

BIOMARCADORES Y MEDICINA PERSONALIZADA EN EL PACIENTE CON CÁNCER

25



oncoactiv@



oncoactiv@

Esta publicación es una herramienta de apoyo para las personas afectadas por cáncer.
El contenido de la misma no sustituye al diagnóstico realizado por un profesional sanitario.
Se trata de una publicación de carácter orientativo y divulgativo, por lo que usted no debe someterse a
tratamientos, ni seguir consejos, sin dirigirse antes a un profesional sanitario.
Así mismo, ante cualquier duda respecto al mismo, debe dirigirse a su profesional sanitario.

1 Breve introducción al cáncer

2 ¿En qué consiste la medicina personalizada en el paciente con cáncer?

3 ¿Qué es un biomarcador?

4 ¿Qué utilidad tienen los biomarcadores en el tratamiento del cáncer?

5 ¿Cuáles son los biomarcadores más útiles en el tratamiento de cada tipo de cáncer?

- 5.1. Cáncer de mama
- 5.2. Cáncer de pulmón
- 5.3. Cáncer colorrectal
- 5.4. Tumores en el estroma gastrointestinal
- 5.5. Melanoma
- 5.6. Cáncer gástrico
- 5.7. Cáncer de ovario
- 5.8. Cáncer de páncreas
- 5.9. Cáncer de próstata

6 Principales conclusiones

Abreviaturas

EMA: Agencia Europea del Medicamento. **FDA:** Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos. **GIST:** Tumores en el estroma gastrointestinal. **NGS:** Secuenciación de nueva generación

1 Breve introducción al cáncer

La palabra cáncer es un término amplio que abarca un grupo extenso de enfermedades caracterizadas por el crecimiento sin control de células anormales originarias de un órgano concreto y que adquieren la capacidad de diseminarse por todo el organismo. En España, en las últimas décadas, ha aumentado el número de cánceres debido al aumento de la población, al envejecimiento de ésta y a la exposición a los factores de riesgo como, por ejemplo, el alcohol, el tabaco, el sedentarismo o la obesidad, entre otros. Se conoce como incidencia el número de casos nuevos de una enfermedad en una población y en un periodo de tiempo determinado. La incidencia por tipo de cáncer varía entre hombres y mujeres (**Ver figura 1 al final de este folleto**¹), al igual que varía la mortalidad (**Ver figura 2 al final de este folleto**¹).

2 ¿En qué consiste la medicina personalizada en el paciente con cáncer?

La medicina personalizada o medicina de precisión permite que un porcentaje de pacientes reciba un tratamiento específico para su cáncer en base a las características moleculares o genómicas del mismo. Una vez que se dispone de toda la información, se decide qué tratamiento es el mejor para eliminar de forma eficaz las células tumorales de ese paciente en concreto².

Para entender mejor la medicina personalizada es fundamental conocer qué es el ácido desoxirribonucleico, conocido también por sus siglas ADN. El ADN es un ácido nucleico que contiene las instrucciones para el desarrollo y funcionamiento de todos los organismos vivos, así como para la transmisión hereditaria. El ADN está formado por genes y algunos de estos genes pueden estar implicados en la predisposición a sufrir una determinada enfermedad. En oncología, los genes que tienen una mayor predisposición a mutar para dar lugar a una célula cancerosa se denominan oncogenes. Actualmente, conocer los oncogenes es clave para prevenir y tratar el cáncer ya que, en función de cuál sea la modificación producida en dichos genes, habrá

fármacos más o menos efectivos para tratar la enfermedad. Este es el pilar fundamental de la medicina personalizada: emplear en cada caso el tratamiento más idóneo para obtener los mejores resultados.

Por otro lado, es necesario establecer un enfoque multidisciplinar que permita caracterizar adecuadamente el tumor del paciente antes de comenzar el tratamiento. Para ello es imprescindible realizar las pruebas médicas necesarias, aunque esto conlleve cierto “retraso” en el comienzo del tratamiento del paciente. También es conveniente que los pacientes estén informados de los ensayos clínicos en los que puedan acceder a nuevos fármacos ya que, aunque aún estén en desarrollo, pueden ser más específicos para el tipo de alteración molecular que expresa su enfermedad tumoral.

3 ¿Qué es un biomarcador?

Los biomarcadores son moléculas específicas del tumor que permiten clasificarlos en enfermedades biológicamente distintas en función de su presencia o no. Estas moléculas pueden ser genes (o sus mutaciones), proteínas u sustancias que existen en las células. Los biomarcadores tienen implicaciones pronósticas y terapéuticas. Los biomarcadores pronósticos nos informan sobre la evolución de la enfermedad y ofrecen información más precisa sobre la supervivencia de nuestros pacientes, en función o no de su presencia. Los biomarcadores predictivos nos dan información sobre la probabilidad de respuesta a un tratamiento concreto, beneficiando a los pacientes que presenten dicha alteración y evitando tratamientos ineficaces con su toxicidad potencial en aquellos que no presentan dicho biomarcador.

Los biomarcadores pueden encontrarse en la sangre, la orina, las heces, en el propio tumor o en otros tejidos y fluidos del cuerpo. El cáncer de cada persona tiene un conjunto único de biomarcadores. Estos biomarcadores o perfiles genéticos están en constante descubrimiento y su presencia puede ayudar al médico a decidir cuál será la estrategia de tratamiento más adecuada para cada paciente.

4

¿Qué utilidad tienen los biomarcadores en el tratamiento del cáncer?

En el pasado, la quimioterapia era el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes con cáncer. Hoy en día, la quimioterapia sigue siendo fundamental y está dirigida a dañar a las células tumorales que se dividen rápidamente. Sin embargo, también daña a las células normales que se dividen a mayor velocidad, como por ejemplo las células de la piel, la médula ósea, el cabello o las mucosas. Esto genera un gran número de efectos secundarios en el paciente que recibe quimioterapia.

