



Digestive Cancers Europe

¿Por qué personalizar puede resultar vital?

Guía para pacientes sobre biomarcadores en el cáncer colorrectal metastásico



**DIGESTIVE CANCERS
EUROPE**

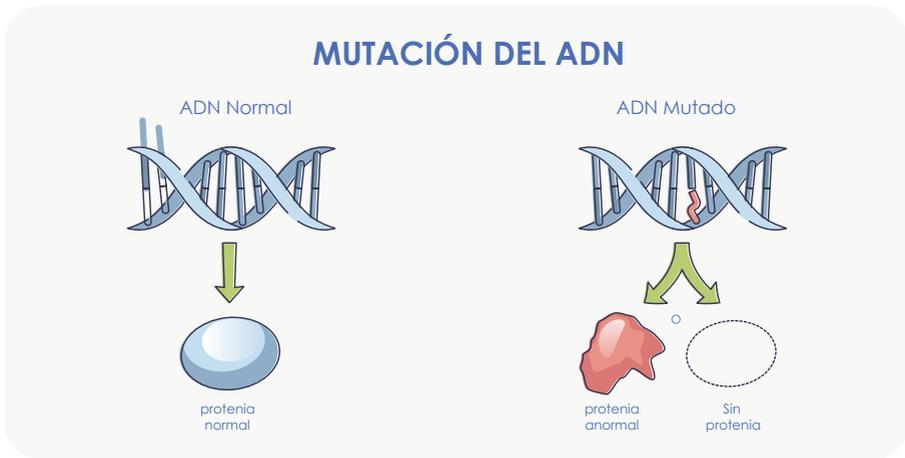
Índice de contenidos:

¿Qué es un biomarcador?	3
¿Por qué puede ser importante conocer los biomarcadores de tu tumor?	4
¿Qué información puede proporcionar un biomarcador?	4
¿Cuáles son algunos biomarcadores comunes?	5
¿Cómo se evalúan los biomarcadores?	5
¿Cuándo se deben evaluar los biomarcadores?	6
¿Cuáles son algunos biomarcadores comunes?	7
Los biomarcadores tumorales más comunes	7
BRAF	7
CEA	8
HER2	9
KRAS	10
MSS/MSI-H	10
NRAS	12
NTRK	12
PIK3CA	13
SIDEDNESS	13
Biomarcadores farmacodinámicos	15
DPYD	15
UGT1A1	16
Biomarcadores y tratamientos emergentes	16
Glosario	18

¿Qué es un biomarcador?

Un biomarcador es una molécula biológica encontrada en la sangre, otros fluidos corporales o tejidos. **Proporciona una indicación de un proceso normal o anormal, o de una condición o enfermedad.** Los biomarcadores son ampliamente utilizados en medicina para evaluar diferentes procesos fisiológicos y de enfermedades. Son una herramienta para medir cómo está funcionando el cuerpo. Un biomarcador puede ser un cambio en el ADN, ARN o proteínas.

El cuerpo humano está compuesto por células. Cada célula contiene nuestro ADN que se utiliza para producir ARNs y proteínas. El ADN es la macromolécula que contiene toda la información necesaria para hacer funcionar nuestro cuerpo y el ARN es la molécula que lee esta información y la traduce en proteínas. Las alteraciones en el ADN pueden reflejarse en la secuencia del propio ADN, en los ARNs y las proteínas, y así en cómo funcionan las células y los órganos.



Un tipo de alteración del ADN se llama mutación. Esto ocurre cuando un fragmento de ADN ha cambiado. Cuando esta mutación está presente solo en el ADN de las células tumorales, se llama **mutación somática**. En el cáncer colorrectal, la mayoría de las mutaciones de ADN son somáticas, lo que significa que no afectan a los miembros de tu familia. Solo un pequeño porcentaje de pacientes con cáncer colorrectal tienen mutaciones **(mutación germinal)** que pueden transmitirse a su descendencia.

¿Por qué puede ser importante conocer los biomarcadores de un tumor?

