



Digestive Cancers Europe

De ce este vitală abordarea personalizată?

*Un ghid pentru pacienți despre biomarkeri
în cancerul colorectal metastatic*



**DIGESTIVE CANCERS
EUROPE**

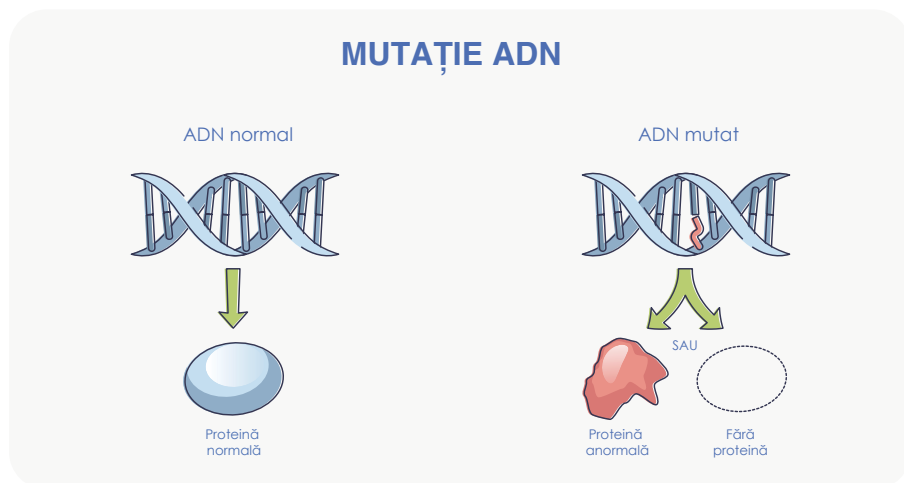
Cuprins:

Ce este un biomarker?	3
De ce poate fi important să cunoști biomarkerii tumorii tale?	4
Ce informații poate oferi un biomarker?	4
Care sunt biomarkerii comuni?	5
How are biomarkers tested?	5
When should biomarkers be tested?	6
What are some common biomarkers?	7
Biomarkeri tumorali comuni	7
BRAF	7
CEA	8
HER2	9
KRAS	10
MSS/MSI-H	10
NRAS	12
NTRK	12
PIK3CA	13
SIDEDNESS	13
Biomarkeri farmacodinamici	15
DPYD	15
UGT1A1	16
Biomarkeri și tratamente emergente	16
Glosar	18

Ce este un biomarker?

Un biomarker este o moleculă biologică găsită în sânge, alte fluide corporale sau țesuturi. Acesta oferă o **indicație despre un proces normal sau anormal, sau despre o condiție sau boală**. Biomarkerii sunt larg folosiți în medicină pentru a evalua diferite procese fiziologice și boli. Sunt un instrument pentru măsurarea modului în care funcționează corpul. Un biomarker poate fi o modificare a ADN-ului, ARN-ului sau proteinelor. Corpul uman este compus din celule. Fiecare celulă conține ADN-ul nostru care este folosit pentru a produce ARN-uri și proteine.

ADN-ul este macromolecula care conține toate informațiile necesare pentru funcționarea corpului nostru, iar ARN-ul este molecula care citește această informație și o traduce în proteine. Alterările în ADN pot fi reflectate în secvența propriului ADN, în ARN-uri și proteine, influențând astfel modul în care funcționează celulele și organele.



Un tip de modificare a ADN-ului se numește mutație. Aceasta are loc când un fragment de ADN s-a schimbat. Când această mutație este prezentă doar în ADN-ul celulelor tumorale, se numește **mutație somatică**. În cancerul colorectal, majoritatea mutațiilor de ADN sunt somatice, ceea ce înseamnă că nu afectează membrii familiei tale. Doar un mic procent din pacienții cu cancer colorectal au mutații (**mutație germlinală**) care pot fi transmise descendenților.

Mutațiile de ADN și, prin urmare, alterările de ARN și proteine pot fi detectate prin măsurarea biomarkerilor.

De ce poate fi important să cunoști biomarkerii tumorii tale

Fiecare tumoră este unică. A cunoaște biomarkerii tumorii tale este ca și cum ai cunoaște amprentele mâinii tale. Este o caracterizare a tumorii tale care poate oferi medicului tău o mulțime de informații și te poate ajuta să găsești tratamentul cel mai potrivit.

