

Digestive Cancers Europe

# A Medicina Personalizada pode Salvar Vidas?

*Um Guia do Paciente sobre Biomarcadores no Cancro Colorretal Metastático*



**DIGESTIVE CANCERS**  
EUROPE

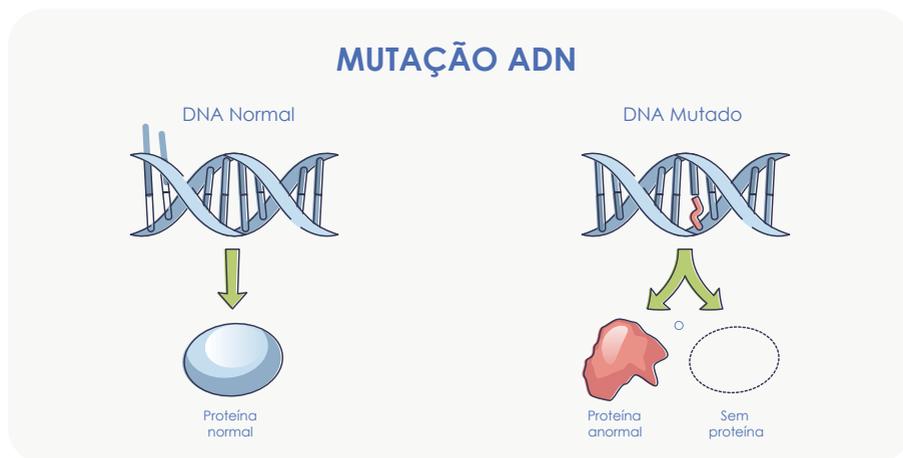
# Índice:

O que é um biomarcador?	3
Por que é importante conhecer os biomarcadores do seu tumor?	4
Que informações pode fornecer um biomarcador?	4
Quem deve ser testado para biomarcadores?	5
Como são testados os biomarcadores?	5
Quando devem ser testados os biomarcadores?	6
Quais são os biomarcadores mais comuns?	7
Os biomarcadores tumorais mais comuns	7
BRAF	7
CEA	8
HER2	9
KRAS	10
MSS/MSI-H	10
NRAS	12
NTRK	12
PIK3CA	13
SIDEDNESS	13
Biomarcadores farmacodinâmicos	15
DPYD	15
UGT1A1	16
Biomarcadores emergentes e tratamentos	16
Glossário	18

# O que é um biomarcador?

Um biomarcador é uma molécula biológica encontrada no sangue, noutros fluidos corporais ou nos tecidos. **Estes fornecem uma indicação de um processo normal ou anormal, ou de uma condição ou doença.** Os biomarcadores são amplamente utilizados na medicina para avaliar diferentes processos fisiológicos e doenças. São uma ferramenta para medir como o corpo está a funcionar. Um biomarcador pode ser uma alteração no ADN, no RNA ou numa proteína.

O corpo humano é composto por células. Cada célula contém o nosso ADN, que é usado para produzir RNAs e proteínas. O ADN é a macromolécula que contém todas as informações necessárias para o funcionamento do nosso corpo, e o RNA é a molécula que lê essas informações e as traduz em proteínas. Alterações no ADN podem refletir-se na sequência do próprio ADN, nos RNAs e nas proteínas, afetando, assim, o funcionamento das células e dos órgãos.



Um tipo de alteração no ADN é chamado de mutação. Isto ocorre quando um fragmento do ADN é alterado. Quando essa mutação está presente apenas no ADN das células tumorais, é designada como **mutação somática**. No cancro colorretal, a maioria das mutações no ADN são somáticas, o que significa que não afetam os membros da família. Apenas uma pequena percentagem de pacientes com cancro colorretal apresenta mutações (**mutações germinativas**) que podem ser transmitidas aos descendentes.

As mutações no ADN e, conseqüentemente, as alterações no RNA e nas proteínas, podem ser detetadas através da medição de biomarcadores.