Cada tumor es único. Conocer los biomarcadores de un tumor es como conocer las huellas dactilares de una mano. Es una caracterización de tu tumor que puede proporcionarle a tu médico una gran cantidad de información y ayudarte a encontrar el tratamiento más adecuado.

¿Qué información puede proporcionar un biomarcador?

Un biomarcador puede ser **diagnóstico** y ayudar a identificar el tipo de cáncer. Hay biomarcadores **pronósticos** utilizados para aprender sobre el curso estimado del cáncer si no se trata.

Los biomarcadores **predictivos** pueden predecir si el cuerpo responderá o no a un tratamiento específico. Los biomarcadores **farmacodinámicos** ayudan a la hora de dosificar un tratamiento. Finalmente, los biomarcadores de **recurrencia** se utilizan para monitorear si el cáncer está regresando después de haber sido tratado. Algunos biomarcadores pueden cubrir diferentes informaciones al mismo tiempo.



¿ A quién se le debería realizar una prueba de biomarcadores?

Se le debería realizar una prueba de biomarcadores a los pacientes con cáncer colorrectal avanzado o metastásico para identificar las características de su tumor y determinar la estrategia de tratamiento más apropiada.

A todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico se les debería evaluar la Inestabilidad de Microsatélites (MSI), independientemente de la etapa de la enfermedad. Si desea aprender más sobre MSI, ve a la [página 10](#).

Pueden desarrollarse nuevos tratamientos para biomarcadores específicos en el futuro. Las recomendaciones de pruebas deben evolucionar a medida que avanza la ciencia.

¿Cómo se evalúan los biomarcadores?

Los biomarcadores pueden evaluarse directamente por una muestra de tumor recogida durante la cirugía, durante una colonoscopia o biopsiada como un procedimiento ambulatorio. Algunos biomarcadores se evalúan usando una muestra de sangre a través de lo que se llama **biopsia líquida**.

Diferentes técnicas de laboratorio pueden utilizarse para evaluar biomarcadores:

- **La inmunohistoquímica (IHC)** permite la detección de biomarcadores directamente en muestras de tumor.
- **La secuenciación y la secuenciación de próxima generación (NGS)** pueden leer la secuencia de ADN de uno o varios biomarcadores a la vez. Esto generalmente se realiza con ADN extraído de la muestra del tumor.
- Otras técnicas que pueden utilizarse para evaluar tus biomarcadores tumorales son la **PCR de transcriptasa inversa (RT-PCR) o la hibridación fluorescente in situ (FISH)**. Ambas técnicas pueden identificar el número de copias de biomarcadores específicos utilizando fluorescencia. RT-PCR detecta el ARN y FISH tanto el ADN como el ARN.



¿Cuándo se deben evaluar los biomarcadores?

Los biomarcadores deben evaluarse una vez se **diagnostica un cáncer colorrectal avanzado** (excepto para MSI). También puede ser reevaluado durante el tratamiento, ya que el perfil de los biomarcadores puede cambiar a lo largo de tratamiento.

La resistencia adquirida a algunas terapias puede indicar que el tumor tiene ahora un perfil de biomarcadores diferente y el médico puede decidir volver a evaluar los biomarcadores.



¿Cuáles son algunos biomarcadores comunes?

Los biomarcadores tumorales más comunes:

BRAF

BRAF es un gen que produce una proteína con el mismo nombre, *BRAF*. La proteína *BRAF* se produce cuando la célula necesita crecer. **Una irregularidad en la producción de *BRAF* puede causar que las células crezcan continuamente**, llevando al desarrollo del cáncer.

Las mutaciones de *BRAF* son mutaciones somáticas encontradas en los tumores del **8-12%** de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. La mutación más común en *BRAF* se llama V600E, aunque existen otras mutaciones de *BRAF* menos frecuentes.