Ce informații poate oferi un biomarker?

Un biomarker poate fi **diagnostic** și ajuta la identificarea tipului de cancer. Există biomarkeri de **prognostic** folosiți pentru a afla mai multe despre evoluția estimată a cancerului dacă acesta nu este tratat.

Biomarkerii predictivi pot prezice dacă corpul va răspunde sau nu la un tratament specific. Biomarkerii **farmacodinamici** ajută la deciziile de dozare a tratamentului. În cele din urmă, biomarkerii de **recurență** sunt folosiți pentru a monitoriza evoluția cancerului după ce a fost tratat. Unii biomarkeri pot acoperi diferite informații în același timp.



Cine ar trebui să beneficieze de testarea biomarkerilor?

Testarea biomarkerilor ar trebui realizată la pacienții cu cancer colorectal avansat sau metastatic pentru a identifica caracteristicile tumorilor și pentru a determina strategia de tratament cea mai potrivită.

Toți pacienții cu cancer colorectal ar trebui evaluați pentru Instabilitatea Microsatelitelor (MSI), indiferent de stadiul bolii. Dacă dorești să afli mai multe despre MSI, vezi [pagina 10](#).

În viitor, pot fi dezvoltate tratamente noi pentru biomarkeri specifici. Recomandările de testare ar trebui să evolueze odată cu progresul științei.

Cum sunt testați biomarkerii?

Biomarkerii pot fi testați direct într-o probă de tumoră izolată în timpul operației, în timpul unei colonoscopii sau biopsiate ca un procedeu ambulatoriu. Unii biomarkeri sunt evaluați folosind o probă de sânge prin ceea ce se numește **biopsie lichidă**.

Diferite tehnici de laborator pot fi folosite pentru a testa biomarkerii:

- **Imunohistochimia (IHC)** permite detectarea biomarkerilor direct în probele tumorale.
- **Secvențierea și secvențierea de generație următoare (NGS)** pot citi secvența de ADN a unui sau mai multor biomarkeri deodată. Acest lucru se realizează de obicei cu ADN extras din țesutul tumoral.
- Alte tehnici care pot fi folosite pentru a evalua biomarkerii tumorali sunt PCR cu transcriptază inversă (**Rt-PCR**) sau **hibridizarea fluorescentă in situ (FISH)**. Ambele tehnici pot identifica numărul de copii al biomarkerilor specifici folosind fluorescența. **Rt-PCR detectează ARN-ul și FISH atât ADN-ul cât și ARN-ul.**



Când ar trebui să fie testați biomarkerii?

Biomarkerii ar trebui testați la **diagnosticarea cancerului colorectal avansat** (cu excepția pentru MSI). De asemenea, pot fi retestați în timpul tratamentului, deoarece profilul de biomarkerilor dvs. poate să se schimbe pe parcursul tratamentului.

Rezistența dobândită la unele terapii poate indica faptul că tumorile dvs. au acum un profil de biomarkeri diferit, iar medicul poate decide să retesteze biomarkerii dvs.



Care sunt biomarkerii comuni?

Biomarkerii tumorali comuni includ:

BRAF

BRAF este o genă care produce o proteină cu același nume, *BRAF*. Proteina *BRAF* se produce când celula are nevoie să crească. **O neregularitate în producția de BRAF poate cauza creșterea continuă a celulelor**, ducând la dezvoltarea cancerului.

Mutațiile *BRAF* sunt **mutații somatice** găsite în tumorile a 8-12% dintre pacienții cu cancer colorectal metastatic. Cea mai comună mutație *BRAF* se numește V600E, deși există și alte mutații *BRAF* mai puțin frecvente.

Mutația *BRAF* V600E este un **biomarker prognostic pentru creșterea agresivă** a tumorii. Riscul de mortalitate pentru pacienții cu o mutație *BRAF* este de peste două ori mai mare comparativ cu cei cu un gen *BRAF* normal. Așadar, cunoașterea unei mutații a genului *BRAF* indică necesitatea unui **început rapid de îngrijire cu tratament eficient** datorită agresivității bolii.

Un tratament anti-*BRAF* a fost aprobat, administrat în combinație cu tratament anti-EGFR (encorafenib + cetuximab).