# Por que é importante conhecer os biomarcadores do seu tumor?

**Cada tumor é único.** Conhecer os biomarcadores do seu tumor é como conhecer as impressões digitais da sua mão. Trata-se de uma caracterização do seu tumor que pode fornecer muitas informações ao seu médico e ajudá-lo a encontrar o tratamento mais adequado.

## Que informações pode fornecer um biomarcador?

Se um biomarcador for validado, pode ser usado para **diagnosticar**, ajudando a identificar o tipo de cancro. Existem biomarcadores **prognósticos**, usados para estimar a evolução do cancro caso não seja tratado.

Biomarcadores **preditivos** podem indicar se o organismo responderá ou não a um tratamento específico. Biomarcadores **farmacodinâmicos** auxiliam na tomada de decisões sobre a dosagem. Por fim, biomarcadores de **recorrência** são utilizados para monitorizar se o cancro está a reaparecer após ter sido tratado.

Alguns biomarcadores podem fornecer diferentes tipos de informações simultaneamente.



# Quem deve ser testado para biomarcadores?

Pacientes com cancro colorretal em estadio avançado ou metastático devem realizar testes de biomarcadores para identificar as características do tumor e determinar a estratégia de tratamento mais adequada.

Todos os pacientes com cancro colorretal devem ser testados para Instabilidade de Microssatélites (MSI), independentemente do estadio da doença.

Se pretender saber mais sobre MSI, consulte a [página 10](#).

**Novos tratamentos podem ser desenvolvidos para biomarcadores específicos no futuro. As recomendações de testes devem evoluir à medida que a ciência avança.**

## Como são testados os biomarcadores?

Os Biomarcadores podem ser testados diretamente numa amostra do tumor isolada durante uma cirurgia, durante uma colonoscopia ou obtida por biópsia em procedimento ambulatorio. Alguns biomarcadores podem ser testados utilizando uma amostra de sangue, através do que se chama de **biópsia líquida**.

### **Técnicas laboratoriais diferentes podem ser utilizadas para testar biomarcadores:**

- **Imuno-histoquímica (IHC)** que permite detetar biomarcadores diretamente nas amostras tumorais.
- **Sequenciação e Sequenciação de Nova Geração (NGS)**, que conseguem ler a sequência do ADN de um ou mais biomarcadores ao mesmo tempo, geralmente utilizando ADN extraído da amostra tumoral.
- Outras técnicas incluem **PCR com Transcriptase Reversa (RT-PCR) ou Hibridização Fluorescente in Situ (FISH)**. Ambas podem identificar o número de cópias de biomarcadores específicos utilizando fluorescência. A RT-PCR deteta RNA, enquanto a FISH deteta tanto ADN como RNA.



## Quando devem ser testados os biomarcadores?

Os biomarcadores devem ser analisados no **diagnóstico do cancro colorretal avançado (exceto MSI)**. Também pode ser necessário realizar novos testes durante a terapia, uma vez que o perfil dos seus biomarcadores pode mudar ao longo do tempo.

**A resistência adquirida** a algumas terapias pode indicar que os seus tumores agora possuem um perfil de biomarcador diferente, levando o seu médico a decidir realizar novos testes.



# Quais são alguns biomarcadores comuns?

## Os biomarcadores tumorais mais comuns

### **BRAF**

*BRAF* é um gene que produz uma proteína com o mesmo nome. Esta proteína é ativada quando a célula precisa de crescer. **Uma irregularidade na produção de BRAF pode levar ao crescimento contínuo das células**, contribuindo para o desenvolvimento do cancro.

As mutações em *BRAF* são **mutações somáticas** encontradas nos tumores de **8-12%** dos pacientes com cancro colorretal metastático. A mutação mais comum em *BRAF* é denominada V600E, embora existam outras mutações menos frequentes.

A mutação *BRAF* V600E é um **biomarcador prognóstico** associado a crescimento tumoral agressivo. O risco de mortalidade para pacientes com mutação em *BRAF* é mais de duas vezes superior ao daqueles com o gene *BRAF* normal. Por isso, a identificação desta mutação indica a **necessidade de iniciar rapidamente o tratamento**, devido à agressividade da doença.

