



BIOCYT Biología, Ciencia y Tecnología, 18: 1282-1294, 2025.

<http://revistas.unam.mx/index.php/biocyt>

<https://doi.org/10.22201/fesi.20072082e.2025.18.91669>

ISSN: 2007-2082


Artículo de Revisión



Publicada en la Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México

Herramientas precisas en el diagnóstico oportuno de tumores gastrointestinales

Precise tools for early gastrointestinal cancer diagnosis

Damián Sánchez Ramírez¹  <https://orcid.org/0000-0002-4246-3818>

Mónica Graciela Mendoza Rodríguez²  <https://orcid.org/0000-3056-9997>

Luis Ignacio Terrazas Valdés³  <https://orcid.org/0000-0003-4649-4117>

Unidad de Investigación en Biomedicina, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida de los Barrios, número 1, Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, México. C. P. 54090.

RESUMEN

El diagnóstico oportuno de los tumores gastrointestinales es crucial para mejorar la supervivencia de los pacientes. Tradicionalmente la histopatología ha sido la herramienta principal, sin embargo, la identificación de biomarcadores específicos, como aquellos derivados del microbioma intestinal, el microambiente tumoral y el análisis de biopsias líquidas, están revolucionando el campo de la detección temprana. Además, el uso de microarreglos de tejidos, y la inmunohistoquímica junto con la patología computacional combinada con el aprendizaje automático, está transformando el análisis de imágenes histopatológicas al identificar patrones sutiles en las imágenes que pueden mejorar la precisión diagnóstica y descubrir nuevos biomarcadores asociados incluso con el pronóstico y terapia blanco. La convergencia de la histopatología tradicional, la biología molecular, la inmunología y la inteligencia artificial está generando un panorama prometedor para el diagnóstico temprano y preciso de los tumores gastrointestinales.

Palabras clave: biomarcadores; diagnóstico oportuno; inmunohistoquímica; microambiente tumoral; microarreglo de tejidos; tumores gastrointestinales.

Manuscrito recibido el 27 de mayo de 2025, aceptado el 18 de agosto de 2025.

ABSTRACT

Early diagnosis of gastrointestinal tumors is crucial for improving patient survival. Traditionally, histopathology has been the gold standard for diagnosis. However, identifying specific biomarkers, such as those derived from the gut microbiome, tumor microenvironment, and liquid biopsy analysis, is now revolutionizing the field of early detection. Additionally, using tissue microarrays, immunohistochemistry, and computational pathology combined with machine learning is transforming the analysis of histopathological images. By identifying subtle patterns in images, these tools can improve diagnostic accuracy and discover new biomarkers associated with prognosis and targeted therapy. The convergence of traditional histopathology, molecular biology, immunology, and artificial intelligence is creating a promising landscape for the early and precise diagnosis of gastrointestinal tumors.

Key words: biomarkers; early diagnosis; gastrointestinal tumors; immunohistochemistry; tissue microarray; tumoral microenvironment.

INTRODUCCIÓN

Los tumores gastrointestinales comprenden una variedad de neoplasias que afectan diferentes órganos, dentro de los que se encuentran esófago, páncreas, estómago, hígado, colon, recto y la vesícula biliar (Murphy et al., 2018) (Fig. 1). Los tumores gastrointestinales son un importante problema de salud en nuestro país, datos reportados en el año 2024 muestran que este tipo de neoplasias se encuentran entre las principales causas de muerte por cáncer, con un número total de 30,564 muertes siendo el cáncer colorrectal (CCR) el tumor gastrointestinal más diagnosticado y que mayor número de muertes causa a nivel global (Siegel et al., 2024).

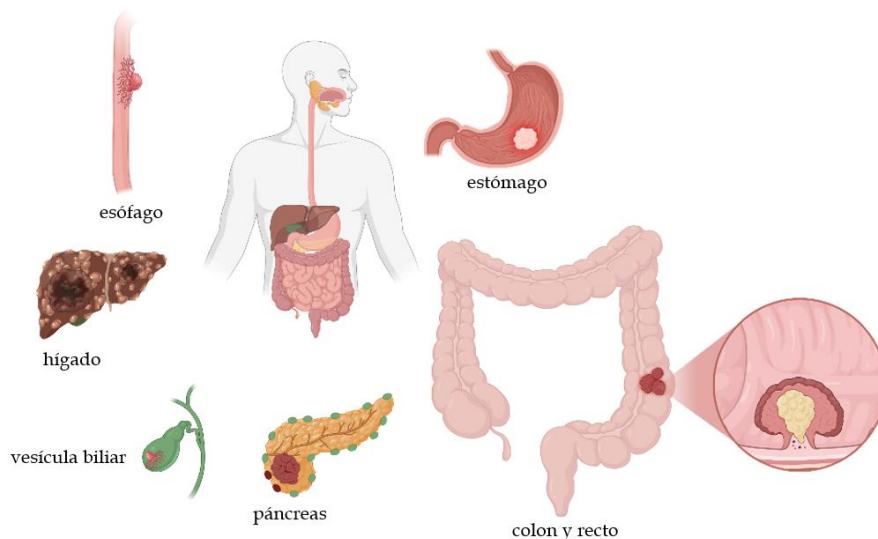


Fig. 1. Órganos en los que se agrupan los tumores gastrointestinales (imagen creada con BioRender)/ Fig. 1. Organs in which gastrointestinal tumors are grouped (image created with BioRender).

En México, el CRC es el tercer tipo de cáncer más frecuente con 16,082 casos registrados y más de 8,283 muertes, lo que representa cerca del 50 % (Figs. 2 y 3), ocupando así el primer lugar en mortalidad debido a cáncer en nuestro país (GCO, 2025.). El diagnóstico oportuno es fundamental en la lucha contra los tumores gastrointestinales. Existe una relación directa entre la detección oportuna y la supervivencia de los pacientes, dando posibilidad a los clínicos de un mejor manejo en los tratamientos. En la actualidad la mejor opción terapéutica continua siendo la cirugía cuando los tumores son diagnosticados en etapas tempranas, impactando directamente en la supervivencia (Schiffman et al., 2015).