Mutația *BRAF* este, de asemenea, un biomarker predictiv, ceea ce înseamnă că prezice dacă tumora dvs. probabil **nu va răspunde la tratamentul cu inhibitori de EGFR** atunci când este administrat singur sau în combinație cu chimioterapia.

Există o mulțime de cercetări și noi tratamente dezvoltate pentru mutațiile genelor *BRAF* în zilele noastre. Ar trebui să discutați acest lucru cu echipa dvs. medicală.

Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) recomandă ca **toți pacienții cu cancer colorectal să fie testați pentru mutații BRAF în momentul diagnosticului**. În plus, mutațiile *BRAF* ar trebui evaluate împreună cu mutațiile *KRAS* și *NRAS*.

CEA

CEA înseamnă Antigen Carcinoembrionar. Este un biomarker produs de celulele tumorale care poate fi măsurat în sânge. Poate fi folosit pentru a monitoriza progresia bolii dvs. Nivelurile de CEA din sângele ar trebui să scadă după ce tumora a fost îndepărtată prin chirurgie sau după tratamentul cu medicamente. Dacă acest lucru nu se întâmplă, poate fi un semn că tumora nu a fost îndepărtată complet sau a recidivat.

De asemenea, dacă nivelurile dvs. de CEA nu scad în timpul chimioterapiei, ar putea însemna că cancerul nu răspunde la tratamentul actual.

Este important de reținut **că testul pentru biomarkerul CEA are unele limitări deoarece nu este întotdeauna asociat cu progresia sau recurența cancerului**. Acest lucru se datorează faptului că măsoară doar nivelurile de proteine și acestea pot fi influențate de factori care nu sunt legați de cancer

Un rezultat CEA negativ nu garantează că cancerul nu a revenit și dacă este pozitiv, nu înseamnă neapărat că cancerul a revenit. Rezultatele testelor pot necesita repetare sau confirmare prin teste suplimentare, iar rezultatele trebuie discutate cu echipa dvs. de asistență medicală.

HER2

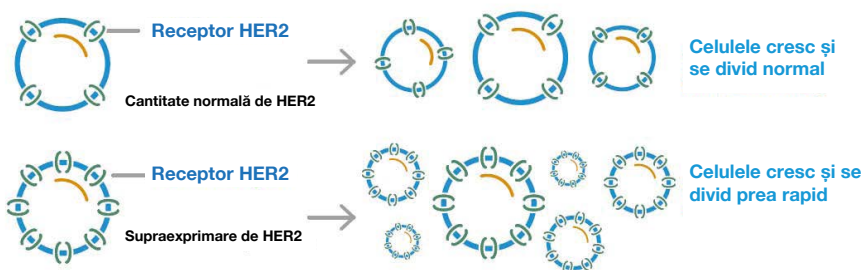
HER2, de asemenea numit ERBB2, este un gen care produce o proteină ce se află pe suprafața **tuturor celulelor epiteliale umane**, celule care acoperă suprafețele organelor din corp și funcționează ca o barieră protectoare.

Această proteină este un receptor care transmite mesajul de a crește sau nu din exteriorul celulelor către interior.

În aproximativ 8% din cancerele rectale și 3% din cancerele de colon, genul *HER2* poate fi amplificat, ceea ce înseamnă că există o supra-producție a proteinei.

Amplificarea și supraexpresia *HER2* sunt biomarkeri predictivi ai unui răspuns **slab la tratamentul cu inhibitori de EGFR**. Cu toate acestea, dovezi recente susțin utilizarea tratamentului anti-*HER2* în cancerul colorectal metastatic cu supraexpresie sau amplificare *HER2*. Se recomandă cu insistență înscrierea în studii clinice.

Mutațiile *HER2* pot fi, de asemenea, dobândite în timp ca un mecanism de rezistență la terapii precum inhibitorii de EGFR — prin urmare, repetarea testelor *HER2* în progresia bolii sau recurența poate fi utilă.



KRAS

KRAS este un gen care produce proteina *KRAS*, având un rol major în **reglarea ciclului celular**. Aproximativ **40% dintre pacienții cu cancer colorectal** au mutații tumorale în gena *KRAS*. Cele mai comune mutații *KRAS* sunt localizate într-o parte specifică a genului numită exoni, numerele 2, 3 și 4.