La mutación *BRAF* V600E es un **biomarcador pronóstico** de crecimiento tumoral agresivo. El riesgo de mortalidad para pacientes con una mutación de *BRAF* es más del doble que para aquellos con un gen *BRAF* normal. Por lo tanto, conocer sobre una mutación del gen *BRAF* indica la necesidad de un inicio **rápido de cuidado con tratamiento efectivo** debido a la agresividad de la enfermedad.

Un tratamiento anti-*BRAF* ha sido aprobado, administrado en combinación con tratamiento anti-EGFR (encorafenib + cetuximab).



La mutación BRAF también es un biomarcador predictivo, lo que significa que predice que tu tumor probablemente **no responderá al tratamiento con inhibidores de EGFR** cuando se administra solo o en combinación con quimioterapia.

Se está investigando mucho en relación a esta mutación del gen BRAF. Si fuera el caso debería hablarlo con su médico.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) recomienda que **todos los pacientes con cáncer colorrectal sean evaluados para mutaciones de BRAF en el momento del diagnóstico**. Además de ésta se deben evaluar las mutaciones de KRAS y NRAS.

CEA

CEA significa Antígeno Carcinoembrionario. Es un biomarcador producido por células tumorales que puede medirse en la sangre. Puede utilizarse para monitorear la progresión de la enfermedad. Los niveles de CEA en tu sangre deberían disminuir después de que el tumor haya sido extirpado mediante cirugía o posterior al tratamiento. Si esto no ocurre, puede ser una señal de que el tumor no fue extirpado en su totalidad o puede que haya vuelto.

Además, si los niveles de CEA no disminuyen durante la quimioterapia, podría significar que el tratamiento no está respondiendo.

Es importante recordar que **la prueba de biomarcadores CEA tiene algunas limitaciones porque no siempre está asociada con la progresión o recurrencia del cáncer**. Esto se debe a que solo mide niveles de proteínas y estos niveles pueden ser influenciados por factores que no están relacionados con el cáncer.

Si el CEA es negativo, no garantiza que el cáncer no haya regresado y si es positivo, no significa que el cáncer haya vuelto. Puede que sea necesario repetir las pruebas o realizar pruebas adicionales.

HER2

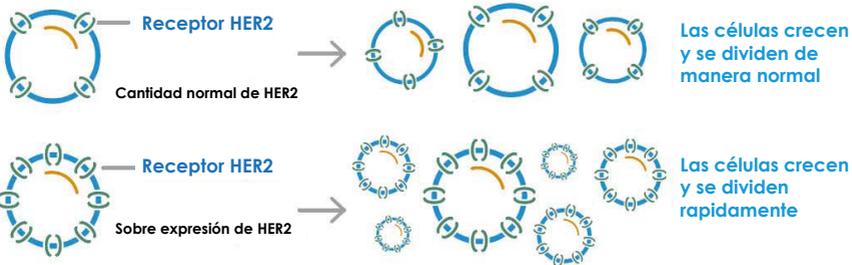
HER2, también llamado *ERBB2*, es un gen que produce una proteína que está presente en la superficie de todas las células **epiteliales humanas**, las células que cubren las superficies de los órganos en el cuerpo y funcionan como una barrera protectora.

Esta proteína es un receptor que transmite el mensaje de crecer o no crecer desde el exterior de las células hacia el interior.

En aproximadamente el 8% de los cánceres rectales y el 3% de los cánceres de colon, el gen *HER2* puede ser amplificado, lo que significa que hay una sobreproducción de la proteína.

La amplificación y sobreexpresión de *HER2* son biomarcadores predictivos de una **respuesta pobre al tratamiento con inhibidores de EGFR**. Aunque evidencias recientes apoyan el uso de tratamiento *anti-HER2* en cáncer colorrectal metastásico con sobreexpresión o amplificación de *HER2*. Se recomienda la participación en inscripción en ensayos clínicos.

Las mutaciones de *HER2* también pueden adquirirse con el tiempo como un mecanismo de resistencia a terapias como los inhibidores de EGFR — por lo tanto, repetir las pruebas de *HER2* en la progresión de la enfermedad o recurrencia puede ser útil.