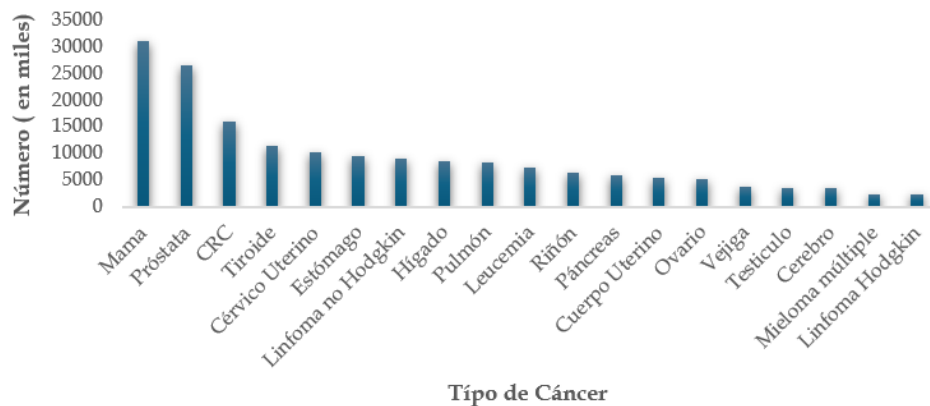


Fig. 2. Números absolutos para incidencia en cáncer en México año 2022 (GCO, 2025). El cáncer colorrectal (CRC) es el tercer tumor más frecuente después del de mama y próstata/ Fig. 2. Absolute numbers of cancer incidence in Mexico, year 2022 (GCO, 2025). After breast and prostate cancer, CRC is the third most common tumor.

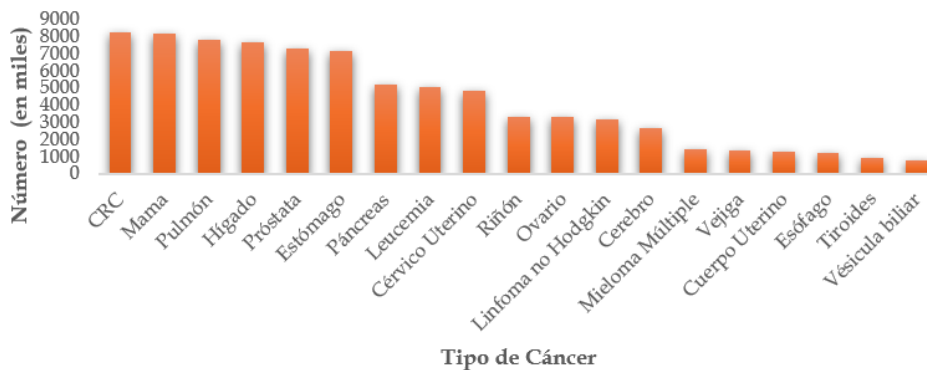


Fig.3. Números absolutos para mortalidad en cáncer en México año 2022 (GCO, 2025). El cáncer colorrectal (CRC) ocupa la primera posición en número de muertes, superando a los tumores de mama y pulmón/ Fig.3. Absolute numbers of cancer mortality in Mexico, year 2022 (GCO, 2025). Colorectal cancer (CRC) is the top cause of death among many, with breast and lung cancer being second and third.

La creciente incidencia de los cánceres gastrointestinales en los centros oncológicos, donde la mayoría de los pacientes atendidos se localizan en etapas avanzadas de la enfermedad han evidenciado la necesidad de transformar los enfoques diagnósticos actuales (Rubin et al., 2018). El diagnóstico de los tumores gastrointestinales implica un desafío para el área médica, debido a que en la mayoría de los pacientes con estas diversas neoplasias en etapas tempranas de la enfermedad tienden a ser asintomáticos o en su caso, a menudo los síntomas son inespecíficos. Desafortunadamente las manifestaciones clínicas más evidentes se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que complica el éxito de las terapias y manejo de los pacientes (Rubin et al., 2018).

Anteriormente el diagnóstico se basaba en la observación clínica y estudios de imagen básicos, con el tiempo se incorporaron técnicas de tomografía computarizada que mejoraron la detección y caracterización de la mayoría de las neoplasias. Aunque la evolución de las herramientas diagnósticas en oncología gastrointestinal ha sido notable, el cribado necesita de pruebas validadas, seguras y aceptables para un diagnóstico más preciso en etapas tempranas (Rubin et al., 2018).

En las últimas décadas los avances en el área de Biología Molecular han sido vertiginosos y poco a poco se han permeado hacia el área clínica en diagnóstico y tratamiento. Estos avances han permitido la

identificación de biomarcadores tumorales, dentro de los que se encuentran los biomarcadores séricos, cambios en la microbiota, componentes del microambiente tumoral y del sistema inmune (Leon-Cabrera et al., 2019). La identificación adecuada y estudio de estos biomarcadores son una potencial herramienta en el desarrollo de la medicina personalizada y en el diagnóstico oportuno.

Biomarcadores

Marcadores Séricos

A lo largo del tiempo se ha descrito un número limitado de biomarcadores para el diagnóstico de cáncer gastrointestinal, ejemplo de ello es la evaluación de los niveles de α -fetoproteína como marcador de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (HCC) (El-Serag y Davila, 2011). Marcadores como el antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9), el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la α 1-antitripsina, se han utilizado en la práctica clínica como marcadores confirmatorios de presencia de diversas neoplasias gastrointestinales como cáncer de páncreas, CRC, cáncer gástrico y HCC, pero no de diagnóstico oportuno (Sturgeon et al., 2009). Debido a ello es de gran interés la búsqueda de otros biomarcadores que ayuden en la detección temprana de los tumores gastrointestinales donde se incluyen la detección de proteínas, compuestos orgánicos volátiles, células tumorales circulantes (biopsia líquida), micro ARN, y ADN en suero, sangre y heces (Rubin et al., 2018).

La búsqueda de biomarcadores específicos ayudaría en el diagnóstico de pacientes que presentan síntomas ambiguos e incluso aquellos asintomáticos, con tumores pequeños indetectables. CA19-9 por ejemplo, es el marcador sérico más utilizado en cáncer de páncreas, sin embargo, no es específico dado que puede detectarse en niveles elevados en patologías benignas del órgano (Zhang et al., 2017). Por esta razón se han evaluado marcadores tumorales adicionales como CEA y CA242 en conjunto con CA19-9. Desafortunadamente, aun cuando se ha mejorado la especificidad, esto no ha impactado de forma importante en la detección temprana de tumores gástricos, colorrectales y de páncreas (Zhang et al., 2017).

Por otro lado, la determinación de CA19-9 en conjunto con el inhibidor de la vía del factor tisular y tenascina (Balasenthil et al., 2017) ha logrado un mayor porcentaje de precisión para un diagnóstico oportuno en cáncer de páncreas, e incluso diferenciar entre pancreatitis crónica y neoplasias en este órgano a través de la combinación de CA19-9 con interleucinas proinflamatorias como IL-8 e IL-6 y el ligando de quimiocina con motivo CXC10 (CXCL10) (Shaw et al., 2014).