El cáncer es una enfermedad en la cual, por los cambios que se producen en la información genética del ADN, se modifica el funcionamiento de las células normales y las transforma en células tumorales. Los biomarcadores son el primer paso de la medicina personalizada, ya que permite seleccionar a los pacientes que se van a beneficiar de una determinada terapia personalizada. Realizar al paciente las pruebas de detección de los biomarcadores característicos según el tipo de cáncer ayuda a los oncólogos a conocer mejor el tumor y a tomar las mejores decisiones terapéuticas en cada caso (**Ver tabla 1 al final de este folleto**³). Además, la determinación de biomarcadores puede ser útil para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y detectar la progresión o recidiva de la enfermedad de forma temprana. Una recidiva se produce cuando, tras un periodo de tiempo durante el cual no se ha detectado cáncer en el paciente, reaparece en el mismo lugar donde se encontraba el tumor original o en otra parte del cuerpo.

Las terapias dirigidas son fármacos que pueden emplearse en el tratamiento de múltiples tipos de cáncer. Estos fármacos atacan específicamente a las células cancerosas; en concreto, atacan dianas moleculares que son clave para que estas células sobrevivan, se multipliquen o se extiendan a otros órganos del cuerpo. Estas terapias dirigidas, además de ser en general más eficaces, no suelen tener efectos adversos graves sobre las células normales. En general, los efectos secundarios que se producen cuando se administra este tipo de fármacos son diferentes, en general más leves, que los que se producen cuando se administran tratamientos quimioterápicos convencionales. Pero como cualquier fármaco, las terapias dirigidas también

producen efectos secundarios en los pacientes tratados, que serán diferentes en función de cuál sea la diana molecular a la que se dirige el fármaco.

En función del tipo de cáncer y su manera de propagarse, las terapias dirigidas se pueden utilizar para curar la enfermedad, frenar el crecimiento del tumor, eliminar células cancerosas de otras partes del cuerpo o aliviar los síntomas de la enfermedad.

Hay que tener en cuenta que, una vez administrada la terapia dirigida contra una mutación específica, el tumor puede desarrollar un mecanismo de resistencia a ese medicamento en concreto, por lo que esta terapia puede dejar de ser eficaz. También pueden aparecer nuevas mutaciones, haciendo que el tratamiento deje de tener eficacia. Por tanto, es importante revisar de forma rutinaria las mutaciones presentes en el tumor a lo largo de todo el proceso oncológico para adaptar las terapias a las posibles variaciones que se produzcan.

5

¿Cuáles son los biomarcadores más útiles en el tratamiento de cada tipo de cáncer?

Según dónde se encuentre localizado el tumor, se expresarán unos biomarcadores determinados u otros. Esto quiere decir que no todos los biomarcadores van a ser útiles para la correcta determinación de cualquier tipo de cáncer. Sin embargo, algunos de estos biomarcadores son comunes entre varios tipos de cáncer, así como sus métodos de determinación.

5.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama es un proceso oncológico en el que las células sanas de la glándula mamaria degeneran y se transforman en células tumorales, las cuales se multiplican de forma descontrolada hasta formar el tumor. El cáncer de mama es el tipo de cáncer que con más frecuencia se observa en las mujeres, con una incidencia anual aproximada de 1,4 millones de casos nuevos en todo el mundo.

Existen distintos tipos de cáncer de mama en función de sus características. A su vez, estas características van a determinar que unos fármacos sean más efectivos que otros. Así, en las células tumorales puede haber receptores hormonales de estrógenos denominados RE. La presencia de estos receptores hormonales conlleva un factor de pronóstico favorable para la paciente. Además, ayuda al oncólogo a predecir la respuesta al tratamiento hormonal. Este tipo de tratamiento supone una opción relativamente no tóxica y cuyos efectos terapéuticos se mantienen en el tiempo. Las técnicas para determinar la existencia de estos receptores son de fácil acceso en la mayoría de los centros hospitalarios y no suponen un coste económico elevado. Los RE están relacionados con los receptores hormonales de progesterona denominados RP, que se detectan y cuantifican de la misma manera que los RE. Su presencia confirma que el tratamiento hormonal será eficaz en las pacientes que los expresan.

El gen *HER2* interviene en el crecimiento normal de las células y es uno de los biomarcadores más importantes en cáncer de mama. Los tumores que sobreexpresan *HER2* dan lugar a un cáncer de mama muy agresivo y, de forma mayoritaria, en mujeres jóvenes. Sin embargo, hoy en día existen terapias anti-*HER2* muy eficaces para este tipo de pacientes. Para detectar la sobreexpresión de este gen solamente hay que hacer una biopsia; es decir, hay que extraer un trozo del tejido tumoral. Posteriormente, este tejido se analiza mediante una serie de pruebas de laboratorio. De esta forma, los oncólogos dispondrán rápidamente de la información necesaria para decidir cuál es el tratamiento óptimo para la paciente.

Aproximadamente, un 5% de los cánceres de mama y hasta un 25% de los casos de cáncer de mama familiar se deben a mutaciones en los genes *BRCA1* o *BRCA2*. La presencia de estas mutaciones es característica en pacientes con cáncer de mama avanzado triple negativo o luminal, una variante muy agresiva del cáncer de mama. En función de los antecedentes étnicos y familiares del paciente, se evaluará la presencia de mutaciones en estos genes para administrar la terapia más adecuada.

Otro biomarcador importante en cáncer de mama es la presencia de la proteína de muerte celular programada o PD-1 y su ligando principal denominado PD-L1, es decir, la proteína que se une a PD-1. Además de estar presente en las células del sistema inmunitario, también se puede expresar en las células cancerosas, como es el caso del cáncer de mama, donde está asociado con un mal pronóstico. Es un biomarcador característico,

preferentemente en casos de cáncer de mama HER2, de tipo basal o en cáncer de mama avanzado triple negativo. Por tanto, es un biomarcador de pronóstico imprescindible hoy en día.