Já foi aprovado um tratamento anti-BRAF, administrado em combinação com o tratamento anti-EGFR (encorafenib + cetuximab).



Além disso, *BRAF* é um biomarcador preditivo, indicando que tumores com esta mutação provavelmente não responderão a inibidores de EGFR quando administrados isoladamente ou em combinação com quimioterapia. É recomendável discutir possíveis opções de tratamento com a sua equipa médica.

A **ESMO (Sociedade Europeia de Oncologia Médica)** recomenda que todos os pacientes com cancro colorretal sejam testados para mutações em *BRAF*, juntamente com mutações em *KRAS* e *NRAS*, no momento do diagnóstico.

## CEA

CEA significa Antígeno Carcinoembrionário. É um biomarcador produzido por células tumorais que pode ser medido no sangue e utilizado para monitorizar a progressão da doença. Os níveis de CEA no sangue devem diminuir após a remoção do tumor por cirurgia ou tratamento medicamentoso. Caso isso não aconteça, pode ser um sinal de que o tumor não foi completamente removido ou que reapareceu.

Além disso, se os níveis de CEA não diminuírem durante a quimioterapia, pode significar que o cancro não está a responder ao tratamento atual.

É importante lembrar que o **teste do biomarcador CEA tem algumas limitações, pois nem sempre está associado à progressão ou recorrência do cancro**. Isto ocorre porque mede apenas os níveis de proteínas, que podem ser influenciados por fatores não relacionados com o cancro.

Se o resultado do CEA for negativo, isso não garante que o cancro não tenha voltado, e, se for positivo, não significa necessariamente que o cancro reapareceu. Os resultados dos testes podem necessitar de ser repetidos ou confirmados por exames adicionais, e devem ser discutidos com a sua equipa médica.

## HER2

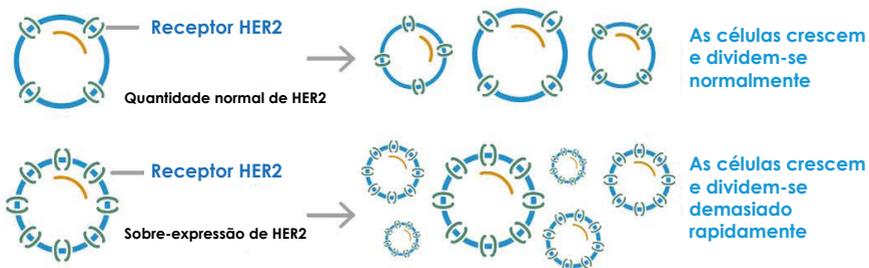
*HER2*, também chamado de *ERBB2*, é um gene que produz uma proteína presente na superfície de todas as **células epiteliais humanas**, que revestem os órgãos do corpo e funcionam como uma barreira protetora.

Esta proteína é um recetor que transmite mensagens do exterior para o interior das células, indicando se devem crescer ou não.

Em cerca de 8% dos cancros retais e 3% dos cancros do cólon, o gene *HER2* pode estar amplificado, o que significa que há uma superprodução da proteína.

A amplificação e a superexpressão de *HER2* são biomarcadores preditivos de **uma má resposta ao tratamento com inibidores de EGFR**. No entanto, evidências recentes sugerem que o tratamento anti-*HER2* pode ser eficaz no cancro colorretal metastático com superexpressão ou amplificação de *HER2*. Recomenda-se a participação em ensaios clínicos.

As mutações no *HER2* também podem ser adquiridas ao longo do tempo como um mecanismo de resistência a terapias, como os inibidores de EGFR. Por isso, repetir os testes de *HER2* durante a progressão da doença ou em caso de recorrência pode ser útil.



## KRAS

KRAS é um gene que produz a proteína KRAS, essencial na **regulação do ciclo celular**. Aproximadamente 40% dos pacientes com cancro colorretal apresentam mutações no gene KRAS. As mutações mais comuns estão localizadas em partes específicas do gene chamadas exões, nomeadamente os números 2, 3 e 4.