Cunoașterea statusului *KRAS* este importantă pentru deciziile de tratament. Tumorile cu mutații *KRAS* **sunt puțin probabil să răspundă la inhibitorii de EGFR**, cum ar fi panitumumab și cetuximab, astfel încât dacă aveți una dintre aceste mutații, nu ar trebui să primiți aceste medicamente.

Mutațiile *KRAS* pot fi, de asemenea, dobândite în timp ca un mecanism de rezistență la terapii precum inhibitorii de EGFR — prin urmare, repetarea testelor de *KRAS* în progresia bolii sau recurența poate fi utilă.

MSS/MSI-H

ADN-ul conține gene de reparare a nepotrivirii ADN(MMR) care sunt implicate în **repararea codului genetic** dacă acesta este duplicat incorect în timpul procesului de replicare celulară. Principalele gene MMR sunt *MLH1*, *MSH2*, *MHS6*, *PMS2* și *EPCAM1*. Când procesul MMR funcționează corect, celulele sunt definite ca **MicroSatelitar Stabilă (MSS)**, în timp ce o mutație în genele MMR poate cauza deficiență de MMR, acest lucru putând duce la **instabilitatea microsatelitară (MSI-înalt sau MSI-H)**.

Deficiența de MSI-H/MMR apare în **15% din totalul cancerelor colorectale**, și în **4% din cancerele colorectale de etapă IV/metastatice**. Tumorile MSI-H sunt mult mai rare în cancerul rectal (se găsesc în 0.5-1% dintre pacienți). Mutațiile asociate cu deficiența de MSI-H/MMR apar în **95-97% din cazuri doar în celulele tumorale și nu în toate celulele corpului** (mutație somatică).

Deși 3-5% dintre pacienții cu deficiență de MSI-H/MMR au **sindromul Lynch asociat**, ceea ce înseamnă că mutația MMR afectează toate celulele corpului lor și membrii familiei lor ar putea să o aibă de asemenea (mutație germinală). Pacienții cu sindromul Lynch au un risc mai mare de a dezvolta alte tipuri de cancer și ar trebui să discute cu un consilier genetic. Pentru mai multe informații despre sindromul Lynch, citiți acest pliant pentru detalii suplimentare.

Este important ca **toți pacienții cu cancer colorectal să fie evaluați pentru deficiența de MSI-H/MMR**. MSI-H este relativ rar în cancerul colorectal în stadiul IV, dar cunoașterea acestui aspect despre tumoră este importantă deoarece vă califică pentru imunoterapie cu inhibitori ai punctelor de control imunitar.



NRAS

NRAS este un gen care produce proteina *NRAS*, având un rol major în reglarea ciclului celular. Aproximativ **5% dintre pacienții cu cancer colorectal** au mutații tumorale în gena *NRAS*. Cele mai comune mutații *NRAS* sunt situate într-o parte specifică a genului numită exoni, numerele 2, 3 și 44.

Cunoașterea stării *NRAS* este importantă pentru deciziile de tratament. Tumorile cu mutații *NRAS* sunt **puțin probabil să răspundă la inhibitorii de EGFR**, cum ar fi panitumumab și cetuximab, astfel încât dacă aveți una dintre aceste mutații, nu ar trebui să primiți aceste medicamente.

Mutațiile *NRAS* pot fi, de asemenea, dobândite în timp și să devină un mecanism de rezistență la terapii precum inhibitorii de EGFR — prin urmare, repetarea testelor de *NRAS* în progresia bolii sau recurența poate fi utilă.

NTRK

Există 3 gene *NTRK* (1, 2 și 3) care produc trei proteine similare: TRK-A, TRK-B și TRK-C. În condiții normale, proteinele TRK funcționează ca receptori, și **rolul lor este de a primi semnale de la celulele vecine** pentru a instrui celulele să crească și să se dividă. La mai puțin de 1% dintre pacienții cu cancer colorectal, genele *NTRK* pot fuziona cu alte gene nerelevante, producând astfel **proteine de fuziune *NTRK*** care promovează creșterea și diviziunea celulară necontrolată în celulele canceroase.

Fenomenul de fuziune *NTRK* apare de obicei când celulele tumorale sunt, de asemenea, deficiente în MSI-H/MMR.