También se ha introducido en la práctica clínica el uso de plataformas genéticas. Son pruebas que se realizan sobre la muestra tumoral para analizar la expresión de un grupo de genes. Junto con las características clínicas del tumor, como por ejemplo el tamaño, permiten caracterizar el tumor de manera más precisa, su biología y estimar el riesgo de recidiva. Los resultados obtenidos tras estas pruebas permiten clasificar al paciente en diferentes categorías de riesgo. Una de estas plataformas es MammaPrint®, la cual divide los carcinomas en tumores de alto y bajo riesgo. Proporciona información pronóstica sobre la supervivencia libre de enfermedad a distancia de manera independiente a los criterios clínico-patológicos habituales. Es un método útil para establecer el beneficio de administrar quimioterapia. Otras dos plataformas que existen actualmente son Oncotype® y Prosigna®, las cuales calculan el índice de recaída y clasifican al paciente en tres grupos de riesgo de recidiva, como son bajo, intermedio y alto. Por último, EndoPredict® es un clasificador genómico de segunda generación. Se emplea en casos de cáncer de mama luminal precoz con bajo riesgo de recaída. Se trata de una prueba que se puede realizar en cualquier laboratorio y que permite predecir la recaída a distancia.

En la actualidad, según las recomendaciones que establece la EMA y la FDA, se puede utilizar la secuenciación de nueva generación (NGS) para caracterizar el cáncer de mama. Es una técnica novedosa y rápida que permiten detectar cuáles son los genes mutados con más frecuencia en los diferentes tipos de cáncer. Un ejemplo es el gen *PIK3CA*, característico del cáncer de mama luminal avanzado.

Sin embargo, por ahora no se recomienda analizar los biomarcadores *ESR1*, *FGFR1*, *AKT1*, *PTEN* por carecer de suficiente evidencia científica, como tampoco se recomienda utilizar la biopsia líquida, ni la determinación de células tumorales circulantes en el caso de pacientes con cáncer de mama.

■ 5.2. Cáncer de pulmón

Más del 80% de los casos de cáncer de pulmón derivan del consumo de tabaco. Aunque el tabaco es la causa principal y el responsable de la mayoría de los casos, cualquier persona puede desarrollar un cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón ha sido el cáncer más común en el mundo durante varias

décadas; de hecho, cada minuto fallecen aproximadamente 3 personas por este tipo de cáncer. En España, el cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer que más muertes provoca, y el primero entre los hombres. Existen dos tipos de cáncer de pulmón, denominados cáncer de pulmón microcítico (o de célula pequeña) y cáncer de pulmón no microcítico (o de célula no pequeña).

En el cáncer de pulmón, existen en la actualidad varios biomarcadores que se utilizan en la práctica clínica habitual, como son *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *PD-L1* y *RET*. *EGFR* es una proteína de las células que las ayuda a multiplicarse. Una mutación en el gen *EGFR* puede hacer que la célula se multiplique en exceso, lo que puede ocasionar cáncer. Alrededor del 10-15% de los cánceres de pulmón son *EGFR*-positivos. Hay diferentes tipos de mutaciones en el gen *EGFR*. Si pensamos en una mutación como un error tipográfico en el ADN, puede haber palabras que falten o que se añadan al ADN, y que se llaman deleciones o inserciones, respectivamente. También puede haber un lugar en el que el ADN esté mal escrito, lo que se denomina una mutación puntual.

El biomarcador *ALK* se describió originalmente en el linfoma, pero la mayoría de los cánceres *ALK*-positivos se encuentran en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. El gen *ALK* está en el cuerpo desde que es un embrión. Contribuye al desarrollo del intestino y del sistema nervioso, y se desactiva mientras se está en el útero. En algunas personas, este gen se vuelve a activar y se une o se fusiona con otro gen. Este cambio genético se denomina fusión de *ALK* o reordenación de *ALK* y puede causar cáncer. Cuando *ALK* se fusiona o se une con otro gen y causa cáncer de pulmón, se dice que el paciente es *ALK*-positivos. *ALK* puede fusionarse con diferentes genes.

El gen *ROS1* está alterado en aproximadamente el 1-2% de los pacientes con cáncer de pulmón y generalmente aparece en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los pacientes que son *ROS1*-positivos suelen ser más jóvenes que la media de los pacientes con cáncer de pulmón y tienen un historial de tabaquismo escaso o nulo. En cuanto a *PD-L1*, es un biomarcador que puede ayudar a proporcionar información sobre si un paciente se beneficiaría o no de la inmunoterapia para tratar su cáncer de pulmón, la cual es una de las terapias que está dando mejores resultados en la actualidad.

Las alteraciones en el gen *RET* son poco comunes en el cáncer en general, pero son más frecuentes en el cáncer de pulmón y en el cáncer de tiroides. Alrededor del 2% de las personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas tienen tumores en los que un trozo del gen *RET* se fusiona a una

parte de otro gen. Esto se conoce como cáncer con fusión en RET. Las fusiones y mutaciones en el gen RET producen proteínas RET anormales, que estimulan la multiplicación de las células cancerosas.

Actualmente, según las recomendaciones de la EMA y la FDA, además de los biomarcadores anteriores, se recomienda la determinación de *NTRK*, *BRAF V600*, *KRAS* y *MET*, así como el uso de técnicas de NGS en los casos en los que se disponga de poca muestra del tumor. Los genes denominados *NTRK* constituyen una importante familia de genes del organismo. Estos genes, además, destacan por tener la capacidad de generar alteraciones que en ocasiones pueden originar un tumor. Uno de los tipos de alteración que se pueden producir en los genes *NTRK* son las fusiones. Las fusiones de genes *NTRK* conducen a la producción de unas proteínas anormales llamadas proteínas de fusión *TRK*. Afortunadamente, en la actualidad existen tratamientos específicos muy eficaces para los pacientes que expresan este biomarcador.