En CRC, la evaluación de marcadores séricos de manera individual como el antígeno carbohidrato (CA)12-5, BCA-225 (glicoproteína 225), la hCG (gonadotropina coriónica humana) y el pepsinógeno I/II, así como el CEA no han sido efectivos en el diagnóstico oportuno de esta patología, debido a que los niveles de expresión en circulación en etapas tempranas son muy bajos (Kashyap et al., 2022). En cambio, en cáncer gástrico la combinación de CA-19, CEA, CA 72-4 han mostrado mayor sensibilidad, de hecho desde 2001 se han utilizado como marcadores de recurrencia temprana (Marrelli et al., 2001). Actualmente estos son los biomarcadores más utilizados para detectar tumores gastrointestinales, en su mayoría la detección más precisa de los mismos se realiza en estadios avanzados, su eficacia y especificidad variadas hacen evidente la necesidad de buscar otro tipo de biomarcadores que complementen y fortalezcan el diagnóstico oportuno (Kashyap et al., 2022).

Microbiota

La microbiota se define como los microorganismos vivos, bacterias, levaduras y virus, que coexisten en diversas regiones del cuerpo humano (intestino, piel, pulmón, cavidad bucal) (Ursell et al., 2014). Los genomas de todos los microorganismos presentes, así como los metabolitos que producen y las condiciones ambientales del nicho ecológico, conforma lo que se conoce como microbioma (Ursell et al., 2014). La alteración tanto de la microbiota y como consecuencia en su microbioma, se ha relacionado estrechamente con el desarrollo de diversos tipos de neoplasias (Ursell et al., 2014). Por ejemplo, una de las microbiotas más estudiadas es la microbiota intestinal, la cual es esencial para el mantenimiento del sistema inmunitario de las mucosas y la homeostasis. Diversos estudios sugieren que la disbiosis que

conlleven a inflamación crónica y daño tisular por la liberación de toxinas, se asocian fuertemente con el desarrollo de neoplasias gastrointestinales (Zhang y Sun, 2018; Kashyap et al., 2022).

La generación de acetaldehído, ácido biliar secundario y el ácido glucurónico, producidos por alteraciones en las poblaciones de la microbiota comensal, predisponen al desarrollo de uno de los tipos de cáncer gastrointestinales de mayor relevancia, el CCR (Kashyap et al., 2022). La evaluación de estos metabolitos en conjunto con factores liberados por las células inmunes como citocinas inflamatorias: interferón- γ , IL-1, IL1 β , IL-7, IL-6, IL-18, IL-10 e IL-8, así como el factor estimulante de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y distintas enzimas activadas por estos microorganismos como citotoxinas entre ellas la proteína de secreción VaCA, el gen asociado a la citotoxina A (CagA) asociadas a *Helicobacter pylori* en cáncer gástrico, moléculas de adhesión codificadas por *Fusobacterium nucleatum* llamadas FadA, además de proteínas de superficie como Fap2 en CRC. Incluso se ha descrito que existe una sobreexpresión de los receptores tipo toll (TLRs) 1-3,6,7 y 9 comparado con el epitelio normal del esófago (Zhang y Sun, 2018; Kashyap et al., 2022). Actualmente estos hallazgos son considerados como potenciales biomarcadores para la detección de tumores gástricos, de esófago y de CCR.

Estudios donde se analizó el ADN ribosomal 16 S en esófago permitió clasificar las poblaciones bacterianas en dos tipos de acuerdo a su microbioma: El microbioma tipo 1 se localiza en el esófago normal e incluye principalmente los taxones bacterianos *Streptococcus*, mientras que el microbioma tipo II está representado por bacterias de los géneros *Veillonella*, *Actinomyces*, *Prevotella* y *Neisseria* entre otros, las cuales se encuentran presentes no sólo en personas "normales", sino también en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y en pacientes que desarrollan metaplasia e inflamación intestinal (Kashyap et al., 2022). De manera interesante en cáncer de esófago se han reportado cepas microbianas presentes en epitelio normal, adenocarcinoma esofágico (EAC) y carcinoma de células escamosas (ESCC) (Kashyap et al., 2022).

Estudios comparativos de la microbiota entre pacientes con EAC, esófago de Barrett y ESCC han indicado un marcada disminución de la diversidad microbiana, entre ellas, bacterias Gram-negativas (*Veillonella*, *Megasphaera* y *Campylobacter*) y taxones Gram-positivos (*Granulicatella*, *Atopobium*, *Actinomyces* y *Solobacterium*) incrementando significativamente la cantidad de *Lactobacillus fermentum* en EAC comparado con el tejido control así como en tejido de esófago de Barret y dos veces más de *Erysipelotrichales* y *Clostridiales spp* en ESCC en comparación con el epitelio sano predominando sobre otros órdenes como *Actinomycetales*, *Coriobacteriales*, *Bacteroidales*, entre otros. Basado en estos estudios, es posible sugerir que el aumento de dos a cinco veces en la densidad de distintas cepas de *Erysipelotrichales*, *Clostridiales spp*, *Lactobacillus fermentum* podrían servir como biomarcadores tempranos para EAC y ESCC (Elliott et al., 2017; Kashyap et al., 2022).

En la actualidad el estudio de la microbiota en tumores gastrointestinales como los gástricos, CRC, EAC, ESCC, carcinomas de hígado y cáncer de páncreas ha revelado la importancia de la presencia de diversas bacterias como *H. pylori*, *F. nucleatum* y *Treponema denticola* entre otras, como factores de riesgo y de recurrencia en el desarrollo de estas neoplasias, lo cual ofrece una oportunidad en la búsqueda de estos potenciales biomarcadores y su uso en el diagnóstico oportuno (Zhang y Sun, 2018).

Marcadores del Microambiente tumoral y del Sistema Inmune

Adicionalmente a los biomarcadores séricos y potenciales biomarcadores de la microbiota, se ha destacado la importancia del microambiente tumoral y la inflamación en el desarrollo del cáncer. Células como los fibroblastos asociados a cáncer (CAF), así como células inflamatorias (macrófagos asociados a tumores, células dendríticas, neutrófilos, células mieloides inmaduras, mastocitos, eosinófilos y linfocitos), pueden producir diversos procesos biológicos relacionados a la evasión del sistema inmune, así como al desarrollo y supervivencia del tumor (Leon-Cabrera et al., 2019), por lo que el estudio más detallado del microambiente tumoral y de la inflamación tienen un futuro prometedor en el diagnóstico,

pronóstico y terapia del cáncer gastrointestinal. En el adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC) y tumores gastrointestinales, los CAF son capaces de generar una reacción exacerbada de proteínas de la matriz extracelular y tejido fibrótico, proceso biológico conocido como desmoplasia (Fig. 4). A través de la subtipificación molecular y firmas genéticas de este tipo de estroma se han asociado con mal pronóstico en CRC, HCC y PDAC (Sánchez-Ramírez et al., 2024).