Saber o estado do KRAS é importante para a tomada de decisões de tratamento. Tumores com mutações no KRAS têm **uma probabilidade muito baixa de responder a inibidores de EGFR**, como o panitumumab e o cetuximab. Se tiver uma destas mutações, não deverá receber esses medicamentos.

As mutações em KRAS também podem ser adquiridas ao longo do tempo como um mecanismo de resistência a terapias, como os inibidores de EGFR. Por isso, repetir os testes de KRAS durante a progressão da doença ou em caso de recorrência pode ser útil.

## MSS/MSI-H

O ADN contém genes de reparo de incompatibilidades (MMR), que são responsáveis por **corrigir o nosso código genético** caso ele seja duplicado de forma incorreta durante o processo de replicação celular. Os principais genes MMR são MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 e EPCAM1.

Quando o processo de MMR funciona corretamente, as células são classificadas como **Microssatélites Estáveis (MSS)**. Contudo, uma mutação nos genes MMR pode causar deficiência no reparo de incompatibilidades, **resultando em Instabilidade de Microssatélites (MSI-H)**.

A deficiência MSI-H/MMR ocorre em **15% de todos os casos de cancro colorretal** e em **4% dos casos de cancro colorretal em estadio IV/metastático**. Os tumores MSI-H são ainda mais raros em casos de cancro retal, sendo encontrados em apenas 0,5-1% dos pacientes.

Entre os pacientes com deficiência MSI-H/MMR, 3-5% têm uma condição associada chamada **Síndrome de Lynch**, o que significa que a mutação MMR afeta todas as células do corpo e pode ser transmitida aos membros da família (mutação germinativa). Pacientes com Síndrome de Lynch têm um risco mais elevado de desenvolver outros tipos de cancro e devem procurar aconselhamento genético.

**Todos os pacientes com cancro colorretal devem ser testados para deficiência MSI-H/MMR.** Identificar a presença de MSI-H é crucial, pois qualifica o paciente para imunoterapia com **inibidores de checkpoint** imunológico.



## NRAS

NRAS é um gene que produz a proteína NRAS, essencial na **regulação do ciclo celular**. Cerca de **5% dos pacientes com cancro colorretal** apresentam mutações no gene NRAS. As mutações mais comuns localizam-se em partes específicas do gene chamadas exões, nomeadamente os números 2, 3 e 4.

Saber o estado do NRAS é importante para a tomada de decisões de tratamento. Tumores com mutações **no NRAS têm baixa probabilidade de responder a inibidores de EGFR**, como o panitumumab e o cetuximab.

Tal como no caso do KRAS, as mutações no NRAS podem desenvolver-se ao longo do tempo como um mecanismo de resistência a terapias, como os inibidores de EGFR. Repetir os testes de NRAS durante a progressão da doença ou em caso de recorrência pode ser útil.

## NTRK

Existem 3 genes NTRK (1, 2 e 3) que produzem três proteínas semelhantes: TRK-A, TRK-B e TRK-C. Em situações normais, as proteínas TRK funcionam como recetores, desempenhando o papel de **receber sinais de células vizinhas** para instruir o crescimento e a divisão das células. Em menos de 1% dos pacientes com cancro colorretal, os genes NTRK podem fundir-se com outros genes não relacionados, produzindo as chamadas **proteínas de fusão NTRK**, que promovem o crescimento e a divisão descontrolados das células cancerígenas

Normalmente, o fenómeno da fusão NTRK ocorre quando as células tumorais também apresentam deficiência MSI-H/MMR.

Existem medicamentos disponíveis que têm como alvo as **proteínas de fusão NTRK**, como o larotrectinib e o entrectinib. Sequenciação de Nova Geração (NGS), PCR, FISH e imuno-histoquímica são métodos comuns para detetar fusões NTRK.