El gen *BRAF* produce una proteína que ayuda a controlar la reproducción celular. Normalmente, este gen activa la reproducción celular según sea necesario. Pero si usted tiene una mutación *BRAF*, el gen no puede evitar que las células se reproduzcan sin control. Esta reproducción celular descontrolada puede causar cáncer. Hay diferentes tipos de mutaciones *BRAF*, pero la V600E es la mutación más común.

Las mutaciones en el gen *KRAS* están presentes en los tumores de aproximadamente el 25% de pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña. Hasta hace poco, los cánceres derivados de estas mutaciones parecían imposibles de tratar, pero ha habido numerosos avances con respecto a este biomarcador y ahora existen algunos tratamientos muy prometedores con los que pueden tratarse a estos pacientes.

En algunos cánceres de pulmón no microcíticos, las células tienen cambios en el gen *MET*, que provocan la producción de una forma anormal de proteína MET. Esta proteína anormal ayuda a las células a crecer y propagarse, a veces de forma descontrolada, pudiendo ocasionar un cáncer en determinadas ocasiones.

Así como se recomienda la determinación de los biomarcadores anteriormente mencionados, no es recomendable actualmente el análisis de *HER2* y *NRG1* en pacientes con cáncer de pulmón.

■ 5.3. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal no es un cáncer que aparezca de forma repentina, sino que en un alto porcentaje de casos se va desarrollando poco a poco a partir de pólipos benignos que se transforman en malignos. Los pólipos son tumores benignos que se forman en los revestimientos del intestino o, en este caso en concreto, del colon. La mayoría de las apariciones de estos pólipos suele ser esporádica, aunque también pueden tener una influencia genética, lo que implica un mayor riesgo familiar. En España, este tipo de cáncer se suele dar en población de edad avanzada, siendo la edad media de presentación de 70 años, afectando por igual a hombres y a mujeres. En España, teniendo en cuenta ambos sexos, el cáncer colorrectal es el tumor más frecuentemente diagnosticado, estimándose 42.721 casos nuevos en el año 2023.

En el cáncer colorrectal, existen actualmente varias opciones de detección. Entre ellas se encuentran la detección de los biomarcadores *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* y *DPD*, así como el estudio de la inestabilidad de microsatélites.

Los microsatélites son secuencias cortas de ADN que se repiten de forma consecutiva. Generalmente, están formados por ADN no codificante; es decir, ADN que no sirven para formar proteínas. La inestabilidad de microsatélites consiste en la disminución o el aumento en la longitud de estas secuencias de ADN en comparación con el ADN normal. La inestabilidad de microsatélites está presente en el 10-15% de los pacientes con cáncer colorrectal y su determinación es muy recomendable. Al igual que en otros tumores, la inestabilidad de microsatélites es un biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia que servirá para identificar a un grupo de pacientes en los cuales este tipo de tratamiento será más efectivo. La determinación de estos biomarcadores puede realizarse mediante inmunohistoquímica, un análisis de laboratorio que determina una serie de genes (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* y *MSH6*), o mediante un estudio genómico que identifique los microsatélites BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S250. De esta manera, el oncólogo podrá establecer de forma más precisa las características del tumor.

La familia de los genes RAS (*KRAS*, *NRAS* y *HRAS*) es uno de los grupos de genes más frecuentemente alterados en el cáncer en general, y en concreto la mutación del gen *KRAS* es responsable del 40% de los cánceres colorrectales. Es por este motivo que la detección de este biomarcador resulta tan importante para la determinación del posterior tratamiento.

La mutación del gen *BRAF* se da en el 10% de los casos de cáncer colorrectal

aproximadamente. Existe una triple combinación de fármacos que es efectiva para los pacientes con cáncer colorrectal que expresan esta mutación. En cambio, la detección de niveles bajos de DPD no define una opción de tratamiento clara, pero sí una precaución adicional que deberán tener con estos pacientes. Esto es así porque los bajos niveles de DPD, que suelen darse en un 3-8% de la población, implican un mayor riesgo a desarrollar reacciones adversas graves como diarrea, mucositis o neutropenia, que son niveles bajos de glóbulos blancos, cuando reciben un tipo de quimioterapia denominada fluoropirimidinas.

Actualmente, según las recomendaciones de la EMA y la FDA, también está indicada la determinación de *NTRK* y *HER2*. La detección del biomarcador *NTRK* sigue estando recomendada a pesar de tener una incidencia en cáncer colorrectal muy baja (0,02 a 0,3%). Esto es así porque existen terapias dirigidas muy eficaces para tratar los tumores que presentan fusiones del gen *NTRK*. También está indicada la detección del biomarcador *HER2*, un gen implicado en el crecimiento normal de las células. El cáncer colorrectal *HER2*-positivo afecta aproximadamente al 2-5% de los pacientes con cáncer colorrectal. En la actualidad, existen terapias dirigidas que logran más de un 40% de respuestas en pacientes con cáncer colorrectal *HER2*-positivos.

Con la evidencia científica que existe en la actualidad, no se aconseja la determinación de otros biomarcadores, como *MET*, *EGFR*, *FGFR*, *PI3K*.