KRAS

KRAS es un gen que produce la proteína KRAS que tiene un papel mayor en la **regulación del ciclo celular**. Aproximadamente el **40% de los pacientes con cáncer colorrectal** tienen mutaciones tumorales en el gen KRAS. Las mutaciones de KRAS más comunes están ubicadas en una parte específica del gen llamada exones, números 2, 3 y 4.

Conocer el estado de KRAS es importante para tomar decisiones en relación al tratamiento. Los tumores con mutaciones de KRAS son **poco probables que respondan a inhibidores de EGFR**, como panitumumab y cetuximab, por lo que si tienes una de estas mutaciones, no se deberían recibir estos medicamentos.

Las mutaciones de KRAS también pueden adquirirse con el tiempo como un mecanismo de resistencia a terapias como los inhibidores de EGFR — por lo tanto, repetir las pruebas de KRAS en la progresión de la enfermedad o recurrencia puede ser útil.

MSS/MSI-H

El ADN contiene genes de reparación de apareamiento incorrecto (MMR) que están involucrados en **reparar nuestro código genético** si se duplica incorrectamente durante el proceso de replicación celular. Los principales genes MMR son MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM1. Cuando el proceso MMR funciona correctamente, las células se definen como **MicroSatélite Estables (MSS)**, mientras que una mutación en los genes MMR puede causar deficiencia de MMR, esto puede llevar a inestabilidad de **microsatélites (MSI-alto o MSI-H)**.



La deficiencia de MSI-H/MMR ocurre en el **15% de todos los cánceres colorrectales**, y en el 4% de los cánceres colorrectales de etapa IV/metastásicos. Los tumores MSI-H son mucho más raros en el cáncer rectal (se encuentran en el 0.5-1% de los pacientes). Las mutaciones asociadas con la deficiencia de MSI-H/MMR ocurren en el **95-97% de los casos solo en las células tumorales** y no en todas las células del cuerpo (mutación somática).

Aunque el 3-5% de los pacientes con deficiencia de MSI-H/MMR tienen un **síndrome de Lynch** asociado, lo que significa que la mutación MMR está afectando todas las células de su cuerpo y sus familiares también podrían tenerla (mutación germinal). Los pacientes con síndrome de Lynch tienen un mayor riesgo de desarrollar otros cánceres y deberían hablar con un consejero genético. Para más información sobre el síndrome de Lynch lee [este folleto](#) para más detalle.

Importante, **todos los pacientes con cáncer colorrectal deberían ser evaluados para la deficiencia de MSI-H/MMR**. MSI-H es relativamente poco común en el cáncer colorrectal de etapa IV, pero saber esto sobre el tumor es importante ya que lo habilita a recibir tratamiento de inmunoterapia con **inhibidores del punto** de control inmunitario.



NRAS

NRAS es un gen que produce la proteína NRAS que tiene un papel mayor en la **regulación del ciclo celular**. Aproximadamente el **5% de los pacientes con cáncer colorrectal** tienen mutaciones tumorales en el gen NRAS. Las mutaciones de NRAS más comunes están ubicadas en una parte específica del gen llamada exones, números 2, 3 y 4.

Conocer tu estado de NRAS es importante para las decisiones de tratamiento. Los tumores con mutaciones de NRAS son **poco probables que respondan a inhibidores de EGFR**, como panitumumab y cetuximab, por lo que si tienes una de estas mutaciones, no deberías recibir estos medicamentos.

Las mutaciones de NRAS también pueden desarrollarse con el tiempo y convertirse en un mecanismo de resistencia a terapias como los inhibidores de EGFR — por lo tanto, repetir las pruebas de NRAS en la progresión de la enfermedad o recurrencia puede ser útil.

NTRK

NTRK Existen 3 genes NTRK (1, 2 y 3) que producen tres proteínas similares: TRK-A, TRK-B y TRK-C. En situaciones normales, las proteínas TRK funcionan como receptores, y su papel es **recibir señales de células vecinas** para instruir a las células a crecer y dividirse. En menos del 1% de los pacientes con cáncer colorrectal, **los genes NTRK** pueden fusionarse con otros genes no relacionados, lo que produce lo que se llama proteínas de fusión NTRK que promueven el crecimiento y la división celular descontrolados en las células cancerosas.