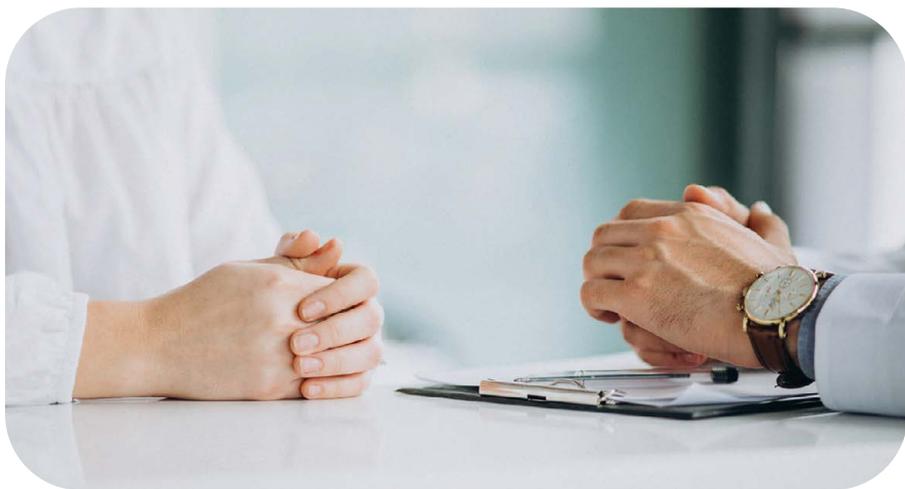
**É importante notar que as mutações nos genes NTRK são diferentes das fusões NTRK, e os medicamentos mencionados acima podem não ser eficazes contra mutações nos genes NTRK.**

## PIK3CA

O gene PIK3CA é responsável por produzir uma proteína que faz parte de uma enzima chamada fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K). A PI3K regula muitos processos celulares, incluindo proliferação, migração ou movimento das células, apoptose (morte celular programada) e sobrevivência. Uma mutação neste gene é considerada uma **mutação condutora**, ou seja, impulsiona o **crescimento das células**.

A análise rotineira deste biomarcador não é recomendada, mas, se realizar um painel abrangente de biomarcadores no seu tumor através de Sequenciação de Nova Geração (NGS) ou se estiver a **participar num ensaio clínico**, o PIK3CA pode ser incluído na análise.

Alguns estudos indicam que uma mutação numa parte específica do PIK3CA (exão 20) pode prever **resistência à terapia com anticorpos anti-EGFR**. Contudo, o PIK3CA não é considerado um biomarcador preditivo.



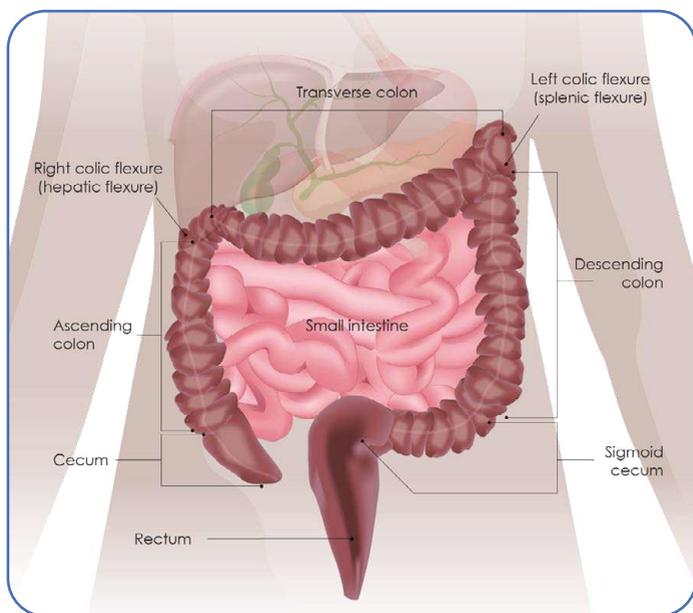
## SIDEDNESS

O cólon é a última parte do nosso intestino. As partes do cólon no lado direito do abdómen incluem o **ceco**, o **cólon ascendente** e a **flexura hepática**. No lado esquerdo, encontram-se a **flexura esplénica**, o **cólon descendente** e o **cólon sigmoide**.

**A localização do tumor, no lado direito ou esquerdo do cólon, pode influenciar as suas características e o tratamento.**

Nos **tumores do lado direito**, a sua histologia plana e a sintomatologia inespecífica (como anemia e vômitos) podem dificultar a deteção em estágios iniciais. As mutações associadas à deficiência MSI-H/MMR são frequentemente observadas, o que prevê uma **resposta positiva a inibidores de checkpoint e tratamentos de imunoterapia**.