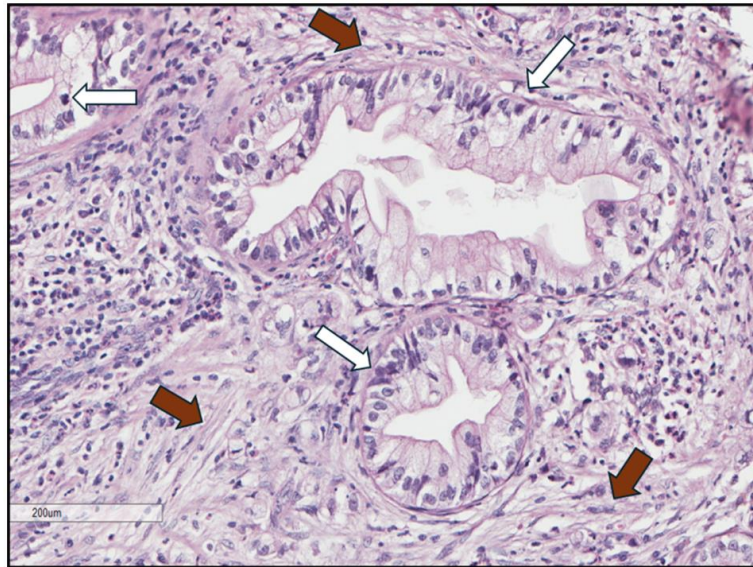


Fig. 4. Microfotografía de tejido tumoral de adenocarcinoma ductal de páncreas (PDAC) en una tinción en hematoxilina-eosina. Se observa tejido estromal exacerbado en páncreas rodeando a las glándulas tumorales (flechas blancas), este proceso biológico es conocido como desmoplasia (flechas cafés) se ha observado en otros tumores gastrointestinales como el CRC. Magnificación 20 x /Fig. 4. Hematoxylin-eosin staining was used to visualize the pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) tumor tissue through microphotography. Exacerbated stromal tissue is observed in the pancreas surrounding the tumor glands (white arrows). This biological process is known as desmoplasia (brown arrows). It has also been observed in other gastrointestinal tumors such as CRC. 20 x magnification.

Debido a la amplia heterogeneidad en los marcadores y funciones que tienen los CAF sigue en estudio su utilidad terapéutica, no obstante, la presencia de estas células tiene valor diagnóstico y pronóstico clínico para los pacientes con cáncer. Actualmente se sabe que no sólo las células tumorales tienen la capacidad de ingresar a la circulación, ya que se ha reportado la presencia de CAF positivos para proteína de activación de fibroblasto (FAP) en sangre periférica de pacientes con metástasis de CCR y otros tipos de tumores sólidos (Sánchez-Ramírez et al., 2024).

En tejidos de hígado proveniente de pacientes con colangiocarcinoma se ha reportado la expresión de CD44v9, una isoforma de CD44, el cual se ha propuesto como un marcador de células troncales durante la tumorigénesis. La sobreexpresión de CD44v9 junto con otros marcadores relacionados con inflamación asociada a la infección con el parásito *Opisthorchis viverrini* en hígado. Debido a que el colangiocarcinoma es un cáncer crónico inducido por inflamación, se propuso a CD44v9 como un posible biomarcador de células troncales asociado a progresión por inflamación (Leon-Cabrera et al., 2019).

Otro ejemplo son las señales tumorigénicas e inmunes que se propagan durante el desarrollo del cáncer a través de moléculas circulantes en sangre, como el ADN y ARN libre de células (cfDNA y cfRNA). Un estudio realizado con plasma de 161 pacientes con carcinomas gastrointestinales mostró una evidente disminución en la actividad de células T (CD8a) y B (CD19) en comparación con el grupo control de donantes sanos. Por otra parte, estudios adicionales han reportado que la molécula PD-L1, una proteína que ha sido reconocida en muchos tumores como una molécula inmunosupresora, se ha

encontrado incrementada su forma soluble en el plasma de pacientes con CCR, así como en pacientes con HCC, PDAC y ESCA (Carcinoma de esófago) (Tao et al., 2023).

Además, en este estudio se confirmó la utilidad de las firmas derivadas del cfRNA plasmático para el seguimiento dinámico del estado clínico de pacientes con adenocarcinoma de estómago y CRC, encontrando que altos porcentajes de células T Gamma-delta ($\gamma\delta$ -T) y de CAF se asocia a estadios tempranos y a un menor tiempo de sobrevida respectivamente. Por lo cual, el análisis de las firmas celulares libres comunes y únicas que caracterizan a los tumores gastrointestinales podría dilucidar su biología extracelular y facilitar aplicaciones de monitoreo no invasivo (Tao et al., 2023).

El uso de herramientas que permitan adaptar los tratamientos a las características genéticas y moleculares de cada paciente, mejoraría la eficacia terapéutica permitiendo a los médicos monitorear el progreso, la regresión, la recurrencia y en el mejor de los casos el diagnóstico oportuno de los tumores (Zhou et al., 2024).

Las metodologías precisas que favorezcan la detección oportuna de biomarcadores específicos en los diferentes tipos de cáncer gastrointestinales son herramientas indispensables que sin duda se debe fomentar su utilización. Herramientas como el uso de microarreglos de tejidos (TMA), análisis de imagen y la patología computacional podrían facilitar la búsqueda de biomarcadores diferenciales y de diagnóstico oportuno, representando la oportunidad de disminución de los costos comparados con el análisis de muestras individuales con este tipo de herramientas (Jones et al., 2023). Este enfoque busca conocer en detalle la biología y la anato-patología del tumor de cada paciente, permitiendo estrategias terapéuticas más eficaces y adaptadas a las características individuales de cada caso (Zhou et al., 2024).