Usualmente, el fenómeno de fusión NTRK ocurre cuando las células tumorales también son deficientes en MSI-H/MMR.

Existen medicamentos disponibles que se dirigen a las proteínas de fusión NTRK, como larotrectinib y entrectinib. La secuenciación de próxima generación (NGS), PCR, FISH e inmunohistoquímica son métodos comunes para detectar fusiones NTRK. **Es importante destacar que las mutaciones NTRK son diferentes de las fusiones NTRK, y los medicamentos mencionados anteriormente pueden no funcionar contra las mutaciones NTRK.**

PIK3CA

El gen PIK3CA es responsable de producir una proteína, que es parte de una enzima llamada fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K). PI3K regula muchos procesos celulares incluyendo la proliferación, migración o movimiento de las células, la apoptosis o muerte celular programada y la supervivencia. La mutación es una **mutación impulsora** que promueve el **crecimiento de las células**.

El análisis rutinario de este biomarcador no se recomienda, pero si tienes un panel de biomarcadores completo realizado en tu tumor mediante Secuenciación de Nueva Generación (NGS) o estás **participando en un ensayo clínico**, se puede analizar PIK3CA.

Algunos estudios muestran que una mutación en una parte específica de PIK3CA (exón 20) puede predecir **resistencia a la terapia con anticuerpos EGFR**, aunque PIK3CA no se considera un biomarcador predictivo.



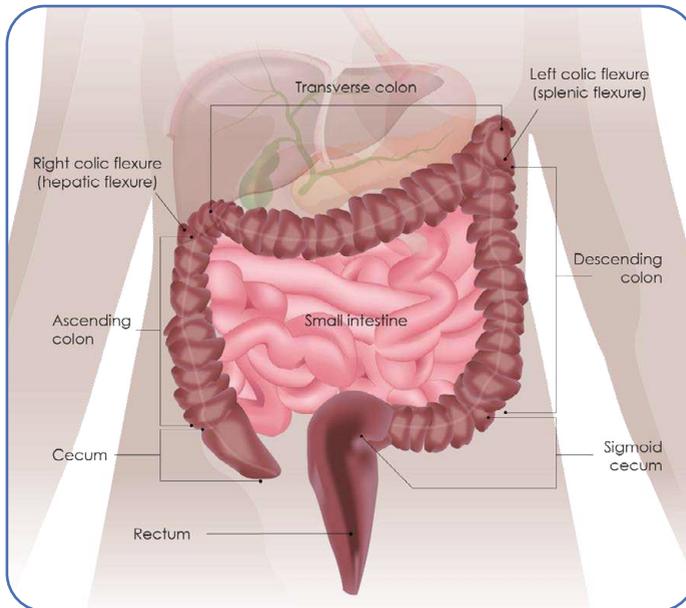
SIDEDNESS

El colon es la última parte de nuestro intestino. Las partes del colon en el lado derecho de nuestro abdomen son el ciego, el colon ascendente y la flexura hepática. En el lado izquierdo, tenemos la flexura esplénica, el colon descendente y el sigmoides.

La ubicación derecha o izquierda del tumor puede influir en las características y tratamiento.

En los tumores del lado derecho, su histología plana y sintomatología inespecífica (anemia, vómitos) pueden hacerlos más difíciles de detectar en una etapa temprana y se observan comúnmente mutaciones asociadas con la deficiencia de MSI-H/MMR se observan comúnmente. Este hecho predice una respuesta **positiva a los inhibidores de puntos de control e inmunoterapias**.

Los **tumores del lado izquierdo** tienen una morfología similar a los pólipos y se asocian con síntomas como cambios en los hábitos intestinales, sangre en las heces y obstrucción intestinal. Generalmente se diagnostican en una etapa más temprana y **tienen un mejor pronóstico**.