■ 5.4. Tumores en el estroma gastrointestinal

La presencia de tumores en el estroma gastrointestinal (también conocido como GIST, por sus iniciales en inglés) constituye una enfermedad infrecuente, que se origina a partir de las células nerviosas del tubo digestivo encargadas de activar las contracciones que propulsan el contenido alimentario desde la boca hacia el ano. Suele diagnosticarse en pacientes mayores de 50 años, afecta por igual a hombres y a mujeres, se localiza mayoritariamente en el estómago (50-60%) y en el intestino delgado (30-35%), aunque también puede aparecer de forma muy excepcional en el esófago, colon, recto, ano, e incluso en interior de la cavidad abdominal.

En GIST se recomienda la detección de los biomarcadores *CD117/c-kit* y *CD34*, así como el recuento del número de mitosis por zona y las mutaciones de los genes *KIT* y *PDGFR*. La determinación de biomarcadores *KIT* (*CD117*) y *CD34* se recomienda cuando se sospecha que un cáncer puede ser un GIST. Los biomarcadores *c-kit* y *PDGFRA* están presentes en el 85% de los

GIST. Si un biomarcador es positivo, excluye al otro, y viceversa. Estos biomarcadores sirven para confirmar el diagnóstico del GIST, pero no para ayudar al médico a elegir el mejor tratamiento.

En cambio, el índice mitótico (de mitosis o división celular) permite definir la agresividad tumoral y también la mejor opción terapéutica en pacientes con tumores localizados. Las mutaciones en el gen *KIT* se presentan en casi el 80% de los GIST. Es fundamental realizar las pruebas necesarias para determinar si existen cambios en este gen. De esta manera se puede saber con antelación si los fármacos dirigidos a inhibir este gen pueden ser útiles, como el imatinib. El nivel de respuesta que se obtiene con este tipo de tratamientos no solo depende del tipo de mutación, sino también de las posibles resistencias que puedan aparecer. En el caso de que aparezcan estas resistencias, se puede emplear la combinación de fármacos inhibidores de *KIT* junto con las terapias dirigidas a bloquear los mecanismos de resistencia que se produzcan.

Actualmente, según las recomendaciones de la EMA y la FDA, se aconseja también la determinación de *DOG1*, *BRAF*, *SDHB* y *NTRK*. Por ejemplo, cuando se ha obtenido un resultado negativo en los biomarcadores descritos con anterioridad, es importante detectar la presencia o ausencia del biomarcador *DOG1*, que se expresa en más del 90% de los GIST, para confirmar el diagnóstico de un GIST.

Si ninguno de los biomarcadores anteriores es ser positivo, existen dos posibilidades: que el tumor no sea un GIST o que sea un GIST de tipo nativo (wild-type). Para salir de dudas, se pueden determinar los biomarcadores *BRAF*, *SDBH* y *NTRK*.

Sin embargo, hoy en día, no se recomienda analizar *NF1*, *RAS* o *FGFR* en pacientes con GIST.

■ 5.5. Melanoma

En los últimos años se ha producido un incremento de los casos de melanoma, sobre todo en los países desarrollados. Esto se debe principalmente a la mayor exposición al sol y a la utilización de métodos artificiales de bronceado. En España, cada año se diagnostican aproximadamente 3.200 nuevos casos de melanoma, la mayoría en personas de 40 a 70 años. En el mundo, el melanoma es el quinto tumor más frecuente en hombres y el sexto en mujeres.

Para diagnosticar el melanoma es fundamental el diagnóstico histológico; es decir, la descripción del tumor según lo anormales que se vean las células y los tejidos cancerosos al microscopio, así como lo rápido que se multiplican y diseminan estas células. Además, es fundamental la determinación de biomarcadores.

La determinación de *BRAF V600* es esencial en pacientes con melanoma para predecir la respuesta terapéutica a los tratamientos asociados con esta mutación. Las mutaciones en este gen se presentan en un gran número de pacientes con melanoma y se detectan gracias a una serie de pruebas de laboratorio. Existen fármacos que inhiben el crecimiento de este gen, denominados inhibidores de *BRAF*, y fármacos que inhiben las proteínas relacionadas con él, denominadas proteínas MEK. La administración de estos fármacos aumenta la supervivencia de los pacientes con melanoma *BRAF*-positivos. Se pueden administrar solos o en combinación con los fármacos inhibidores de MEK. La combinación de ambos tratamientos aumenta la supervivencia libre de progresión; es decir, el tiempo transcurrido durante y después del tratamiento en el cual el cáncer no crece, ni se disemina a otras partes del cuerpo. Por ello, estos tratamientos suelen administrarse de manera conjunta, en lugar de utilizar únicamente uno de los fármacos. No suelen ser eficaces en pacientes con *BRAF* inalterado. Además, este biomarcador también sirve para identificar si existe progresión de la enfermedad antes de que exista evidencia radiológica.

Actualmente, según las recomendaciones de la EMA y la FDA, también se aconseja la determinación de *KIT*. Las mutaciones en este gen se presentan en una pequeña cantidad de melanomas y ayudan a su crecimiento. En concreto, es frecuente que estas alteraciones se produzcan en melanomas de ciertas partes del cuerpo, como las palmas de las manos, las plantas de los pies, debajo de las uñas (melanoma acral), dentro de la boca o en cualquier otra mucosa (melanoma mucoso), o en áreas que reciben exposición solar de manera crónica. Por tanto, es fundamental determinar las variaciones del gen *KIT* para saber si los fármacos dirigidos a inhibir este gen pueden ser útiles. El nivel de respuesta a este tipo de tratamientos no solo depende del tipo de mutación, sino también de las posibles resistencias que se puedan desarrollar en el tiempo. En caso de que aparezcan resistencias, se puede emplear la combinación de fármacos inhibidores de *KIT* junto con terapias dirigidas que bloqueen los mecanismos de resistencia que se produzcan.

Hoy en día, no se recomienda el análisis *NRAS*, *GNAQ/GNA11*, *PTEN*, *MITF*, *CDKN2A*, *MHC-II*. Tampoco se recomienda la determinación de la carga mutacional tumoral (*tumor mutational burden*); es decir, del número de mutaciones somáticas (o células no reproductivas) detectadas en el ADN tumoral en pacientes con melanoma.