Já os tumores do lado esquerdo apresentam uma morfologia semelhante a pólipos e estão associados a sintomas como alterações nos hábitos intestinais, sangue nas fezes e obstrução intestinal. Estes tumores são geralmente diagnosticados em estágios mais precoces e **apresentam um prognóstico mais favorável**.



Além disso, **a lateralidade influencia o tratamento de primeira linha em tumores sem mutação nos genes RAS e BRAF**. Em tumores do lado direito, há um benefício limitado com medicamentos anti-EGFR em combinação com quimioterapia, enquanto os tumores do lado esquerdo beneficiam desses medicamentos combinados com quimioterapia.

Adicionalmente, o **cólon transverso** cruza os lados direito e esquerdo. Considerando a origem embrionária do cólon transverso, a parte proximal (próxima do fígado) é considerada lado direito, enquanto a parte distal (próxima da bexiga) é considerada lado esquerdo. Apenas 5% dos casos de cancro do cólon ocorrem no cólon transverso.

## Biomarcadores Farmacodinâmicos

### DPYD

O gene DPYD produz uma proteína com função enzimática responsável por **eliminar o 5-Fluorouracil (5-FU) do organismo**. O 5-FU é um medicamento amplamente utilizado no tratamento de vários tipos de cancro. Mutações neste gene estão associadas a uma menor capacidade de metabolizar medicamentos como o 5-FU e quimioterapias baseadas em fluoropirimidinas, como capecitabina, FOLFOX, FOLFIRI ou FOLFIRINOX.

Pacientes com menor eficiência enzimática que são tratados com 5-FU ou esquemas baseados neste medicamento **podem apresentar efeitos secundários graves**, como neutropenia (baixa contagem de glóbulos brancos, aumentando o risco de infeções), diarreia e mucosite (inflamação e ulceração que pode ocorrer desde a boca até ao ânus). Em casos extremos, estas reações adversas podem levar a complicações fatais.

A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) recomendou que os **pacientes sejam testados para deficiência da enzima DPYD antes de iniciar o tratamento com 5-FU** ou medicamentos relacionados, como capecitabina e tegafur.



## UGT1A1

O gene **UGT1A1** produz uma enzima envolvida na transformação de pequenas moléculas lipofílicas, como hormonas, bilirrubina ou medicamentos, em metabolitos solúveis em água que o organismo consegue excretar. Uma mutação neste gene pode estar associada a um **aumento da toxicidade, devido à menor capacidade de excretar irinotecano**, um medicamento utilizado no tratamento do cancro colorretal.

Este biomarcador deve ser testado quando os seus níveis de **bilirrubina conjugada** estão baixos e se for candidato a uma dose elevada de irinotecano (>180 mg/m<sup>2</sup>).

## Biomarcadores e tratamentos emergentes

Com a evolução da ciência, novos biomarcadores estão a surgir como possíveis alvos para o desenvolvimento de medicamentos e para o planeamento de tratamentos.

É possível que estes biomarcadores sejam analisados se a Sequenciação de Nova Geração (NGS) foi utilizada para o perfil genético do seu tumor ou se estiver a participar num ensaio clínico.

Alguns desses biomarcadores incluem **MET, HER3, PTEN, TGF $\alpha$ , anfirregulina e epirregulina, além de EGFR**.



Além disso, a análise do **ADN tumoral circulante (ctDNA)** está a emergir como uma nova ferramenta para o perfil molecular de tumores. Este método tem um papel como marcador prognóstico, especialmente em cenários adjuvantes e na deteção de doenças recorrentes.

O uso destes biomarcadores e a sua implicação na progressão do cancro e no tratamento ainda estão a ser estudados. É recomendável discutir a sua relevância no seu caso específico com o seu médico.