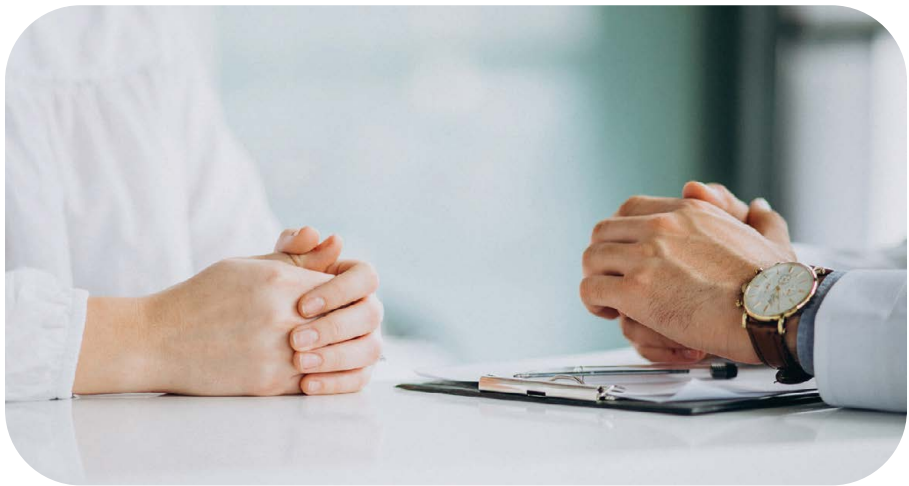
Există medicamente disponibile care vizează **proteinele de fuziune *NTRK***, cum ar fi larotrectinib și entrectinib. Secvențierea de generație următoare (NGS), PCR, FISH și imunohistochimia sunt metode comune pentru detectarea fuziunilor *NTRK*. **Este important de subliniat că mutațiile *NTRK* sunt diferite de fuziunile *NTRK*, iar medicamentele menționate anterior s-ar putea să nu funcționeze împotriva mutațiilor *NTRK*.**

PIK3CA

Genul *PIK3CA* este responsabil pentru producerea unei proteine care face parte dintr-o enzimă numită fosfatidilinositol 3-chinază (PI3K). PI3K reglează multe procese celulare, inclusiv proliferarea, migrația sau mișcarea celulelor, apoptoza sau moartea celulară programată și supraviețuirea. Mutatia este o mutație driver care promovează **creșterea celulelor**.

Analiza de rutină a acestui biomarker nu este recomandată, dar dacă aveți un panou complet de biomarkeri realizat prin Secvențiere de Nouă Generație (NGS) sau participați la un studiu clinic, se poate analiza *PIK3CA*.

Unele studii arată că o mutație într-o parte specifică a *PIK3CA* (exonul 20) poate prezice **rezistența la terapia cu anticorpi EGFR**. Cu toate acestea, *PIK3CA* nu este considerat un biomarker predictiv.



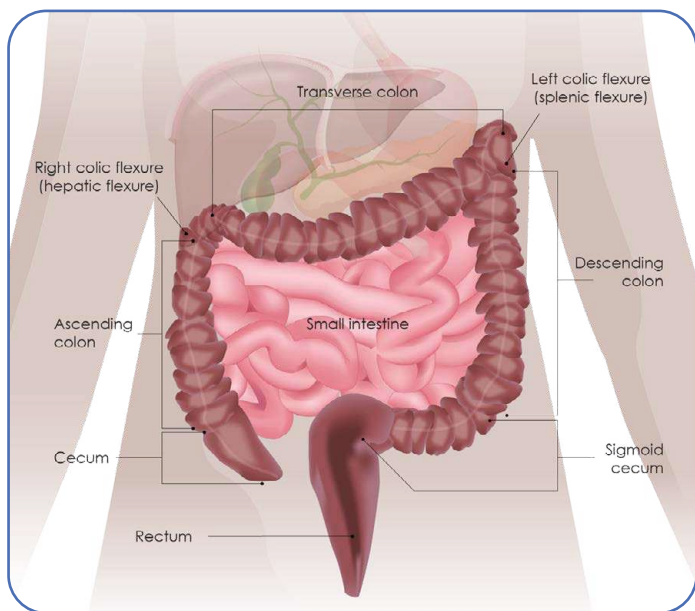
LOCALIZAREA TUMORII

Colonul este ultima parte a intestinului nostru. Părțile colonului pe partea dreaptă a abdomenului nostru sunt cecumul, colonul ascendent și flexura hepatică. Pe partea stângă, avem flexura splenică, colonul descendent și sigmoidul.