■ 5.6. Cáncer gástrico

En términos generales, el cáncer gástrico es el tumor maligno que se origina en las células de cualquiera de las capas del estómago. Es uno de los tipos de cáncer más comunes a nivel mundial, con una distribución geográfica variada y un comportamiento agresivo. Suele ser un tipo de cáncer de diagnóstico tardío (se detecta tarde) y mal pronóstico. Ocurre con mayor frecuencia en personas mayores. Alrededor del 60% de las personas que reciben un diagnóstico de cáncer gástrico tienen más de 64 años.

Igual que ocurre en otros tipos de cáncer, es fundamental la determinación de ciertos biomarcadores para garantizar que el paciente recibe el tratamiento más adecuado y efectivo. Existe un grupo de pacientes en los cuales es característica la sobreexpresión del gen *HER2*, que interviene en el crecimiento normal de las células. *HER2* se considera un biomarcador predictivo y pronóstico. La principal técnica para diagnosticar el cáncer gástrico es la gastroscopia. Esta técnica consiste en una exploración que permite la visualización directa de la parte alta del tubo digestivo utilizando un tubo flexible y delgado. De esta manera se pueden tomar muestras de tejido tumoral mediante biopsias que, posteriormente, se analizarán para detectar la presencia de biomarcadores, como en este caso *HER2*. Los pacientes que tienen el gen *HER2* sobreexpresado suelen tener con mayor frecuencia tumores intestinales y en la unión gastroesofágica. Este grupo de pacientes se puede beneficiar de la eficacia de los fármacos inhibidores de *HER2*.

Actualmente, según las recomendaciones de la EMA y la FDA, también se recomienda la determinación de otros dos biomarcadores. Por un lado, PD-L1 es una proteína que se une a la proteína de muerte celular programada (PD-1), y que se considera un biomarcador con valor predictivo y pronóstico. Su determinación se realiza de manera similar a la determinación de *HER2*. La expresión de PD-L1 en tumores gástricos está asociada con un mal pronóstico de la enfermedad y con una mayor mortalidad. Afortunadamente, en los últimos años se han desarrollado fármacos inhibidores de PD-1/PD-L1, que serán de elección en estos pacientes para garantizar una mayor efectividad

del tratamiento.

Por otro lado, también se recomienda determinar la inestabilidad de microsatélites de ADN. Los microsatélites son secuencias cortas de ADN que se repiten de manera consecutiva. Generalmente están formados por ADN no codificante; es decir, ADN que no forma proteínas. La inestabilidad de microsatélites consiste en la disminución o el aumento en la longitud de estas secuencias de ADN en comparación con el ADN normal. La determinación de este biomarcador está muy recomendada, ya que la inestabilidad de microsatélites se da en un elevado porcentaje de pacientes con cáncer gástrico. Al igual que en otros tumores, es un biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia que servirá para identificar a un grupo de pacientes en los cuales este tipo de tratamiento será más efectivo. La determinación de estos biomarcadores puede realizarse mediante inmunohistoquímica, un análisis de laboratorio que determina una serie de genes (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* y *MSH6*). También puede realizarse la determinación mediante estudio genómico para identificar los microsatélites BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S250. De esta manera el oncólogo podrá determinar las características del tumor.

Hoy en día, no se recomienda la determinación de otros biomarcadores, como *VEGFR*, *EGFR*, *MET* y *EBV* en pacientes con cáncer gástrico.

■ 5.7. Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se produce como consecuencia de una acumulación de alteraciones genéticas que dan lugar al crecimiento de tumores malignos en este órgano. A nivel mundial, ocupa el sexto lugar entre los tumores malignos que afectan a las mujeres, por detrás del cáncer de mama, colon, pulmón, útero y linfomas. Además, es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres. El riesgo de sufrir cáncer de ovario aumenta con la edad, sobre todo a partir de la menopausia. Aunque algunas mujeres de 20-30 años pueden padecer cáncer de ovario, el riesgo a estas edades es muy bajo. La mayoría de los casos son diagnosticados en mujeres de más de 45 años, siendo la edad media de diagnóstico entre los 61 y 63 años.

Existen cinco tipos de tumores mayoritarios de cáncer de ovario. Dentro de los tumores no mucinosos; es decir, que no producen mucina (sustancia que constituye el principal componente de las secreciones salivales y mucosas), la determinación del gen BRCA (*BRCA1* y *BRCA2*) es fundamental. Esto es debido a sus implicaciones en la elección de la estrategia terapéutica más

adecuada. Por tanto, es uno de los biomarcadores más importantes en el cáncer de ovario, tanto en línea germinal (células reproductivas) como somáticas (células no reproductivas). La presencia de mutaciones en este gen es uno de los factores a considerar para seleccionar el tratamiento más idóneo para la paciente tras recibir quimioterapia basada en platino. Otro biomarcador fundamental en el cáncer de ovario es la recombinación homóloga deficiente, denominada HRD. La recombinación homóloga es el mecanismo mediante el cual se reparan los daños que se producen en el ADN. Cuando este mecanismo de recombinación homóloga no es capaz de reparar el ADN dañado se denomina recombinación homóloga deficiente. Ambos biomarcadores están relacionados entre sí, ya que los genes *BRCA1* y *BRCA2* están implicados en la vía de reparación de la recombinación homóloga.