Herramientas diagnósticas

La mayoría de las muestras que se localizan en los departamentos de patología quirúrgica, son de tumores gastrointestinales, esto se debe a la amplia disponibilidad de pruebas de imagen como la colonoscopia y la esofagoduodenoscopia (González, 2020). Desde hace años el diagnóstico patológico consiste en la revisión por microscopia de luz de laminillas teñidas con hematoxilina y eosina para revisar la morfología del tumor, donde se evalúa la pérdida de diferenciación (anaplasia), la invasión local y la metástasis. En CRC así como en otros tumores gastrointestinales se evalúa el grado del tumor, la invasión vascular, los cuerpos tumorales y la invasión de linfocitos en el tumor (Fisher y Hershkovitz, 2016). Esta disciplina ha experimentado avances tecnológicos significativos que han mejorado la precisión diagnóstica y la comprensión de la biología tumoral (González, 2020).

La biología molecular, por ejemplo, incluye tecnologías como secuenciación de ADN/ARN, PCR (reacción en cadena de la polimerasa), e hibridación *in situ* en células y tejidos; estas se complementan con herramientas genéticas en el diagnóstico de rutina en los servicios de patología. Por ejemplo, pruebas de mutaciones puntuales en CCR evalúan la presencia y cuantificación de oncogenes (KRAS, NRAS, BRAF y PIK3CA), que se utilizan para el pronóstico, así como en la toma de decisiones del tratamiento.

También se abordan otras como pruebas de defectos en los genes de reparación de desajustes del ADN e incluso de la expresión de patrones de ARN (Fisher y Hershkovitz, 2016). Actualmente la morfología se complementa mediante pruebas moleculares que pueden reforzar el diagnóstico además de proporcionar información adicional de predicción y pronóstico e incluso diagnóstico.

La inestabilidad genómica y el fenotipo mutante forman parte de los “hallmarks” del cáncer, esto se refiere a los defectos en los mecanismos de reparación del ADN, específicamente en secuencias repetitivas llamadas microsatélites. Estas repeticiones forman parte del genoma y suelen tener un número estable de repeticiones cuando las células no son capaces de reparar el daño al ADN el número de

microsatélites es alterado. Esto se conoce como inestabilidad satelital (MSI) y es uno de los parámetros que suelen evaluarse en el diagnóstico de los pacientes con tumores gastrointestinales.

En CCR el 15 al 20 % de los casos tiene un sistema de reparación de desajustes deficiente (dMMR) tomando como precedente mutaciones de línea germinal (síndrome de Lynch) o epigenética esporádica que ha sido silenciada. Estos tumores pueden ser clasificados como MSI-H (microsatélite alto), MSI-L (microsatélite bajo) y MSS (microsatélite estable). Los MSI-H tienen mejor pronóstico independientemente del grado histológico y por lo tanto se refieren a tumores de bajo grado, de hecho, son menos propensos a desarrollar metástasis (Fisher y Hershkovitz, 2016). Por ende, marcadores moleculares que ayuden en la detección de la inestabilidad microsatélite podrían estratificar mejor a los pacientes de alto y bajo riesgo.

Debido a que el cribado molecular es más preciso que los criterios clínicos para el diagnóstico, se recomiendan pruebas genéticas para el síndrome de Lynch en miembros de la familia con riesgo de desarrollar CCR. Otro de los criterios que se han propuesto son las firmas genéticas, donde los niveles de ARN de ciertos genes se expresan de manera diferencial, lo que podría caracterizar subtipos tumorales e incluso estratificar pacientes en diferentes grupos de tratamiento y pronóstico. En CCR se han descrito hasta seis subtipos moleculares que se diferencian en sus características histopatológicas, algunos asociados a resistencia al tratamiento y otros a una progresión más rápida de la enfermedad (Fisher y Hershkovitz, 2016).

Otro de los avances es el estudio de las células inmunes en los tumores, actualmente es una característica de alta importancia en patología debido a la información pronóstica independiente y a las implicaciones como biomarcadores predictivos y nuevas terapias dirigidas a las interacciones entre células inmunes y tumorales. Diversos estudios en este campo han detallado la localización de linfocitos infiltrantes de tumor y la identificación de marcadores que se puedan incorporar a ensayos clínicos de inmunoterapia como se ha realizado en cáncer de páncreas y colon (Jones et al., 2023). Por ejemplo, en cáncer de colon se ha reportado que el incremento elevado de linfocitos T citotóxicos (CD8+) favorecen un mejor pronóstico, contrario a un incremento elevado de linfocitos T reguladores (CD4+FOXP3+). Incluso se ha observado que en las recurrencias hay un decremento en la reacción inmune en comparación con aquellos tumores que no presentan recurrencia, independientemente del estadio del tumor (Fisher y Hershkovitz, 2016).

La emergencia de técnicas preparativas innovadoras, como la microdissección y los arreglos tisulares (microarreglos de tejidos), ha permitido el análisis específico de áreas de interés dentro de una muestra, optimizando la evaluación de marcadores moleculares, inmunohistoquímicos y la caracterización de la heterogeneidad del microambiente tumoral. Estas metodologías facilitan estudios más precisos y personalizados en oncología gastrointestinal, lo que no solo ha mejorado las capacidades diagnósticas de la histopatología, sino que también han planteado nuevos desafíos para los patólogos, quienes deben adaptarse a un entorno en rápida evolución y colaborar estrechamente con biólogos celulares y moleculares para integrar estas herramientas en la práctica clínica (Mungenast et al., 2021).

También el desarrollo de nuevas herramientas microscópicas, como la microscopía confocal, la microscopía de súper resolución, las técnicas multiplex (para inmunohistoquímica e inmunofluorescencia) han revolucionado la capacidad de observar estructuras tisulares con una resolución y profundidad sin precedentes. El análisis de imagen es clave en la cuantificación de la expresión de los marcadores, permitiendo evaluar la asociación de características clínicas que puedan servir en el diagnóstico y pronóstico de los tumores gastrointestinales (Mungenast et al., 2021).

Ante este panorama la patología computacional, tiene como finalidad la aplicación de técnicas y algoritmos de aprendizaje profundo (DL por sus siglas en inglés) y de inteligencia artificial (IA) con el

objetivo de analizar e interpretar imágenes histopatológicas (Jones et al., 2023). Los escáneres de portaobjetos ayudan a convertir las muestras de tejido en imágenes digitales que contienen información visual compleja de marcadores biológicos la cual se puede extraer mediante redes neuronales convolucionales (CNN, por sus siglas en inglés) un algoritmo de DL que junto a la implementación de biomarcadores digitales son el futuro de la histopatología con beneficios en el diagnóstico y la terapia (Verghese et al., 2023).