Localizarea tumorii, în partea dreaptă sau stângă, poate influența caracteristicile și tratamentul acesteia..

În cazul tumorilor **situate în partea dreaptă**, histologia lor plată și simptomatologia nespecifică (anemie, vărsături) pot face ca acestea să fie mai greu de detectat într-un stadiu incipient. Mutațiile asociate cu deficiența MSI-H/MMR sunt frecvent observate. Aceasta prevestește **un răspuns pozitiv la inhibitorii punctelor de control și la imunoterapii.**

Tumorile de pe **partea stângă** au o morfologie similară cu polipii și se asociază cu simptome precum schimbări în obiceiurile intestinale, sânge în scaun și obstrucție intestinală. De obicei, sunt diagnosticate într-un stadiu mai timpuriu și **au un prognostic mai bun.**



În plus, **localizarea influențează tratamentul de primă linie în cazul tumorilor fără mutații RAS și BRAF.** La tumorile de pe partea dreaptă există un beneficiu limitat al medicamentelor anti-EGFR în combinație cu chimioterapia, în timp ce tumorile de pe partea stângă beneficiază de medicamentele anti-EGFR în combinație cu chimioterapia.

De asemenea, colonul transversal traversează atât partea dreaptă, cât și pe cea stângă. Având în vedere originea embrionară a colonului transversal,

transversul proximal (mai aproape de ficat) este considerat de partea dreaptă, în timp ce transversul distal (mai aproape de vezică) este considerat de partea stângă. Doar 5% dintre cancerurile de colon apar în colonul transversal.

Biomarkeri farmacodinamici

DPYD

PYD este un gen care produce o proteină cu funcție enzimatică care **elimină 5-fluorouracilul (5-FU)** din corpul nostru. 5-FU este un medicament frecvent utilizat în tratamentul cancerului. Mutațiile în acest gen sunt asociate cu o capacitate redusă de a metaboliza medicamente precum 5-fluorouracilul (5FU) și chimioterapiile bazate pe fluoropirimidine (capecitabină, FOLFOX, FOLFIRI sau FOLFIRINOX).

Pacienții cu activitate enzimatică mai puțin eficientă care sunt tratați cu 5-FU sau regimuri bazate pe 5FU sau medicamente similare pot experimenta **efecte secundare grave** precum neutropenia (scăderea globulelor albe care crește riscul de infecții), diareea și mucozita (inflamație și ulcerare de la gură până la anus) și, în cazuri extreme, complicații potențial mortale.

Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) a recomandat ca **pacienții să fie evaluați pentru lipsa enzimei DPYD înainte de a începe tratamentul cancerului cu 5-FU** sau cu medicamentele înrudite, capecitabina și tegafur.



UGT1A1

Genul UGT1A1 produce o enzimă implicată în transformarea moleculelor mici lipofile, cum ar fi hormonii, bilirubina sau medicamentele, în metaboliți solubili în apă pe care corpul nostru îi poate excreta. O mutație în acest gen poate fi asociată cu o **toxicitate crescută datorită capacității reduse de a excreta irinotecanul**, un medicament utilizat pentru tratamentul cancerului colorectal.

Acest biomarker ar trebui evaluat când nivelurile dvs. de **bilirubină conjugată** sunt scăzute și dacă ești candidat pentru un tratament cu irinotecan la doză mare (>180 mg/m²).

Biomarkeri și tratamente emergente

Pe măsură ce știința evoluează, apar noi biomarkeri ca posibile ținte pentru dezvoltarea de medicamente și proiectarea tratamentelor. Ați putea avea acești biomarkeri analizați dacă s-a utilizat Secvențierea de Nouă Generație pentru a-ți profila tumora sau dacă participați într-un studiu clinic.

Unii dintre acești biomarkeri sunt **MET, HER3, PTEN, TGF- α , amfiregulină și epiregulină și EGFR**.



Also, the analysis of **circulating tumour DNA (ctDNA)** is emerging as a new tool for the molecular profiling of tumours. It has a role as a prognostic marker especially in adjuvant settings and for the detection of recurrence diseases.

