



DOCUMENTO DE COMISIÓN/GRUPO DE TRABAJO

Oncología personalizada: principales biomarcadores en el pronóstico y tratamiento de tumores sólidos



Marta Molina Romero^{a,b}, Emilio José Laserna Mendieta^{a,c},
Gema María Varo Sánchez^{a,d}, María Concepción Alonso-Cerezo^{a,e}
y María Orera Clemente^{a,f,*}

^a Comité de Medicina Personalizada, Asociación Española de Biopatología Médica-Medicina de Laboratorio (AEBM-ML), Madrid, España

^b CEIFER Biobanco, Granada, España

^c Laboratorio de Investigación, Hospital General de Tomelloso, Tomelloso, Ciudad Real, España

^d Servicio de Análisis Clínicos, Hospital de Riotinto, Área Sanitaria Norte de Huelva, Huelva, España

^e Genética Clínica, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^f Laboratorio de Genética, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 23 de agosto de 2018; aceptado el 12 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 27 de diciembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Oncología personalizada;
Farmacogenética;
Biomarcadores

Resumen En las últimas décadas ha habido grandes avances en los tratamientos personalizados en pacientes oncológicos gracias a un importante desarrollo científico. El análisis genómico ha mostrado que tumores que parecían tener un origen común, en realidad constituyen un grupo de diversas entidades moleculares. Por otro lado, ha sido muy importante el desarrollo de fármacos dirigidos que actúan de forma específica en las rutas bioquímicas involucradas en el proceso oncológico. El conocimiento de la biología celular y molecular del cáncer ha hecho posible identificar los mecanismos responsables de la transformación maligna y está permitiendo utilizar nuevos marcadores de especial utilidad para definir el pronóstico y determinar el tratamiento de las enfermedades oncológicas.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Personalised oncology;
Pharmacogenomics;
Biomarkers

Personalised oncology: Main biomarkers in the prognosis and treatment of solid tumours

Abstract Due to significant scientific developments in the last decades, treatment for oncology patients has started to use more specific and personalised approaches. The genomic analysis has demonstrated that tumours that seemed similar constitute a diverse group of molecular entities.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.orera@salud.madrid.org (M. Orera Clemente).

One of the most important breakthroughs is the development of targeted drugs aimed at specific biochemical pathways. Recent advances in knowledge of the cellular and molecular biology of cancer have helped in the identification of the mechanisms of cell malignant transformation, therefore allowing the use of new predictive factors and molecular treatments in cancer.

© 2018 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los tumores se generan por el crecimiento incontrolado de un grupo de células en las que se han producido alteraciones genéticas, bajo la influencia de factores ambientales. El cáncer es una enfermedad presente a lo largo de toda la historia de la humanidad, pero debido, entre otras causas, a la mejora en la esperanza de vida, su prevalencia aumenta progresivamente. En el año 2015 se diagnosticaron casi 250.000 nuevos casos de cáncer en España (según la Sociedad Española de Oncología Médica), y en el año 2035 se prevé el diagnóstico de 24 millones de nuevos casos a nivel mundial, lo que supone el doble de los 12 millones de casos diagnosticados en 2015¹.

Hasta hace muy poco, la creencia general establecía que todos los tumores originados en un mismo tejido eran biológicamente similares, y los tumores se clasificaban con base en su tipo celular, identificado al microscopio, el tamaño y la presencia o ausencia de metástasis. A partir de la utilización de la genómica y la proteómica, se ha demostrado que tumores derivados del mismo órgano pueden ser muy distintos biológicamente y, por el contrario, tumores de muy distintos orígenes podían tener alteradas rutas metabólicas similares y, por lo tanto, ser susceptibles de responder al mismo tratamiento.