É igualmente importante **saber que existem ensaios clínicos a investigar novos medicamentos direcionados a mutações em biomarcadores já bem definidos**. Estar informado sobre as mutações dos seus biomarcadores pode ajudá-lo a identificar qual ensaio clínico poderá ser adequado para si.

Os biomarcadores são uma ferramenta poderosa na luta contra o cancro colorretal. Tem o direito de saber se foi testado para biomarcadores e quais foram os resultados. Receber um diagnóstico de cancro pode ser assustador, e há muita informação para processar. Conversar com a sua equipa médica sobre a análise de biomarcadores pode ajudá-lo a compreender os próximos passos e a explorar todas as oportunidades de tratamento que possam ser adequadas ao seu caso pessoal.

# Glossário

## Resistência adquirida

Ocorre quando um tumor deixa de responder a um tratamento que anteriormente era eficaz. Isto pode acontecer devido a: 1) novas mutações adquiridas por células tumorais; ou 2) a predominância de um grupo de células pré-existentes com uma mutação que lhes confere resistência ao tratamento.

## Apoptose

É a morte celular programada ou desencadeada pelo próprio organismo para controlar o desenvolvimento e o crescimento celular. Pode ser de natureza fisiológica e é ativada por sinais celulares geneticamente controlados. A apoptose desempenha um papel crucial nos organismos, permitindo a destruição de células danificadas e prevenindo o desenvolvimento de doenças como o cancro, que resulta da replicação descontrolada de células danificadas.

## ADN tumoral circulante (ctDNA)

É o ADN do tumor que pode ser encontrado na corrente sanguínea dos pacientes.

## ADN

É uma molécula que contém o código genético das células. Trata-se de uma estrutura em dupla hélice formada por quatro nucleótidos: **adenina (A)**, **citocina (C)**, **guanina (G)** e **timina (T)**, combinados com açúcar e fosfato. A sequência destas bases determina a informação necessária para construir e manter um organismo.

## Exão

É a parte de uma sequência genética utilizada para produzir RNA e proteínas.

## Enzima

É uma proteína que participa nas reações químicas do organismo.

## Imunoterapia

É um tipo de tratamento contra o cancro que ajuda o sistema imunológico a identificar e combater as células cancerígenas.

## Checkpoint imunológico

É um conjunto de proteínas que regulam a resposta imunológica contra células externas e preservam a autotolerância. As células cancerígenas podem expressar proteínas específicas de checkpoint imunológico na sua superfície, inibindo as células T do sistema imunológico de as atacar e destruir.

## Gene

Um gene é uma parte do ADN que contém informações para produzir RNA e proteínas. O **Projeto Genoma Humano**, um esforço internacional de pesquisa que determinou a sequência do genoma humano, estimou que os humanos possuem entre 20.000 e 25.000 genes.

## Mutação genética

É uma alteração na sequência do ADN. Algumas mutações podem ser neutras, outras benéficas, e algumas podem ser prejudiciais, contribuindo para o desenvolvimento de patologias como o cancro.

## Mutação germinativa

É uma mutação presente nas células da linha germinativa (as células que originam espermatozoides ou óvulos). Esta mutação pode ser herdada pelos descendentes e também pode afetar todas as células do organismo.