The use of these biomarkers and their implication in cancer progression and treatment is still under study. You might want to discuss their relevance in your specific case with your doctor.

Also, be informed that **there are clinical trials investigating new drugs targeting already well-defined biomarker mutations**. Being informed of your biomarker mutations can help you figure out which clinical trial may be good for you.

Biomarkerii sunt un instrument puternic în lupta împotriva cancerului colorectal. Aveți dreptul să știți dacă ați fost testat pentru biomarkeri și care sunt rezultatele. A primi un diagnostic de cancer poate fi înfricoșător, iar volumul mare de informații poate fi copleșitor. Discutarea analizelor dvs. privind biomarkerii cu echipa medicală vă poate ajuta să înțelegeți ce urmează și să explorați toate oportunitățile de tratament care se pot adapta cazului dvs.

Glosar

Rezistență dobândită

Aceasta apare atunci când o tumoră nu mai răspunde la un tratament care funcționa anterior. Se întâmplă atunci când: 1)noi celule tumorale dobândesc mutații noi sau 2)un grup de celule preexistente cu o mutație capabilă să reziste tratamentului devine dominant.

Apoptoza

Este moartea celulară programată sau declanșată de organism pentru a controla dezvoltarea și creșterea acestuia. Poate fi de natură fiziologică și este activată de semnale celulare genetic controlate. Apoptoza are un rol foarte important în organisme, deoarece permite distrugerea celulelor deteriorate, prevenind apariția bolilor precum cancerul, care este consecința replicării necontrolate a unei celule deteriorate.

ADN tumoral circulant (ctDNA)

Este ADN-ul tumorii care ar putea fi prezent în fluxul sanguin al pacienților.

ADN

O moleculă care conține codul genetic al celulelor. Este o moleculă în formă de dublu helix, formată din combinarea a patru nucleotide: **adenină (A)**, **citozină (C)**, **guanină (G) și timină (T)** conjugate cu zahăr și un fosfat. Ordinea sau secvența acestor baze determină informația disponibilă pentru construirea și menținerea unui organism.

Exon

Este partea unei secvențe de gen care este utilizată pentru a produce ARN și proteine.

Enzima

O proteină implicată în reacțiile chimice ale corpului.

Imunoterapia

Un tip de tratament împotriva cancerului care ajută sistemul tău imunitar să lupte împotriva cancerului.

Punct de control imunitar

Un grup de proteine care sunt regulatori-cheie ai răspunsului imun împotriva celulelor externe și pentru păstrarea autotoleranței. Celulele canceroase pot exprima, pe suprafața lor, proteine specifice de punct de control imunitar care împiedică celulele T ale sistemului imunitar să le atace și să le distrugă.

Genă

O genă este un fragment de ADN care conține informația pentru producerea de ARN și proteine. Un efort internațional de cercetare numit Proiectul Genomului Uman, care a lucrat pentru determinarea secvenței genomului uman și identificarea genelor pe care le conține, a estimat că oamenii au între 20.000 și 25.000 de gene.

Mutație genetică

O alterare în secvența ADN-ului. Unele mutații pot avea un efect minim, altele pot fi benefice sau pot fi periculoase, ducând la patologii precum cancerul.

Mutație germinală

O mutație prezentă în celulele tale germinale (celulele care devin spermatozoizi sau ovule când se maturează). Această mutație poate fi transmisă descendenților. De asemenea, o mutație germinală poate afecta toate celulele corpului tău.