La medicina personalizada ha sido definida como el tratamiento médico con base en las características individuales de cada paciente, es decir, sus rasgos genéticos, fenotípicos y psicosociales, diferenciando a un determinado paciente de otros con características clínicas aparentemente similares. Permite clasificar a los individuos en subpoblaciones que difieren en la susceptibilidad a una enfermedad determinada o su respuesta a un tratamiento específico, lo que ayuda a los profesionales a individualizar el seguimiento y tratamiento de cada paciente. Así, las intervenciones preventivas o terapéuticas pueden ir dirigidas hacia aquellos pacientes que podrán obtener más beneficio, ahorrando gastos y disminuyendo los efectos secundarios en los pacientes que no se beneficiarán².

En oncología, la medicina personalizada hace referencia al concepto de que cada tumor individual en cada persona es único en causa, grado de progresión y sensibilidad al tratamiento. El tratamiento personalizado del cáncer implica la administración del tratamiento óptimo a cada paciente de acuerdo con sus circunstancias específicas, que incluyen su constitución genética y las características moleculares de «su» tumor. De esta forma, el tratamiento del cáncer pierde su carácter empírico y pasa a ser una acción dirigida

específicamente a las alteraciones moleculares responsables de la enfermedad.

Se ha calculado que los perfiles genómicos y proteómicos tumorales serían capaces de identificar alteraciones genómicas susceptibles de ser tratadas en más del 70% de los pacientes con cáncer³. Sin embargo, el número de pacientes que actualmente podrían beneficiarse de terapias basadas en datos genómicos se cifra en torno al 16% y es todavía más bajo el número de pacientes en los que realmente se están utilizando (7% en EE. UU.)⁴.

En este documento se revisan los biomarcadores más comúnmente utilizados en oncología de tumores sólidos, con el fin de facilitar el conocimiento y la aplicación de los mismos.

Biomarcadores en oncología personalizada

De acuerdo con la definición de la Organización Mundial de la Salud, un biomarcador es una sustancia, estructura o proceso que puede ser medido y que puede predecir o influir en la predicción del curso o la incidencia de una enfermedad.

El laboratorio clínico, como servicio clínico asistencial, juega un papel fundamental no solo en la determinación de los diferentes biomarcadores mediante el empleo de técnicas moleculares, sino también en su desarrollo experimental, la valoración de su utilidad clínica, su validación y, finalmente, en la interpretación de los resultados⁵.

La leucemia mieloide crónica fue la primera enfermedad oncológica en la que se encontró una alteración cromosómica recurrente. El tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa resultante de la translocación BCR-ABL ha mejorado la supervivencia de estos pacientes, llegando a ser superior al 90% a los 5 años.

Siguiendo este éxito sin precedentes, y gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación, se empezaron a analizar otros tipos de tumores, hasta que se propuso el desarrollo del proyecto *The Cancer Genome Atlas*, que inició su desarrollo en 2007. Se han analizado 11.000 pacientes oncológicos con 33 tipos distintos de cáncer, contribuyendo a mejorar el conocimiento de las bases moleculares de los procesos oncológicos, a la clasificación molecular de los mismos y a la identificación de dianas terapéuticas que propiciarán el desarrollo de nuevos fármacos⁶.

El desarrollo de un nuevo biomarcador oncológico es un proceso complejo que implica los siguientes pasos⁷:

- a. **Descubrimiento.** La identificación de un nuevo biomarcador se basa en el análisis de muestras de un biobanco y su relación con el diagnóstico, el pronóstico o la respuesta a un tratamiento. Idealmente, este tipo de estudios se haría de forma prospectiva con seguimiento reglado, pero, dado que este proceso sería largo y costoso, la mayoría de los biomarcadores en uso en la actualidad se han identificado retrospectivamente, a partir de muestras almacenadas en estudios de cohortes o de casos y controles (muestras «de conveniencia»), que no fueron diseñados específicamente para la identificación de biomarcadores. Esta circunstancia, unida a la complejidad clínica y biológica del cáncer, ha dificultado tremendamente la identificación de nuevos marcadores y ha puesto en entredicho la aplicabilidad de muchas propuestas.
- b. **Validación analítica.** Una vez que se ha identificado un nuevo biomarcador, es preciso desarrollar un método diagnóstico que sea capaz de medirlo de una forma precisa y reproducible. Las tecnologías implicadas suelen ser complejas (PCR a tiempo real, hibridación fluorescente in situ, PCR digital, etc.), por lo que en ocasiones estos estudios se realizan en laboratorios centralizados o sistemas cerrados, para evitar la variabilidad analítica.
- c. **Validación de la utilidad clínica.** En este paso se evalúa la capacidad del marcador para predecir o diagnosticar la enfermedad o el pronóstico de la entidad. Al igual que en la fase de descubrimiento, lo ideal sería poder realizar estudios prospectivos con un elevado número de pacientes. Sin embargo, tampoco es posible esta aproximación para todos los biomarcadores en estudio, por lo que hay que recurrir a muestras de biobancos, con los inconvenientes que esto conlleva. Este proceso exige además la valoración del coste-beneficio, la efectividad comparada con otras aproximaciones, la disponibilidad real del marcador y la identificación de otras alternativas.
- d. **Implementación clínica.** En esta fase se procede a la aprobación del marcador por las agencias reguladoras, a la comercialización, a través de la industria diagnóstica, la decisión de las aseguradoras y los sistemas sanitarios sobre su cobertura, y a la inclusión en las guías de práctica clínica.

Los biomarcadores así identificados pueden ser de 3 tipos⁸:

1) Los biomarcadores diagnósticos definen qué enfermedad determinada está presente en la muestra del paciente. Un ejemplo de este tipo de marcadores es el ADN tumoral estudiado en heces para la detección de cáncer de colon⁹.

2) Los biomarcadores pronósticos tienen una asociación con los resultados clínicos, así como con la supervivencia o recurrencia libre de enfermedad independiente del tratamiento. Predicen el curso natural de la enfermedad y la evolución del paciente, de tal forma que ayudan a guiar las decisiones terapéuticas. Algunos ejemplos son las moléculas implicadas en la proliferación celular, la desdiferenciación, la angiogénesis, la invasión o la metástasis. Los paneles multigénicos, que calculan el riesgo de recurrencia y supervivencia en el cáncer de mama, son uno de los biomarcadores más utilizados en la clínica (MammaPrint[®], Oncotype DX[®]).

3) Los biomarcadores predictivos evalúan el probable beneficio de un tratamiento específico en un paciente determinado. Son útiles para predecir la eficacia de una terapia, ya que dan información de la probabilidad de respuesta tumoral al agente terapéutico. Los pacientes son seleccionados para recibir una terapia específica basándose en la presencia de estos biomarcadores, ayudando así a determinar las dosis terapéuticas óptimas y siendo capaces de predecir la toxicidad. De esta manera, permite disminuir los costes sanitarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La utilización de este tipo de marcadores está avalada por las organizaciones encargadas de la aprobación y el desarrollo de guías de práctica clínica, como la *Food and Drug Administration*, la Agencia Europea de Medicamentos o el *National Comprehensive Cancer Network*.

Son numerosas las variantes genéticas estudiadas que han ayudado en la identificación de biomarcadores, los cuales se convierten en las dianas a estudiar a la hora de definir un determinado fenotipo farmacológico. En la [tabla 1](#) se resumen los principales biomarcadores presentes en células cancerígenas y los tratamientos de elección aprobados en las principales guías de práctica clínica.

Melanoma

El melanoma representa uno de los cánceres que ha experimentado un mayor aumento en su incidencia, con un riesgo estimado de uno de cada 68 habitantes. Aproximadamente se diagnostican al año 160.000 casos nuevos de melanoma en todo el mundo y es responsable de unas 48.000 muertes anuales¹⁰. En España, en 2017 se diagnosticaron 5.186 nuevos casos (según la Sociedad Española de Oncología Médica).

La clave para mejorar la supervivencia de los pacientes con melanoma es el diagnóstico precoz, ya que los pacientes con melanoma avanzado presentan una supervivencia inferior al año¹¹.

