011; 44: 32-48.
9. Bozzetti C, Negri FV, Lagrasta CA, Crafa P, Bassano C, Tamagnini I, Gardini G, Nizzoli R, Leonardi F, Gasparro D, Camisa R, Capelli S, Silini EM, Ardizzoni A. Comparison of HER2 status in primary and paired metastatic sites of gastric carcinoma. *Br J Cancer* 2011 Apr 26; 104 (9): 1372-6.
10. Cho EY, Park K, Do I, Cho J, *et al.* Heterogeneity of ERBB2 in gastric carcinomas: a study of tissue microarray and matched primary and metastatic carcinomas. *Mod Pathol.* 2013 May;26(5):677-84.
11. Grávalos C, Jimeno A. HER2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Ann Oncol* 2008; 9: 1523-9.
12. Gravalos C, Márquez A, García-Carbonero R, *et al.* Correlation between Her2/neu overexpression/amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007 (abstr 89).
13. Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, Alés I, Queralt B, Márquez A, Jiménez U, Alonso V, García-Carbonero R, Sastre J, Colomer R, Cortés-Funes H, Jimeno A. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol* 2011 Mar; 13 (3): 179-84.
14. Bang yJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 Aug 28; 376 (9742): 687-97.

15. Rivera F, Carrato A, Grávalos C, Pericay C, Sastre J, Aranda E. Recommendations on current approach to gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2009 Aug; 11 (8): 518-25.
16. Holden J, Garrett Z, Stevens A. NICE guidance on trastuzumab for the treatment of HER2-positive metastatic gastric cancer. *Lancet Oncol* 2011 Jan; 12 (1): 16-7.
17. Carlos Gomez-Martin, Jose Carlos Plaza, Roberto Pazo-Cid, et al. Level of HER2 Gene Amplification Predicts Response and Overall Survival in HER2-Positive Advanced Gastric Cancer Treated With Trastuzumab. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4445-52.
18. J. Randolph Hecht, Yung-Jue Bang, Shukui Qin, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CapeOx) in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma (AC): The TRIO-013/LOGiC Trial. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr LBA4001)
19. Markus Hermann Moehler, Arno Schad, Murielle E. Mauer, et al. Lapatinib combined with ECF/x as first-line metastatic gastric cancer (GC) according to HER2 and EGFR status: A randomized placebo controlled phase II (EORTC 40071). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 3; abstr 80)
20. ung-Jue Bang. A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study. *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr 11)
21. Roh JK, Paik S, Chung HC, et al. Overexpression of erbB-2 protein in gastric adenocarcinoma –a potential role in therapeutic response to adjuvant 5-FUdoxorubicin regimen. *Gan To Kagaku Ryoho* 1992; 19: 1207-19.
22. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, Epstein RS, Aubert RE, Deluca TM, Verbrugge RR, Burckart GJ, Lesko LJ. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy* 2008 Aug; 28 (8): 992-8.
23. Milano G, Etienne MC, Pierrefite V, Barberi-Heyob M, Deporte-Fety R, Renée N. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer* 1999; 79: 627-30.
24. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer* 2004 Sep; 4 (3): 181-9.
25. Saif MW, Ezzeldin H, Vance K, Sellers S, Diasio RB. DPyD*2A mutation: the most common mutation associated with DPD deficiency. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007 Sep; 60 (4): 503-7. Epub 2006 Dec 13.
26. Ezzeldin HH, Lee AM, Mattison LK, Diasio RB. Methylation of the DPyD promoter: an alternative mechanism for dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005 Dec 15; 11 (24 Pt 1): 8699-705.
27. Mattison LK, Fourie J, Hirao y, Koga T, Desmond RA, King JR, Shimizu T, Diasio RB. The uracil breath test in the assessment of dihydropyrimidine dehydrogenase activity: pharmacokinetic relationship between expired ¹³CO₂ and plasma [2-¹³C] dihydrouracil. *Clin Cancer Res* 2006 Jan 15; 12 (2): 549-55.