En la actualidad, siguiendo las recomendaciones de la EMA y de la FDA, también se aconseja el uso de métodos de secuenciación de nueva generación, denominada NGS. En concreto, el uso de estas técnicas de análisis genético se recomienda en todas las pacientes con cáncer de ovario en línea germinal (células reproductivas) y somáticas (células no reproductivas) en el momento del diagnóstico. Son técnicas novedosas y rápidas que permiten analizar un gran número de genes al mismo tiempo gracias a una sola prueba. De esta manera, se reduce el número de las pruebas genéticas y a veces su coste, permitiendo detectar cuáles son los genes mutados con más frecuencia en los diferentes tipos de cáncer. Mediante NGS se ha obtenido más información sobre el cáncer hereditario y se han identificado genes que confieren un riesgo significativo de padecer, en este caso, cáncer de ovario. Además, con la NGS también se puede obtener información sobre la deficiencia de recombinación homóloga mencionada con anterioridad como biomarcador en el cáncer de ovario, así como sobre la presencia de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*.

Hoy en día, no se recomienda el análisis de otros biomarcadores, como *p53*, *PD-1/PD-L1*, *ATM*, *BARB1*, *BRIP1*, *CHECK1*, *CHECK2*, *FAM175A*, *MRE11A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C* y *RAR51D* en el caso de pacientes con cáncer de ovario.

■ 5.8. Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es un tipo de cáncer de mal pronóstico que tiene lugar principalmente en personas de entre 65 y 70 años. Durante estos últimos años

se han ido desarrollando nuevas técnicas de diagnóstico que han permitido conocer cuáles son las principales alteraciones implicadas en el desarrollo de estos tumores. Teniendo en cuenta esta información y las indicaciones de tratamiento con financiación aprobada por el Sistema Nacional de Salud español se recomienda la determinación rutinaria de una serie de biomarcadores, entre las que destaca la determinación de mutaciones germinales (en células reproductivas) en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Se trata de mutaciones hereditarias que pasan de padres a hijos y están asociadas con mayor respuesta al tratamiento con quimioterapia basada en platinos y a determinadas terapias dirigidas. La determinación de estos biomarcadores generalmente se realiza a partir de una muestra obtenida mediante biopsia del tejido tumoral seguida de una serie de pruebas de laboratorio.

Por otro lado, también se recomienda la determinación de la inestabilidad de microsatélites de ADN. Los microsatélites son secuencias cortas de ADN que se repiten de manera consecutiva. Generalmente están formados por ADN no codificante, es decir, ADN que no forma proteínas. La inestabilidad de microsatélites consiste en la disminución o el aumento en la longitud de estas secuencias de ADN en comparación con el ADN normal. Aunque la inestabilidad de microsatélites alta solo está presente en el 1% de los pacientes con cáncer de páncreas, su determinación está muy recomendada. Al igual que en otros tumores, es un biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia que servirá para identificar a un grupo de pacientes en los cuales este tipo de tratamiento será más efectivo. La determinación de estos biomarcadores puede realizarse mediante inmunohistoquímica, un análisis de laboratorio que determina una serie de genes (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* y *MSH6*). También puede realizarse la determinación mediante estudio genómico para identificar los microsatélites BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S250. De esta manera el oncólogo podrá determinar las características del tumor.

Actualmente, según las recomendaciones de la EMA y la FDA, también se aconseja la determinación a nivel somático (es decir, a nivel de células no implicadas en los procesos reproductivos), de las fusiones de *NTRK*. Los genes denominados *NTRK* constituyen una importante familia de genes del organismo implicados en la síntesis y producción de unas proteínas denominadas proteínas quinasas TRK. Además, destacan por tener la capacidad de sufrir alteraciones que pueden dar lugar a la aparición de

tumores. Debido a las alteraciones que se producen en estos genes se producirá un funcionamiento anómalo de los procesos dependientes de los mismos. Por tanto, se producirá una alteración en los procesos de crecimiento celular. En base a toda esta información, algunos estudios clínicos han demostrado una actividad antitumoral prometedora con fármacos que actúan de manera directa o indirecta sobre estas vías moleculares asociadas a dichas fusiones de *NTRK*. Es por esto por lo que las fusiones de *NTRK* se consideran un factor predictivo de respuesta a inhibidores de los receptores de tropomiosina quinasa (TRK).

Hoy en día, no se recomienda la determinación de otros biomarcadores, como *ATM*, *PALB2*, *p53*, *KRAS*, *CDKN2*, *SMAD4*, *MLL3*, *TGFBR2*, *ARID1A*, *ALK*, *BRAF*, *HER2*, *ROS* y *RRG1* en pacientes con cáncer de páncreas.

■ 5.9. Cáncer de próstata

La próstata es una glándula que pertenece al sistema reproductor masculino y se encuentra localizada debajo de la vejiga y delante del recto. El cáncer de próstata es el tumor más frecuente en varones y constituye la segunda causa de mortalidad en ellos. Su incidencia aumenta con la edad, por lo que se desarrolla principalmente en varones de edad avanzada.

Como ocurre en otros tipos de cáncer, es fundamental la determinación de ciertos biomarcadores, como la detección de mutaciones en el gen *BRCA* (*BRCA1* y *BRCA2*), tanto en línea germinal (células reproductivas) como en línea somática (células no reproductivas). Sobre todo, se recomienda este análisis en las personas que presenten antecedentes familiares de cáncer, ya que el cáncer de próstata tiene un importante componente genético. Además, las mutaciones en la línea germinal se asocian con una mayor incidencia y agresividad del cáncer.