La variedad de mutaciones halladas en los genes BRAF (OMIM *174757), NRAS (OMIM *164790), KIT (OMIM *164920), GNAQ (OMIM *600998) y GNA11 (OMIM *139313), junto con las amplificaciones de los genes CDK4 (OMIM *123829) y CCND1 (OMIM *166481), han demostrado que el melanoma cutáneo es un tumor heterogéneo en cuanto a su constitución genética y que esta heterogeneidad no se corresponde con los tipos clínico-patológicos de melanomas propuestos anteriormente¹².

El gen BRAF codifica para la proteína B-Raf; pertenece a una familia de serotonina-treonina cinasas que juegan un importante papel en la vía de señalización intracelular de las cinasas activadas por mitógenos (MAPK), regulando la proliferación celular, así como la diferenciación y la supervivencia¹¹. Aproximadamente el 40-60% de los melanomas cutáneos son portadores de mutaciones en BRAF, que conllevan una activación constitutiva de la vía de señalización MAPK. La mutación más frecuente, que comprende el 90% de todas las mutaciones detectadas en BRAF, es la mutación puntual V600E en el exón 15, que da lugar a la activación constitutiva de la vía independiente de factores extracelulares. Otras mutaciones descritas en este gen, aunque menos frecuentes, son la V600K o la V600R¹³.

Entre el 15-30% de los melanomas muestran mutaciones en NRAS. Las mutaciones en este gen son mutuamente

Tabla 1 Biomarcadores de utilidad en el establecimiento de terapias en cáncer

Cáncer	Biomarcador	Porcentaje	Tratamiento primario	Tratamiento de las resistencias
Melanoma	BRAF (V600E/K)	40-60	Vemurafenib, dabrafenib	Trametinib
CPCNP	EGFR	60	Erlotinib y gefitinib	Afatinib, osimertinib y rociletinib
CPCNP	EML4-ALK (fusión) y ROS1	3-7	Crizotinib	Ceritinib y alectinib
Mama	Receptores hormonales positivos	55-75	Tamoxifeno	
Mama	HER2 (amplificación)	15-20	Trastuzumab	
Colorrectal	EGFR (con KRAS y NRAS no mutados)	20-25	Cetuximab y panitumumab	
Gástrico	HER2	20	Trastuzumab	

CPCNP: cáncer de pulmón de células no pequeñas

excluyentes con las mutaciones en BRAF. NRAS es el gen responsable de codificar la proteína N-Ras, situada al comienzo de la vía de señalización de las MAPK.

En los últimos años se han incorporado al tratamiento del melanoma 2 tipos de fármacos inhibidores selectivos de B-Raf: los inhibidores tipo I inhiben selectivamente la cinasa B-Raf activa, mientras que los tipo II inhiben B-Raf cuando está inactiva. Los inhibidores tipo II (sorafenib) no son muy activos en tumores que presentan la mutación V600E en BRAF, mientras que los tipo I (vemurafenib y dabrafenib) son potenciales inhibidores de los tumores con BRAF mutado, presentando resultados clínicamente relevantes en los pacientes con esta mutación^{11,13}. El vemurafenib fue el primer inhibidor de BRAF aprobado para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico. Así, en estos pacientes con la mutación V600E/K en BRAF, la administración de vemurafenib ha mostrado beneficio en la respuesta farmacológica, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global respecto a tratamientos previos disponibles.

Un gran porcentaje de los pacientes que presentan melanomas con la mutación V600E en BRAF responden inicialmente al tratamiento con inhibidores selectivos. Sin embargo, se crean resistencias adquiridas a los inhibidores a través de la reactivación de las vías MAPK debido a alteraciones en otros genes, como MAPK1 (OMIM *176948), MAPK3 (OMIM *601795), RAS-GTP, KRAS (OMIM *190070), NRAS (OMIM *164790), CRAF, AKT1 (OMIM *164730), MEK (OMIM *164870) y COT (OMIM *191195)¹¹. Así, para inducir la muerte celular en estos casos es necesaria la inhibición completa de la vía MAPK a través de la doble inhibición con terapias de combinación, resultando en una mejora en las respuestas duraderas, lo que dio lugar a la aprobación de dabrafenib y trametinib por la *Food and Drug Administration* en 2014 para el tratamiento del melanoma metastásico con la mutación V600E/K en BRAF¹⁴.