## Proteína

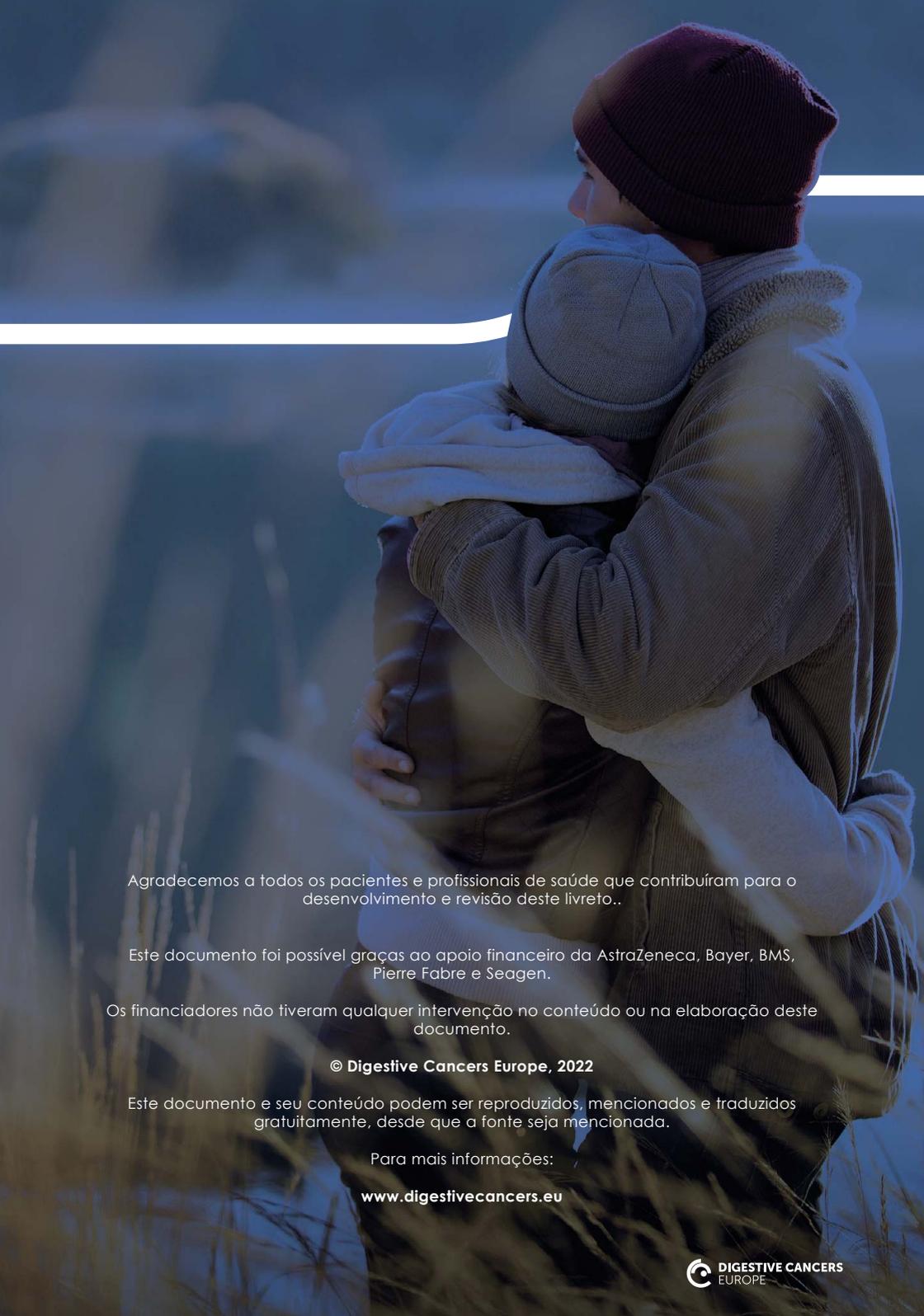
É uma molécula envolvida nas funções fisiológicas do organismo, formando também a estrutura de tecidos e órgãos. As proteínas são compostas por aminoácidos, cuja sequência define a sua estrutura tridimensional e a função específica.

## Mutação somática

É uma mutação que ocorre em células somáticas, ou seja, em qualquer célula do corpo que não seja da linha germinativa. Estas mutações não podem ser transmitidas aos descendentes.

## Tipo selvagem (WT)

Termo utilizado para descrever um gene ou proteína que não apresenta mutações.



Agradecemos a todos os pacientes e profissionais de saúde que contribuíram para o desenvolvimento e revisão deste livreto..

Este documento foi possível graças ao apoio financeiro da AstraZeneca, Bayer, BMS, Pierre Fabre e Seagen.

Os financiadores não tiveram qualquer intervenção no conteúdo ou na elaboração deste documento.

© **Digestive Cancers Europe, 2022**

Este documento e seu conteúdo podem ser reproduzidos, mencionados e traduzidos gratuitamente, desde que a fonte seja mencionada.

Para mais informações:

[www.digestivecancers.eu](http://www.digestivecancers.eu)