Además, **la lateralidad influye en el tratamiento en primera línea en tumores sin mutaciones de RAS y BRAF**. En los tumores del lado derecho hay un beneficio limitado de los fármacos anti-EGFR en combinación con quimioterapia, mientras que los tumores del lado izquierdo se benefician de los fármacos anti-EGFR en combinación con quimioterapia.

Adicionalmente, el colon transverso cruza tanto el lado derecho como el izquierdo, teniendo en cuenta el origen embrionario del colon transverso. El transverso proximal (más cercano al hígado) se considera del lado derecho mientras que el transverso distal (más cercano a la vejiga) se considera del lado izquierdo. Solo el 5% de los cánceres de colon ocurren en el colon transverso.

Biomarcadores farmacodinámicos

DPYD

DPYD es un gen que produce una proteína con la función enzimática de **eliminar el 5-fluorouracilo (5-FU) de nuestro cuerpo**. El 5-FU es un medicamento comúnmente utilizado para el tratamiento del cáncer. Las mutaciones en este gen están asociadas con una menor capacidad para metabolizar medicamentos como el 5-fluorouracilo (5FU) y quimioterapias basadas en fluoropirimidinas (capecitabina, FOLFOX, FOLFIRI o FOLFIRINOX).

Los pacientes con actividad enzimática menos eficiente que son tratados con 5-FU o regímenes basados en 5FU o medicamentos similares **pueden experimentar efectos secundarios graves** como neutropenia (bajos glóbulos blancos que aumentan el riesgo de infecciones), diarrea y mucositis (inflamación y ulceración desde la boca hasta el ano) y en casos extremos, complicaciones potencialmente mortales.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado que **los pacientes sean evaluados por la falta de la enzima DPYD antes de iniciar el tratamiento del cáncer con 5-FU** o con los medicamentos relacionados, capecitabina y tegafur.



UGT1A1

El gen UGT1A1 produce una enzima involucrada en transformar moléculas pequeñas lipofílicas como hormonas, bilirrubina o fármacos en metabolitos solubles en agua que nuestro cuerpo puede excretar. Una mutación en este gen puede asociarse con **una toxicidad aumentada debido a la peor capacidad para excretar irinotecan**, un fármaco utilizado para el tratamiento del cáncer colorrectal.

Este biomarcador debe ser evaluado cuando los niveles de **bilirrubina conjugada** son bajos y si se es candidato para un tratamiento de irinotecan de alta dosis (>180 mg/m²).

Biomarcadores y tratamientos emergentes

A medida que la ciencia evoluciona, están emergiendo nuevos biomarcadores como posibles objetivos para el desarrollo de fármacos y el diseño de tratamientos. Podrías tener estos biomarcadores analizados si se utilizó la Secuenciación de Nueva Generación para perfilar el tumor o si está participando en un ensayo clínico.

Algunos de estos biomarcadores son **MET, HER3, PTEN, TGF- α , anfiregulina y epiregulina y EGFR**.



Además, el análisis del **ADN tumoral circulante (ctDNA)** está emergiendo como una nueva herramienta para el perfil molecular de los tumores. Tiene un papel como marcador pronóstico especialmente en ajustes adyuvantes y para la detección de enfermedades recurrentes.

El uso de estos biomarcadores y su implicación en la progresión y tratamiento del cáncer aún está en estudio. Podrías querer discutir su relevancia en tu caso específico con tu médico.

También, infórmate de que **hay ensayos clínicos que investigan nuevos fármacos dirigidos a mutaciones de biomarcadores ya bien definidos**. Estar informado de tus mutaciones de biomarcadores puede ayudarte a determinar qué ensayo clínico podría ser bueno para ti.

Los biomarcadores son una herramienta poderosa en la lucha contra el cáncer colorrectal. Todo paciente tiene derecho a saber si se le ha realizado la prueba de biomarcadores y cuáles son los resultados. Recibir un diagnóstico de cáncer puede ser aterrador y hay mucha información que procesar. Hablar con tu equipo médico sobre tu análisis de biomarcadores, esto puede ayudar a entender qué vendrá después y así explorar todas las oportunidades de tratamiento que puedan adaptarse a cada caso personal.