Cáncer de pulmón no microcítico

Alrededor del 80-85% de los cánceres de pulmón son no microcíticos, también conocidos como cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP). En España, en 2017 se diagnosticaron 28.645 nuevos casos de cáncer de pulmón. Este tipo de tumor ha experimentado grandes cambios en los últimos años, de una clasificación histológica dicotómica y un tratamiento con los mismos agentes quimioterápicos para todos los pacientes, a una terapia individualizada en subgrupos

concretos de pacientes gracias a la subclasificación de la enfermedad en grupos con determinadas alteraciones genéticas. El CPCNP se ha asociado a alteraciones en los genes EGFR (OMIM *131550), ALK (OMIM *105590) y ROS1 (OMIM *165020).

EGFR

El receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), también conocido como HER1 o ErbB1, es una glicoproteína transmembrana que pertenece a la familia ErbB de receptores tirosina cinasa de membrana tipo I. Este receptor juega un papel muy importante en el desarrollo celular normal y su alteración puede dar lugar a la tumorigénesis, ya que anomalías en EGFR se asocian con el aumento en la proliferación tumoral, el crecimiento, la invasión, la capacidad metastásica, la apoptosis y la angiogénesis tumoral a través de las vías Ras/Raf/Mek/MAPK y PI3K/Akt/mTOR. Más del 60% de los tumores de CPCNP muestran sobreexpresión de EGFR¹⁵.

La amplificación génica o mutaciones activadoras en los exones 18-21 del gen EGFR, así como la sobreexpresión de ligandos de EGFR, generan la activación constitutiva de dicho receptor.

El erlotinib y el gefitinib son inhibidores competitivos del dominio tirosina cinasa de EGFR, que se utilizan como tratamiento en pacientes de CPCNP y con mutaciones en EGFR, logrando unos índices de respuesta de hasta el 70%. Así, el análisis mutacional de EGFR es criterio de selección de pacientes que se beneficiarán de estos tratamientos¹⁶. La detección de mutaciones mediante secuenciación directa se ha convertido en el test *gold standard* en la práctica clínica.

El beneficio de estos tratamientos en los tumores con EGFR mutado es evidente, obteniéndose supervivencias libres de progresión de entre 9-14 meses y supervivencias globales de alrededor de 27 meses, incluyendo pacientes que viven más de 5 años¹⁶.

A pesar de lo que el tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa genera respuestas favorables en pacientes con mutaciones EGFR, también promueven la aparición o selección de alteraciones responsables de resistencias a estos fármacos. La mutación T790M en el exón 20 del dominio cinasa de EGFR es la mutación de resistencia más común, estando presente aproximadamente en el 50% de los tumores con recaída tras la terapia con inhibidores de la tirosina cinasa. El segundo mecanismo de resistencia más frecuente es la amplificación del oncogén MET y menos frecuente es la

sobreexpresión de HGF¹⁷. Se ha incorporado el afatinib, un inhibidor irreversible de la familia ErbB de segunda generación, como posibilidad de tratamiento en estos pacientes¹⁸.

A pesar de la eficacia de los inhibidores EGFR descritos, el desarrollo de resistencias a los inhibidores de primera generación, y probablemente también a afatinib, ha favorecido la evaluación de inhibidores de tercera generación (osimertinib y rociletinib) en los casos de resistencia adquirida mediante la mutación T790M, obteniéndose resultados prometedores¹⁹.

ALK

En 2007, se descubrió en el cáncer de pulmón una inversión en el cromosoma 2p que daba lugar a un gen de fusión, el EML4-ALK (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase*)²⁰. En el CPCNP, los reordenamientos de ALK ocurren en aproximadamente un 3-7% de los casos. ALK es una proteína transmembrana que actúa como receptor de insulina con actividad tirosina cinasa.