Dentro de este campo existen diversos estudios que han reportado la utilidad de estas tecnologías de DL en tumores gastrointestinales. Tres de ellos mencionan que se han podido caracterizar pólipos de CCR con la finalidad de reducir la incidencia de esta enfermedad por medio de la detección temprana de adenomas. Tradicionalmente por medio de la endoscopia y/o colonoscopia los pólipos de alto riesgo que pueden ser detectados de forma temprana son extirpados quirúrgicamente antes de que se desarrolle el tumor (Kuntz et al., 2021), no obstante aquellos tumores indetectables a estos métodos son el problema latente, de ahí la necesidad de buscar más herramientas de diagnóstico.

Diversos grupos de investigación (Korbar et al., 2017; Wei et al., 2020) han reportado el uso de la patología computacional en la caracterización de pólipos basados en las pautas para la evaluación y vigilancia del riesgo de CRC (Lieberman et al., 2012). De acuerdo con ambos estudios, se llegó a un consenso donde se clasificaron cuatro tipos de pólipos: adenoma tubular, adenoma túbulo vellosos o vellosos, pólipo hiperplásico y adenoma serrado sésil, estos estudios revelaron precisiones del 92-95 % que estaban a la par de la experiencia de los patólogos (Korbar et al., 2017; Wei et al., 2020). No obstante, a pesar de que el uso del DL es prometedor aún se está adaptando su potencial en la clínica por lo que sugieren desarrollos para mejorar estas herramientas (Verghese et al., 2023).

Sin duda alguna el estándar de oro del diagnóstico del cáncer es la patología diagnóstica, por lo que el futuro está encaminado a la evolución de un flujo de trabajo digital donde si bien la microscopía de campo claro seguirá utilizándose, las imágenes digitales y el análisis de biomarcadores serán un complemento importante en el diagnóstico de los pacientes, y con base en esos datos más precisos generar tratamientos más eficaces (Verghese et al., 2023).

Inmunohistoquímica y Microarreglos de tejidos

En la actualidad la inmunohistoquímica se ha consolidado como una herramienta esencial en el diagnóstico diferencial de tumores gastrointestinales. Esta técnica permite identificar proteínas específicas en las células tumorales, facilitando diagnósticos más precisos y diferenciando entre diversos tipos de neoplasias. Por ejemplo, desde 2005 se demostró que la detección del marcador CD117 mediante inmunohistoquímica es fundamental para identificar los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), diferenciándolos de otras neoplasias mesenquimales (Martín-Lorenzo et al., 2006).

Los microarreglos de tejidos (TMA) por otro lado, son una herramienta que permite utilizar múltiples muestras de tejidos de diferentes pacientes en un solo bloque de parafina (Fig. 5), en este se obtienen pequeños cilindros de tejido (generalmente de 0.6 mm de diámetro) los cuales se extraen de diferentes bloques de tejido, "donante", colocándolos de manera organizada, en un bloque de parafina vacío, "receptor", en un formato que se asemeja a una matriz (Simon et al., 2005). Los TMA junto con la inmunohistoquímica e incluso con otras técnicas como la hibridación *in situ* permiten un análisis eficiente en un menor tiempo, reduciendo notablemente los costos que se requieren en la tinción en un número amplio de muestras. En la literatura se encuentran trabajos sobre los tumores gastrointestinales en los que se ha utilizado esta tecnología para mejorar los resultados en la búsqueda de marcadores de diagnóstico oportuno y pronóstico, así como de terapia blanco (Saremi y Lam, 2018).

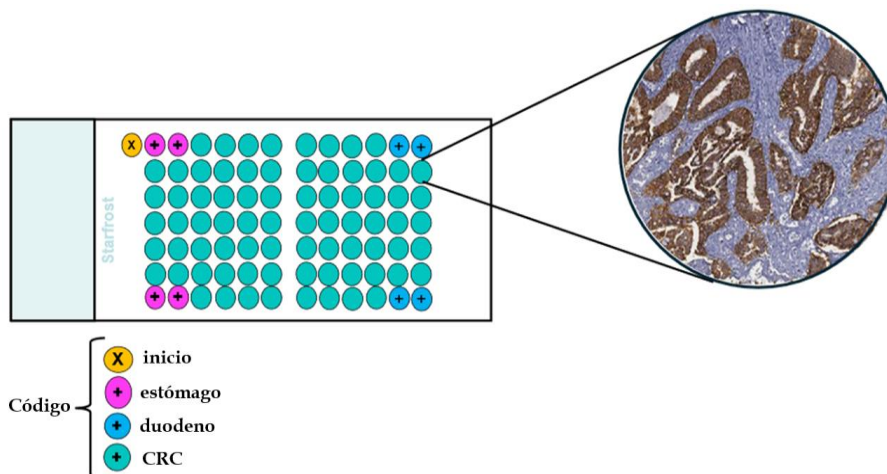


Fig. 5. Representación de un microarreglo de tejidos (TMA) para pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal (CRC). En los diseños de TMA se debe contemplar un tejido de inicio para identificar la primera muestra de estudio, así como tejidos control de los marcadores a evaluar, que sean positivos o negativos a la marca de interés, con ello en la técnica se asegura que la marca sea específica para poder realizar el análisis de imagen de los biomarcadores escogidos (imagen de autoría propia)/**Fig. 5.** Representation of a tissue microarray (TMA) for patients diagnosed with colorectal cancer (CRC). In TMA designs, an initial tissue must be contemplated to identify the first study sample, as well as control tissues of the markers to be evaluated, which are positive or negative to the mark of interest, thus ensuring that the mark is specific to be able to perform the image analysis of the chosen biomarkers (image of own authorship).

Con el propósito de comprobar la utilidad de los TMA en el diagnóstico de los tumores gastrointestinales y comparar su eficacia con respecto a cortes completos, un grupo de investigación trabajó con los GIST, los cuales requieren de múltiples tinciones inmunohistoquímicas para diferenciar este tipo de tumores con otros morfológicamente similares y otorgar un diagnóstico certero. Con la intención de determinar la utilidad de los TMA en la expresión de marcadores utilizados en la clínica se reportó que el tamaño de 3 mm en los cores es suficiente para un diagnóstico diferencial en comparación con cortes seriados, demostrando la utilidad del TMA en el diagnóstico (Kwon et al., 2009).