Glosario

Acquired resistance

Resistencia adquirida. Esto ocurre cuando un tumor ya no responde a un tratamiento que funcionaba previamente. Esto sucede cuando 1) nuevas células tumorales adquieren nuevas mutaciones o 2) un grupo de células preexistentes con una mutación capaz de resistir el tratamiento se fortalece.

Apoptosis

Es la muerte programada o desencadenada por el propio organismo, para controlar su desarrollo y crecimiento, que puede ser de naturaleza fisiológica y es desencadenada por señales celulares genéticamente controladas. La apoptosis tiene una función muy importante en los organismos, ya que permite la destrucción de células dañadas, previniendo la aparición de enfermedades como el cáncer, que es la consecuencia de una replicación indiscriminada de una célula dañada.

ADN Tumoral Circulante (ctDNA)

Es el ADN del tumor que podría estar presente en el torrente sanguíneo de los pacientes.

ADN

Es una molécula que contiene el código genético de las células. Es una molécula de doble hélice compuesta por la combinación de cuatro nucleótidos: **adenina (A)**, **citosina (C)**, **guanina (G)** y **timina (T)** conjugados con azúcar y un fosfato. El orden, o secuencia, de estas bases determina la información disponible para construir y mantener un organismo.

Exón

Es la parte de la secuencia de un gen que se utiliza para producir ARN y proteínas.

Enzima

Es una proteína involucrada en las reacciones químicas del cuerpo.

Inmunoterapia

Es un tipo de tratamiento contra el cáncer que ayuda a tu sistema inmunitario a luchar contra el cáncer.

Punto de control inmunitario

Es un grupo de proteínas que son reguladores clave de la respuesta inmunitaria contra células externas y para la preservación de la autotolerancia. Las células cancerosas pueden expresar, en su superficie, proteínas específicas de punto de control inmunitario que inhiben a las células T del sistema inmunitario para atacarlas y matarlas.

Gen

Un gen es un fragmento de ADN que contiene la información para producir ARN y proteínas. Un esfuerzo de investigación internacional llamado **Proyecto Genoma Humano**, que trabajó para determinar la secuencia del genoma humano e identificar los genes que contiene, estimó que los humanos tienen entre 20,000 y 25,000 genes.

Mutación genética

Es una alteración en la secuencia del ADN. Algunas mutaciones pueden no tener mucho efecto, otras pueden ser beneficiosas o pueden ser peligrosas, llevando a patologías como el cáncer.

Mutación germinal

Es una mutación presente en tus células germinales (las células que se convierten en espermatozoides u óvulos cuando maduran). Esta mutación puede ser la única mutación que se puede transmitir a tu descendencia. Una mutación germinal también puede afectar todas las células de tu cuerpo.