Actualmente, según las recomendaciones de la EMA y la FDA, también se aconseja el análisis de otros dos biomarcadores, como son la inestabilidad de microsatélites de ADN y las alteraciones en los genes implicados en la reparación por recombinación homóloga del ADN a nivel somático (células no reproductivas). Los microsatélites son secuencias cortas de ADN que se repiten de manera consecutiva. Generalmente están formados por ADN no codificante, es decir, ADN que no sirven para formar proteínas. La inestabilidad de microsatélites consiste en la disminución o el aumento en la longitud de estas secuencias de ADN en comparación con el ADN normal. La



inestabilidad de microsatélites se ha observado en el 3% de los pacientes con cáncer de próstata, aproximadamente, y sobre todo afecta al gen MSH2, asociándose con un incremento del riesgo de padecer cáncer de próstata y con una mayor carga mutacional tumoral. Al igual que en otros tumores, es un biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia que servirá para identificar a un grupo de pacientes en los cuales este tipo de tratamiento será más efectivo. La determinación de estos biomarcadores puede realizarse mediante inmunohistoquímica, un análisis de laboratorio que determina una serie de genes (*MLH1*, *PMS2*, *MSH2* y *MSH6*). También puede realizarse la determinación mediante estudio genómico para identificar los microsatélites BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 y D17S250. De esta manera el oncólogo podrá determinar las características del tumor.

También se recomienda la determinación de las alteraciones en los genes implicados en la reparación por recombinación homóloga del ADN a nivel somático (células no reproductivas). En este proceso, un grupo de genes trabajan juntos para reparar los daños que hayan tenido lugar en el ADN. Si se producen alteraciones en esta vía de reparación, el resultado es el fracaso en la reparación del ADN que, como consecuencia, puede dar lugar a la aparición de enfermedades como el cáncer de próstata. La determinación de estas alteraciones se realiza de la misma manera en la cual se analiza la inestabilidad de los microsatélites.

Hoy en día, no se recomienda la determinación de otros biomarcadores, como el análisis de las aberraciones en el receptor de andrógenos (grupo de hormonas sexuales masculinas como la testosterona), PD-1/PD-L1 y *PTEN* en pacientes con cáncer de próstata.

6 Principales conclusiones

Gracias al empleo de la medicina personalizada en oncología, se puede obtener un diagnóstico más exacto de la patología que tiene el paciente con cáncer, lo que permite al oncólogo elegir el tratamiento más adecuado para cada caso.

En este diagnóstico, los biomarcadores juegan un papel fundamental. Analizando los diferentes biomarcadores que son característicos de cada tipo de tumor, pudiendo algunos ser comunes entre varios tipos de cáncer, el oncólogo podrá seleccionar cuál es el tratamiento más eficaz en cada caso. Por ello, aunque la realización de estas pruebas retrase el comienzo del tratamiento oncológico del paciente, merece la pena esperar porque se está asegurando que el tratamiento de elección será el mejor para ese paciente y garantiza que no se va a perder tiempo administrando otras terapias menos eficaces.

Referencias:

⁽¹⁾ Las cifras del cáncer en España 2022. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Acceso: <https://seom.org>

⁽²⁾ <https://www.esmo.org/for-patients/patient-guides/personalised-cancer-medicine>

⁽³⁾ Fichas de Oncología Personalizada 2022. Fundación Instituto Roche. Acceso:

<https://www.instituto-roche.es/oncologiapersonalizada>

Tabla 1. Biomarcadores implicados según el tipo de cáncer.

Tipo de cáncer	Rutinarios	Recomendados	No recomendados
Cáncer de mama	RE, RP, HER2, plataformas genéticas, BRCA1/2, PD-1/PD-L1, PIK3CA	NGS	ESR1, FGFR1, AKT1, PTEN, biopsia líquida y células tumorales circulantes
Cáncer de pulmón	EGFR, ALK, ROS1, PD-1/PD-L1, RET	NTRK, KRAS y MET, BRAF V600, NGS	HER2, NRG1
Cáncer colorrectal	Inestabilidad de microsatélites, KRAS, NRAS, BRAF, DPD	NTRK, HER2	MET, EGFR, FGFR, PI3K
GIST	CD117/c-kit, CD34, N° Mitosis, KIT y PDGFR	DOG1, BRAF, SDHB, NTRK	NF1, RAS, FGFR
Melanoma	BRAF	KIT	NRAS, GNAQ/GNA11, PTEN, MTTF, CDKN2A, MHC-II, Carga Mutacional Tumoral
Cáncer gástrico	HER2	Inestabilidad de microsatélites, PD-1/PD-L1	VEGFR, EGFR, MET, EBV
Cáncer de ovario	BRCA1/2, HRD	NGS	p53, PD-1/PD-L1, ATM, BARD1, BRIP1, CHECK1, CHECK2, FAM175A, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C, RAR51D
Cáncer de páncreas	BRCA1/2 germinal, inestabilidad de microsatélites	NTRK	ATM, PALB2, p53, KRAS, CDKN2, SMAD4, MLL3, TGFB2, ARID1A, ALK, BRAF, HER2, ROS, RRG1

Figura 1. Incidencia en España de cada tipo de cáncer por sexo.



Figura 2. Causas de mortalidad en España por sexo.



Las cifras del cáncer en España 2022. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Acceso: <https://seom.org>

oncoactiv@

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) agrupa a los especialistas españoles en el tratamiento médico del cáncer y es el principal referente de la Oncología en España.

La SEOM vela para que desde los Servicios de Oncología Médica se ofrezca una calidad asistencial de excelencia, estimulando el estudio y la investigación sobre el cáncer y homologando criterios clínico-terapéuticos en su diagnóstico y tratamiento. Respecto a la educación sanitaria en lo que concierne al cáncer, la SEOM participa activamente mediante la promoción de iniciativas de divulgación sanitaria y proyectos en favor de los pacientes oncológicos y sus familiares.

La SEOM considera fundamental insistir en la importancia de la prevención primaria del cáncer, el diagnóstico precoz y el papel de los test genéticos en familias susceptibles de padecer cáncer y mantiene un compromiso con los enfermos de cáncer en todas las fases de su enfermedad, incluso después de la finalización de los tratamientos médicos.

Desde aquí solicitamos el apoyo de toda la sociedad para seguir contribuyendo a la formación e información de todos frente al cáncer.