Proteina

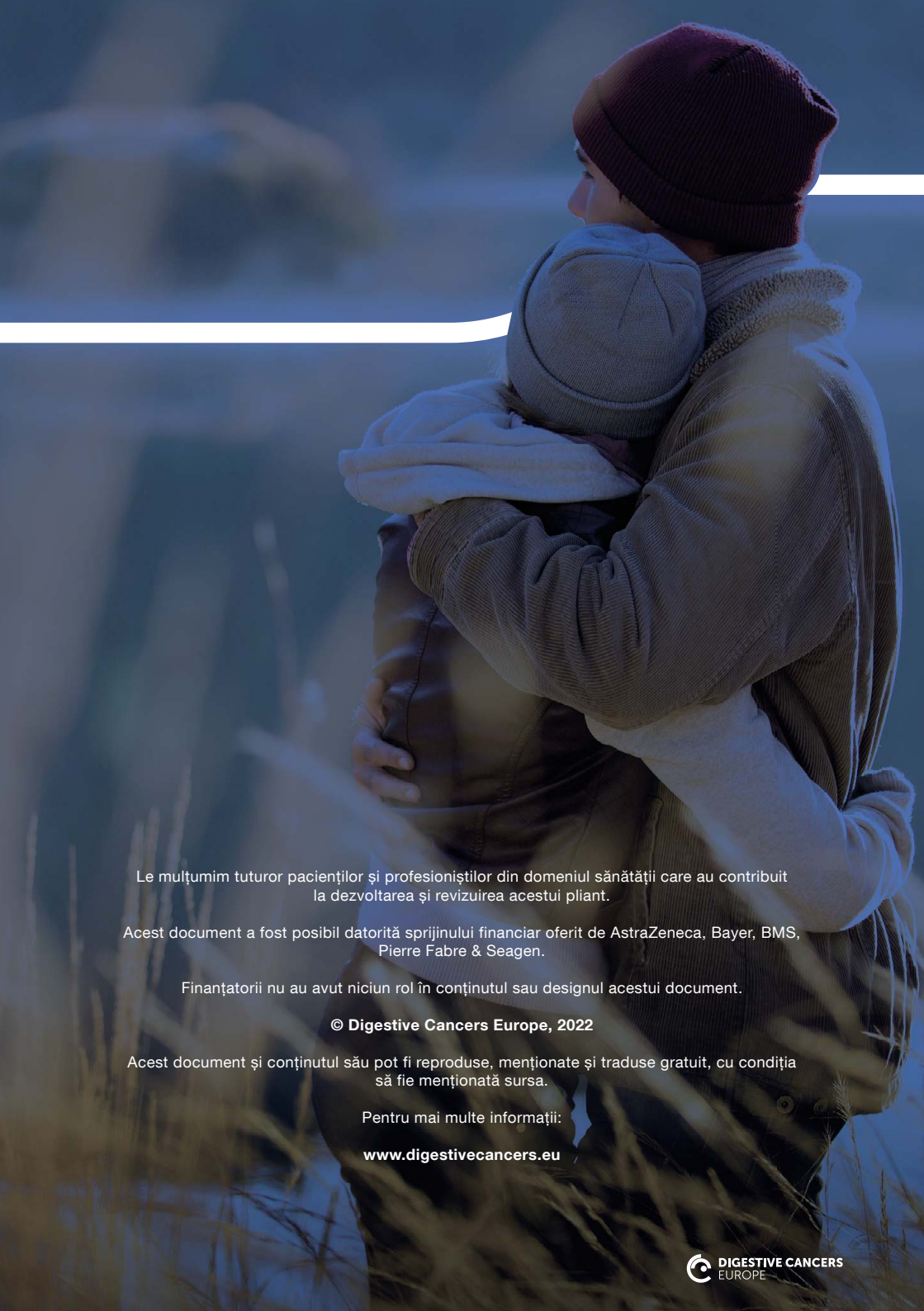
O moleculă implicată în funcțiile fiziologice ale corpului. Proteinele creează și structura anumitor țesuturi și organe ale corpului. Sunt compuse din aminoacizi. Secvența aminoacizilor determină structura tridimensională unică a fiecărei proteine și funcția sa specifică.

Mutație somatică

O mutație într-o celulă somatică. Aceste mutații nu implică linia germinală și, prin urmare, nu sunt transmise descendenților.

Tip sălbatic (WT)

Un termen utilizat pentru a indica faptul că un gen sau o proteină nu prezintă o mutație.



Le mulțumim tuturor pacienților și profesioniștilor din domeniul sănătății care au contribuit la dezvoltarea și revizuirea acestui pliant.

Acest document a fost posibil datorită sprijinului financiar oferit de AstraZeneca, Bayer, BMS, Pierre Fabre & Seagen.

Finanțatorii nu au avut niciun rol în conținutul sau designul acestui document.

© **Digestive Cancers Europe, 2022**

Acest document și conținutul său pot fi reproduse, menționate și traduse gratuit, cu condiția să fie menționată sursa.

Pentru mai multe informații:

www.digestivecancers.eu