Proteína

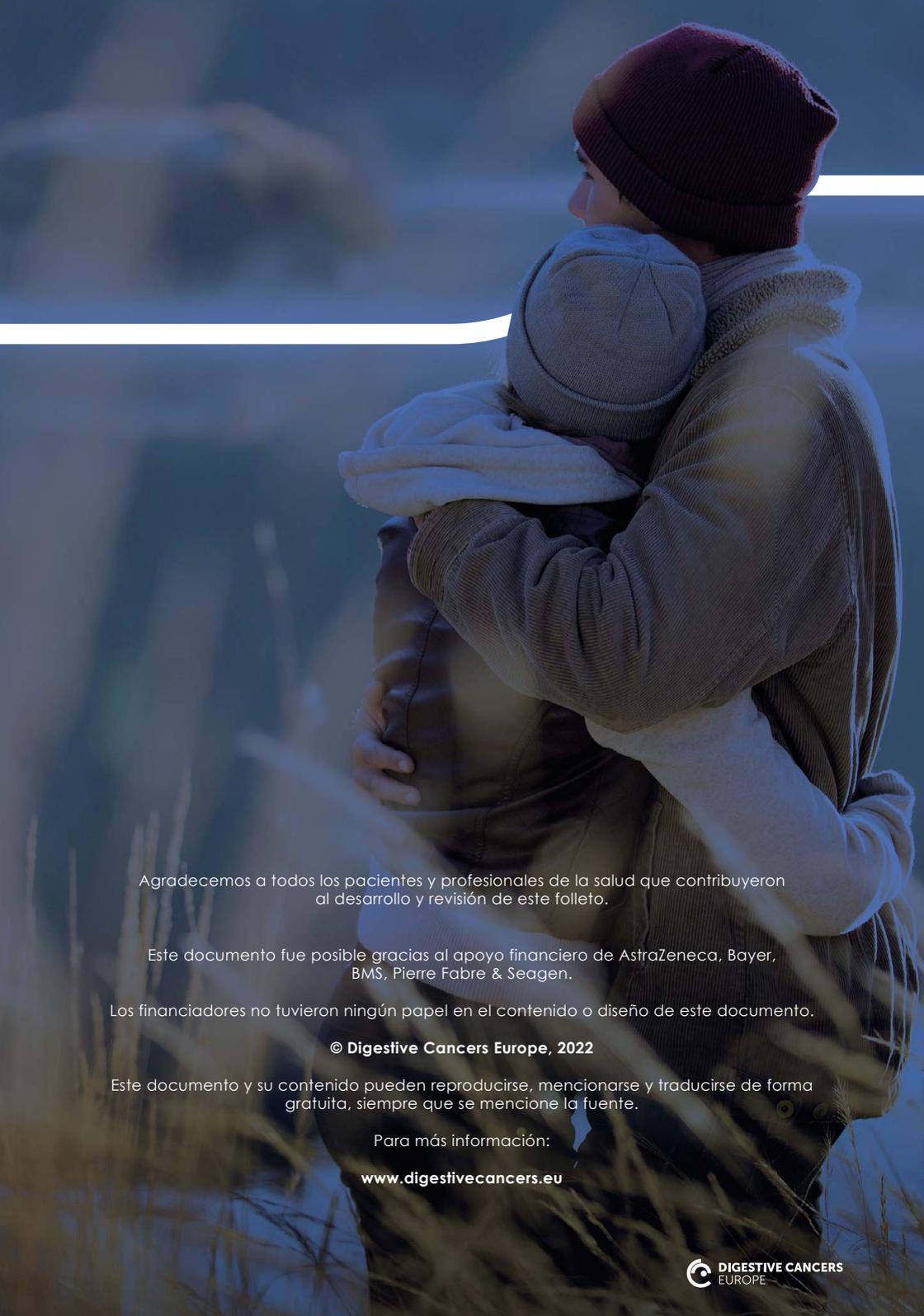
Una proteína es una molécula involucrada en las funciones fisiológicas del cuerpo. Las proteínas también crean la estructura de ciertos tejidos y órganos del cuerpo. Están compuestas por aminoácidos. La secuencia de aminoácidos determina la estructura tridimensional única de cada proteína y su función específica.

Mutación somática

Es una mutación en una célula somática. Estas mutaciones no involucran la línea germinal y, en consecuencia, no se transmiten a la descendencia.

Tipo silvestre (WT)

Un término utilizado para indicar que un gen o una proteína no tiene una mutación.



Agradecemos a todos los pacientes y profesionales de la salud que contribuyeron al desarrollo y revisión de este folleto.

Este documento fue posible gracias al apoyo financiero de AstraZeneca, Bayer, BMS, Pierre Fabre & Seagen.

Los financiadores no tuvieron ningún papel en el contenido o diseño de este documento.

© **Digestive Cancers Europe, 2022**

Este documento y su contenido pueden reproducirse, mencionarse y traducirse de forma gratuita, siempre que se mencione la fuente.

Para más información:

www.digestivecancers.eu