Otro estudio evaluó en una cohorte de más de 100 muestras de adenocarcinoma de esófago, los marcadores HER2, p53, p16, p27, ciclina D1 y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en tejidos incluidos en un TMA. Se llegó a la conclusión de que estas proteínas se asocian con el desarrollo del adenocarcinoma de esófago. Adicionalmente, otro estudio con 106 muestras de esófago de Barrett incluidas en un TMA mostraron la utilidad de esta herramienta al identificar una baja expresión de la proteína quinasa asociada a muerte proapoptótica (DAPK) debido a procesos de hipermetilación lo que se asoció a una pérdida de función que se relaciona estrechamente con el desarrollo del tumor (Saremi y Lam, 2018).

Otros marcadores inmunohistoquímicos y de hibridación *in situ* evaluados en TMA de cáncer de esófago, han sido m-TOR (blanco de la rapamicina en mamíferos), PLK1 (gen blanco de FOXM1), calpaína 1, 2, calpastatina, y HER2, los cuales se han asociado como factores de mal pronóstico. Por otro lado, en estos tumores también se ha reportado la presencia de marcadores como E-cadherina, β -catenina, Cadherina neuronal (N-cadherina), ciclina D, asociados al desarrollo de la transición epitelio mesénquima (TEM). Incluso se han evaluado marcadores de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) como CD3, CD8 y FoxP3, estos fueron localizados en el centro del tumor asociándose a un mejor pronóstico (Saremi y Lam, 2018).

Un estudio realizado en México reportó que la sobreexpresión de marcadores estromales y de TEM en un TMA de PDAC se asoció con una sobrevida menor en diferentes estadios clínicos y grados de

diferenciación (Sánchez-Ramírez et al., 2022). La desmoplasia es una característica distintiva de este tipo de tumores puesto que el páncreas sano no la presenta, lo que es un área de oportunidad interesante en el diagnóstico oportuno de este tipo de tumores.

En CRC se ha demostrado que las técnicas de inmunohistoquímica e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) para determinar la expresión de p53 y HER2 en TMA, son herramientas precisas capaces de proporcionar información sobre la heterogeneidad genómica para estos dos marcadores moleculares. El bajo grado de heterogeneidad encontrado para las alteraciones de p53 podría respaldar la idea de que las mutaciones en este gen representan un evento temprano en el desarrollo de CRC. Por el contrario, en HER2 con una heterogeneidad mayor tiene un papel más tardío en la carcinogénesis. El uso de TMA permite detectar con mayor facilidad, en menor tiempo y costo la heterogeneidad molecular de tumores gastrointestinales para un número elevado de pacientes que se evalúan al mismo tiempo (Stahl et al., 2015).

Otro tipo de tumores gastrointestinales donde se ha utilizado la tecnología de los TMA son las neoplasias de vesícula biliar. Se investigó la asociación entre la expresión de E-Cadherina en las células tumorales de este órgano, con el tipo y la cantidad de células inflamatorias que infiltran en la porción invasiva del tumor. A través de la generación de un TMA proveniente de una cohorte de 50 pacientes se reportó que cuando la expresión de E-Cadherina disminuye, aumenta la expresión del marcador de células T (CD8) (Kai et al., 2017).

Pese a las interpretaciones sobre una reacción inmune ante la invasión o a un posible decremento de E-Cadherina por la población CD8+, no encontraron ninguna asociación significativa con el pronóstico en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general. Un dato interesante de este estudio es que el número de células CD8+ disminuía conforme avanzaba la etapa T del tumor. Datos similares han sido reportados en CRC, una correlación inversa del estadio T y la densidad de infiltración de células CD8+. Esto podría sugerir que el decremento gradual en el número de células CD8+, junto con la invasión tumoral indicaría evasión inmunológica progresiva, y por ende la respuesta de la reacción inmune en etapas tempranas podría ser clave para contrarrestar la evolución de estos tumores (Kai et al., 2017).

Los anteriores son algunos estudios que ejemplifican el valor del uso de los microarreglos, tinciones de inmunohistoquímica y análisis de imagen en la búsqueda de marcadores de diagnóstico y pronóstico lo que representa un área de la histopatología con gran potencial.

Se puede concluir que todos los tumores gastrointestinales tienen una característica común: mayor morbilidad y mortalidad debido a su detección en etapa tardía. Lo anterior a pesar de existir un progreso tecnológico significativo en el diagnóstico de tumores gastrointestinales en una etapa temprana, sin embargo, es claro que estos tipos de tumores aún se encuentran entre las principales causas de mortalidad por cáncer en todo el mundo. Por ello la importancia de la investigación en la búsqueda, disponibilidad e identificación de nuevos biomarcadores, así como de nuevas tecnologías que faciliten la detección temprana en los tumores gastrointestinales con procedimientos menos invasivos y costosos.

La combinación de técnicas tradicionales como la histopatología con herramientas innovadoras como los biomarcadores, los microarreglos de tejidos y la patología computacional parecen ser el camino correcto en la detección oportuna y precisa de estos tumores. Estos avances, además de buscar mejorar las tasas de supervivencia de los pacientes, abren nuevas puertas para el desarrollo de tratamientos personalizados tempranos y más efectivos. No obstante, es fundamental la investigación y desarrollo de nuevas herramientas diagnósticas para enfrentar los desafíos que aún persisten en el diagnóstico y tratamiento de los tumores gastrointestinales.

AGRADECIMIENTOS

El Dr. Damián Sánchez Ramírez agradece al programa Investigadoras e Investigadores COMECYT Convocatoria 2024 folio registrado RCAT2024-0002 por el apoyo brindado para la realización de este artículo. Al Consejo Mexiquense de Ciencia y Tecnología por el apoyo con registro No. CS000132, al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología, por el apoyo No. CF-2023-I- 563 y a la UNAM por el apoyo de DGAPA-PAPIIT proyecto IV400225.