28. Scartozzi M, Bittoni A, Pistelli M, Galizia E, Berardi R, Giampieri R, Faloppi L, Cascinu S. Toward molecularly selected chemotherapy for advanced gastric cancer: state of the art and future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2009 Aug; 35 (5): 451-62. Epub 2009 May 20.
29. Côté JF, Kirzin S, Kramar A, Mosnier JF, Diebold MD, Soubeyran I, Thirouard AS, Selves J, Laurent-Puig P, ychou M. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. *Clin Cancer Res* 2007 Jun 1; 13 (11): 3269-75.

30. Nishiyama M, Eguchi H. Pharmacokinetics and pharmacogenomics in gastric cancer chemotherapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2009 May 20; 61 (5): 402-7.
31. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202-9.
32. K Muro, Y Bang, V Shankaran et al. A phase Ib study of Pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* (2014) 25 (5): 1-41.
33. Peng Z, Zhu Y, Wang Q, Gao J, Li Y, Li Y, Ge S, Shen L. Prognostic significance of MET amplification and expression in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e84502. doi: 10.1371/journal.pone.0084502. eCollection 2014.
34. David Cunningham, Niall C. Tebbutt, Irina Davidenko, André M. Murad, Salah-Eddin Al-Batran, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4000)
35. Manish A. Shah, Jae Yong Cho, Iain Tan Bee Huat, et al. Randomized phase II study of FOLFOX +/- MET inhibitor, onartuzumab (O), in advanced gastroesophageal adenocarcinoma (GEC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 3; abstr2)
36. Manish A. Shah, Yung-Jue Bang, Florian Lordick, Josep Taberner, Meng Chen, et al. METGastric: A phase III study of onartuzumab plus mFOLFOX6 in patients with metastatic HER2-negative (HER2-) and MET-positive (MET+) adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEC). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 4012)
37. Eunice Lee Kwak, Patricia LoRusso, Omid Hamid, et al. Clinical activity of AMG 337, an oral MET kinase inhibitor, in adult patients (pts) with MET-amplified gastroesophageal junction (GEJ), gastric (G), or esophageal (E) cancer. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl 3; abstr 1)
38. Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, et al. Thymidilate synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach: a predictor for primary tumour response and overall survival. *J Clin Oncol* 1996; 14: 176-82.
39. yeh KH, Shun CT, Chen CL, et al. High expression of thymidilate synthase is associated with drug resistance of gastric adenocarcinoma to high dose 5-fluorouracil-based systemic chemotherapy. *Cancer* 1998; 82: 1626-31.
40. Kwon HC, Roh MS, Oh Sy, et al. Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 504-9.
41. Kawakami K. Watanabe G: identification and functional analysis of single nucleotide polymorphism in the tandem repeat sequence of thymidylate synthase gene. *Cancer Res* 2003; 63: 6004-7.
42. Keam B, Im SA, Han SW, et al. Modified FOLFOX-6 chemotherapy in advanced gastric cancer: results of phase II study, comprehensive analysis of polymorphisms as a predictive, prognostic marker. *BMC Cancer* 2008; 8: 148.
43. Nishina T, Hyodo I, Miyaike J, et al. The ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase in tumour tissues of patients with metastatic gastric cancer is predictive of the clinical response to 50-deoxy- 5-fluorouridine. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1566-71.
44. Miyadera K, Sumizawa T, Haraguchi M, et al. Role of thymidine phosphorylase activity in the angiogenic effect of platelet derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase. *Cancer Res* 1995; 55: 1687-90.

45. Koizumi W, Okayasu I, Hyodo I, *et al.* Prediction of the effect of capecitabine in gastric cancer by immunohistochemical staining of thymidine phosphorylase and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 819-24.
46. Ichikawa W, Takahashi T, Suto K, *et al.* Simple combinations of 5-FU pathway genes predict the outcome of metastatic gastric cancer patients treated by S-1. *Int J Cancer* 2006; 119: 1927-33.
47. Langer R, Specht K, Becker K, *et al.* Association of pretherapeutic expression of chemotherapy-related genes with response to neoadjuvant chemotherapy in Barrett carcinoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 7462-9.
48. Fareed KR, Kaye P, Soomro IN, Ilyas M, Martin S, Parsons SL, Madhusudan S. Biomarkers of response to therapy in oesophago-gastric cancer. *Gut* 2009 Jan; 58 (1): 127-43.
49. Metzger R, Leichman CG, Danenberg KD, *et al.* ERCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predicting response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluorouracil chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 309-16.
50. Kwon HC, Roh MS, Oh Sy, *et al.* Prognostic value of expression of ERCC1, thymidylate synthase, and glutathione S-transferase P1 for 5-fluorouracil/oxaliplatin chemotherapy in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 504-9.
51. Joshi MB, Shirota y, Danenberg KD, *et al.* High gene expression of TS1, GSTP1, and ERCC1 are risk factors for survival in patients treated with trimodality therapy for esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2215-21.
52. Napieralski R, Ott K, Kremer M, *et al.* Combined GADD45 and thymidine phosphorylase expression levels predict response and survival of neoadjuvant-treated gastric cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3025-31.
53. Ruzzo A, Graziano F, Kawakami K, *et al.* Pharmacogenetic profiling and clinical outcome of patients with advanced gastric cancer treated with palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1883-91.
54. Gossage L, Madhusudan S. Cancer pharmacogenomics: role of DNA repair genetic polymorphisms in individualizing cancer therapy. *Mol Diagn Ther* 2007; 11 (6): 361-80.
55. Goekkurt E, Hoehn S, Wolschke C, *et al.* Polymorphisms of glutathione S-transferases(GST) and thymidylate synthase (TS) –novel predictors for response and survival in gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2006; 94: 281-6.
56. Boku N, Ohtsu A, Nagashima F, *et al.* Relationship between expression of vascular endothelial growth factor in tumor tissue from gastric cancers and chemotherapy effects: comparison between S-1 alone and the combination of S-1 plus CDDP. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 509-14.
57. Shimada H, Hoshino T, Okazumi S, *et al.* Expression of angiogenic factors predicts response to chemoradiotherapy and prognosis of oesophageal squamous cell carcinoma. *Br J Cancer* 2002; 86: 552-7.
58. Fukuda H, Takiguchi N, Koda K, *et al.* Thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase are related to histological effects of 5-fluorouracil and cisplatin neoadjuvant chemotherapy for primary gastric cancer patients. *Cancer Invest* 2006; 24: 235.
59. Tanner M, Hollme M, Junttila TT, *et al.* Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Annals of Oncology* 2005; 16: 273-8.
60. Cascinu S, Graziano F, Del Ferro E, *et al.* Expression of p53 protein and resistance to preoperative chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1917-22.

61. Bataille F, Rümmele P, Dietmaier W, *et al.* Alterations in p53 predict response to preoperative high dose chemotherapy in patients with gastric cancer. *J Clin Pathol Mol Pathol* 2003; 56: 286-92.
62. Huang ZH, Hua D, Li LH, *et al.* Prognostic role of p53 codon 72 polymorphism in gastric cancer patients treated with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 1129-34.
63. Nakamura M, Tsuji N, Asanuma K, *et al.* Survivin as a predictor of cis-diamminedichloroplatinum sensitivity in gastric cancer patients. *Cancer Sci* 2004; 95: 44-51.
64. Tahara M, Ochiai A, Fujimoto J, *et al.* Expression of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase, dihydropyrimidine dehydrogenase, E2F-1, Bak, Bcl-X, and Bcl-2, and clinical outcomes for gastric cancer patients treated with bolus 5-fluorouracil. *Oncol Rep* 2004; 11: 9-15.
65. Kang Sy, Han JH, Lee KJ, *et al.* Low expression of Bax predicts poor prognosis in patients with locally advanced esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 4146-53.
66. Xi H, Baldus SE, Warnecke-Eberz U, *et al.* High cyclooxygenase-2 expression following neoadjuvant radiochemotherapy is associated with minor histopathologic response and poor prognosis in esophageal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8341-7.