REFERENCIAS

- Balaseshthil, S., ...y Killary, A. M. (2017). A plasma biomarker panel to identify surgically resectable early-stage pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 109(8), djw341. <https://doi.org/10.1093/jnci/djw341>
- Elliott, D. R. F., ...y Fitzgerald, R. C. (2017). A non-endoscopic device to sample the oesophageal microbiota: a case-control study. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 2(1), 32-42. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(16\)30086-3](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(16)30086-3)
- El-Serag, H. B., y Davila, J. A. (2011). Surveillance for hepatocellular carcinoma: in whom and how? *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 4(1), 5-10. <https://doi.org/10.1177/1756283X10385964>
- Fisher, Y., y Hershkovitz, D. (2016). Molecular and morphometric tools for next-generation pathology diagnosis of colon carcinoma. *The Israel Medical Association Journal*, 18(7), 426-432.
- GCO (Global Cancer Observatory) (2025). *Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/>
- Gonzalez, R. S. (2020). Updates and challenges in gastrointestinal pathology. *Surgical Pathology Clinics*, 13(3), ix. <https://doi.org/10.1016/j.path.2020.06.003>
- Jones, J. L., Poulosom, R., y Coates, P. J. (2023). Recent advances in pathology: the 2023 Annual Review Issue of The Journal of Pathology. *The Journal of Pathology*, 260(5), 495-497. <https://doi.org/10.1002/path.6192>
- Kai, K., Masuda, M., y Aishima, S. (2017). Inverse correlation between CD8+ inflammatory cells and E-cadherin expression in gallbladder cancer: Tissue microarray and imaging analysis. *World Journal of Clinical Cases*, 5(1), 1-8. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v5.i1.1>
- Kashyap, S., ...y Saini, R. V. (2022). Understanding the cross-talk between human microbiota and gastrointestinal cancer for developing potential diagnostic and prognostic biomarkers. *Seminars in Cancer Biology*, 86(parte 3), 643-651. <https://doi.org/10.1016/j.semcan.2021.04.020>
- Korbar, B., ...y Hassanpour, S. (2017). Deep learning for classification of colorectal polyps on whole-slide images. *Journal of Pathology Informatics*, 8, 30. https://doi.org/10.4103/jpi.jpi_34_17
- Kuntz, S., ...y Brinker, T. J. (2021). Gastrointestinal cancer classification and prognostication from histology using deep learning: Systematic review. *European Journal of Cancer*, 155, 200-215. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.07.012>
- Kwon, M. J., ...y Lee, W. J. (2009). Comparison of tissue microarray and full section in immunohistochemistry of gastrointestinal stromal tumors. *Pathology International*, 59(12), 851-856. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2009.02465.x>
- Leon-Cabrera, S., Schwertfeger, K. L., y Terrazas, L. I. (2019). Inflammation as a target in cancer therapy. *Mediators of Inflammation*, 2019, 1971698. <https://doi.org/10.1155%2F2019%2F1971698>
- Lieberman, D. A., ...y Levin, T. R. (2012). Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*, 143(3), 844-857. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.06.001>
- Marrelli, D., ...y Roviello, F. (2001). Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *The American Journal of Surgery*, 181(1), 16-19. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(00\)00549-3](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(00)00549-3)
- Martín-Lorenzo, J. G., ...y Carrasco-González, L. (2006). Tumores gástricos estromales. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento quirúrgico actual. Seguimiento de 18 pacientes tratados *Cirugía Española*, 79(1), 22-27. [https://doi.org/10.1016/s0009-739x\(06\)70809-0](https://doi.org/10.1016/s0009-739x(06)70809-0)

- Mungenast, F., ...y Ecker, R. C. (2021). Next-generation digital histopathology of the tumor microenvironment. *genes*, 12(4), 538. <https://doi.org/10.3390/genes12040538>
- Murphy, N., Jenab, M., y Gunter, M. J. (2018). Adiposity and gastrointestinal cancers: Epidemiology, mechanisms and future directions. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(11), 659-670. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0038-1>
- Rubin, G., ...y de Wit, N. (2018). Reimagining the diagnostic pathway for gastrointestinal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(3), 181-188. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2018.1>
- Sánchez-Ramírez, D., ...y Montesinos, J. J. (2022). High expression of both desmoplastic stroma and epithelial to mesenchymal transition markers associate with shorter survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *European Journal of Histochemistry*, 66(1), 3360. <https://doi.org/10.4081/ejh.2022.3360>
- Sánchez-Ramírez, D., ...y Terrazas, L. I. (2024). Impact of STAT-signaling pathway on cancer-associated fibroblasts in colorectal cancer and its role in immunosuppression. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 16(5), 1705-1724. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v16.i5.1705>
- Saremi, N. y Lam, A.K. (2018). Application of tissue microarray in esophageal adenocarcinoma. En A. Lam (Ed.). *Esophageal adenocarcinoma. Methods in molecular biology* (pp. 105-118). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7734-5_10
- Schiffman, J. D., Fisher, P. G., y Gibbs, P. (2015). *Early detection of cancer: Past, present, and future*. American Society of clinical oncology educational book. https://doi.org/10.14694/EdBook_AM.2015.35.57
- Shaw, V. E., ...y Costello, E. (2014). Serum cytokine biomarker panels for discriminating pancreatic cancer from benign pancreatic disease. *Molecular Cancer*, 13, 114. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-114>
- Siegel, R. L., Giaquinto, A. N., y Jemal, A. (2024). Cancer statistics, 2024. *CA Cancer Journal for Clinicians*, 74(1), 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- Simon, R., Mirlacher, M., y Sauter, G. (2005). Tissue microarrays. *Methods in Molecular Medicine*, 114, 257-268. <https://doi.org/10.1385/1-59259-923-0:257>
- Stahl, P. R., ...y Quaas, A. (2015). Determination of tumor heterogeneity in colorectal cancers using heterogeneity tissue microarrays. *Pathology & Oncology Research*, 21(4), 1183-1189. <https://doi.org/10.1007/s12253-015-9953-4>
- Sturgeon, C. M., Lai, L. C., y Duffy, M. J. (2009). Serum tumour markers: how to order and interpret them. *TheBMJ*, 339, b3527. <https://doi.org/10.1136/bmj.b3527>
- Tao, Y., ...y Lu, Z. J. (2023). Cell-free multi-omics analysis reveals potential biomarkers in gastrointestinal cancer patients' blood. *Cell Reports Medicine*, 4(11), 101281. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101281>
- Ursell, L. K., ...y Knight, R. (2014). The intestinal metabolome-an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology*, 146(6), 1470-1476. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.001>
- Verghese, G., ...y Grigoriadis, A. (2023). Computational pathology in cancer diagnosis, prognosis and prediction-present day and prospects. *The Journal of Pathology*, 260(5), 551-563. <https://doi.org/10.1002/path.6163>
- Wei, J. W., ...y Hassanpour, S. (2020). Evaluation of a deep neural network for automated classification of colorectal polyps on histopathologic slides. *JAMA Network Open*, 3(4), e203398. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3398>
- Zhang, H., y Sun, L. (2018). When human cells meet bacteria: precision medicine for cancers using the microbiota. *American Journal of Cancer Research*, 8(7), 1157-1175.
- Zhang, Q., ...y Huang, K. H. (2017). New developments in the early diagnosis of pancreatic cancer. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*, 11(2), 149-156. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1271323>
- Zhou, Y., ...y Zhao, Y. (2024). Tumor biomarkers for diagnosis, prognosis and targeted therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 132. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01823-2>