67. Napieralski R, Ott K, Kremer M, *et al.* Methylation of tumor-related genes in neoadjuvant-treated gastric cancer: relation to therapy response and clinicopathologic and molecular features. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5095-102.
68. Fleisher AS, Esteller M, Wang S, *et al.* Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. *Cancer Res* 1999; 59: 1090-5.
69. Wu MS, Lee CW, Shun CT, *et al.* Distinct clinicopathologic and genetic profiles in sporadic gastric cancer with different mutator phenotypes. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 27: 403-11.
70. Grundei T, Vogelsang H, Ott K, *et al.* Loss of heterozygosity and microsatellite instability as predictive markers for neoadjuvant treatment in gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4782-8.
71. Höfler H, Langer R, Ott K, Keller G. Prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in carcinomas of the upper gastrointestinal tract. *Recent Results Cancer Res* 2007; 176: 33-6.
72. Izzo JG, Malhotra U, Wu TT, *et al.* Association of activated transcription factor nuclear factor kappaB with chemoradiation resistance and poor outcome in esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Feb 10; 24 (5): 748-54.
73. Urano N, Fujiwara y, Doki y, *et al.* Clinical significance of class III β -tubulin expression and its predictive value for resistance to docetaxel-based chemotherapy in gastric cancer. *Int J Oncol* 2006; 28: 375-81.
74. Alakus H, Grass G, Hennecken JK, *et al.* Clinicopathological significance of MMP-2 and its specific inhibitor TIMP-2 in gastric cancer. *Histol Histopathol* 2008; 23 (8): 917-23.
75. Yamada y, Arao T, Gotoda T, *et al.* Identification of prognostic biomarkers in gastric cancer using endoscopic biopsy samples. *Cancer Sci* 2008 Nov; 99 (11): 2193-9.
76. Helgason HH, Engwegen Jy, Cats A, *et al.* Serum proteomic profiling of advanced gastric cancer and identification of proteomic changes following response to epirubicin, cisplatin and capecitabine chemotherapy as diagnostic and predictive biomarkers. *Journal of Clinical Oncology* 2007, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 4537.
77. Ishigami S, Ueno S, Arigami T, *et al.* Prognostic impact of CD133 expression in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 2010 Jun; 30 (6): 2453-7.

78. Po Zhao, yazhuo Li, and yali Lu. Aberrant expression of CD133 protein correlates with Ki-67 expression and is a prognostic marker in gastric adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2010; 10: 218.
79. Matsusaka S, Chìn K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima y, Terui y, Mizunuma N, Hatake K. Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Sci* 2010 Apr; 101 (4): 1067-71.
80. Cui L, Lou y, Zhang X, Zhou H, Deng H, Song H, yu X, Xiao B, Wang W, Guo J. Source Ningbo University School of Medicine, Ningbo 315211, China. Detection of circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using piRNAs as markers. *Clin Biochem* 2011 Jun 17. [Epub ahead of print].
81. Cao W, yang W, Li H, Lou G, Jiang J, Geng M, Xi W, Ren R, Qu Q, Jin X, Zhu y, Jin y. Using detection of survivin- expressing circulating tumor cells in peripheral blood to predict tumor recurrence following curative resection of gastric cancer. *J Surg Oncol* 2011 Feb; 103 (2): 110-5.
82. Saad AA, Awed NM, Abd Elkerim NN, El-Shennawy D, Alfons MA, Elserafy ME, Darwish yW, Barakat EM, Ezz- Elarab SS. Prognostic significance of E-cadherin expression and peripheral blood micrometastasis in gastric carcinoma patients. *Ann Surg Oncol* 2010 Nov; 17 (11): 3059-67. Epub 2010 Jun 19.
83. Wang JL, Hu Y, Kong X, et al. Candidate microRNA biomarkers in human gastric cancer: a systematic review and validation study. *PLoS One*. 2013 Sep 9;8(9):e73683. doi: 10.1371
84. Sato T, Oshima T, Yamamoto N, Yamada T, et al. Clinical significance of SPARC gene expression in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2013 Nov;108(6):364-8.