Se han descrito fusiones del gen ALK con diferentes parejas génicas (EML4 [OMIM *607442], KIF5B [OMIM *602809], KLC1 [OMIM *600025], TPR [OMIM *189940], HIP1 [OMIM *601767], STRN [OMIM *614765], DCTN1 [OMIM *601143] y SQSTM1 [OMIM *601530]) que activan su dominio cinasa. Estas parejas de fusión facilitan la dimerización del receptor ALK, que activa varias vías oncogénicas intracelulares. La principal pareja de fusión es EML4²¹.

El estudio de ALK en CPCNP se recomienda en pacientes con un estadio localmente avanzado o metastásico, independiente del estado de EGFR y de la clínica. El reordenamiento ALK se ha observado en todo tipo de tumores y pacientes, sin embargo, es más frecuente en personas jóvenes, con baja exposición tabáquica e histología de adenocarcinoma. No parece haber predominancia por género ni etnia²¹.

Los estudios que evalúan el valor pronóstico del reordenamiento ALK en pacientes con CPCNP son contradictorios, siendo aún un tema controvertido. Algunos trabajos afirman que el reordenamiento de ALK predice una mejor respuesta al pemetrexed (inhibidor específico de ALK) en comparación con la quimioterapia, asociándose a una mejor supervivencia²².

Otra opción terapéutica en pacientes con reordenamiento de ALK es el crizotinib, un inhibidor competitivo de la actividad tirosina cinasa, con el que se ha observado un mayor porcentaje de respuestas que con la quimioterapia²². Se han desarrollado inhibidores de segunda generación, ceritinib y alectinib, para el tratamiento de los pacientes que desarrollan resistencia a crizotinib y que tienen una mayor actividad en el SNC^{23,24}.

ROS1

El protooncogén ROS1 se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 6 (6q22) y codifica para un receptor tirosina cinasa de la familia de receptores de la insulina. Recientemente se ha asociado el reordenamiento de ROS1 al CPCNP, de modo que se activa de forma constitutiva el dominio tirosina cinasa que promueve la sobreactivación de la proliferación, la movilidad y la supervivencia celular²⁵. Son varias las parejas de fusión identificadas, entre ellas

CD74 (OMIM *142790), EZR (OMIM *123900) y SLC34A2 (OMIM *604217)²⁶.

Son varios los estudios que evalúan el papel del crizotinib y otros inhibidores ALK en esta población, estimándose que más del 70% de los pacientes con reordenamiento de ROS1 responden inicialmente a este tratamiento²⁵.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres, con 1.400.000 casos nuevos cada año en el mundo. En España se diagnosticaron 26.370 nuevos casos de cáncer de mama en 2017. La clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama por la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), HER2 y Ki67 refleja las características biológicas de este cáncer y dirige a los clínicos hacia las decisiones de tratamiento.

Receptores de estrógenos y de progesterona

Estos receptores hormonales juegan un papel muy importante en la patogenia del cáncer de mama. Los RE y los RP son miembros de la familia de los receptores nucleares, que incluyen receptores que se unen a andrógenos, ácido retinoico y hormonas tiroideas. Se conocen 2 tipos de RE, el alfa y el beta, asociándose la expresión de los RE α en las células de cáncer de mama. Por otro lado, existen 3 isoformas de RP (RP-A, RP-B y RP-c) con diferente actividad biológica. RP-B actúa como activador transcripcional y RP-A como inhibidor, de tal manera que la proporción RP-A/RP-B es crítica para determinar las funciones en las que interviene la progesterona.

En ausencia de ligando, los RE y los RP se hallan inactivos principalmente en el citoplasma. Al unirse al ligando, los RE y los RP se translocan al núcleo, forman dímeros y se autofosforilan. Los dímeros activos se unen a regiones específicas del ADN y activan mecanismos de transcripción que promueven la división celular.

La expresión de RE ayuda a predecir la respuesta a la terapia endocrina, incluyendo los moduladores selectivos de receptores de estrógenos y los inhibidores de aromatasa. El tamoxifeno ha sido el tratamiento pionero en la demostración de hormonosensibilidad y es muy utilizado para tratar el cáncer de mama metastásico, con tasas de respuesta global de un 30-40%. De forma genérica podemos decir que la expresión de receptores hormonales en el cáncer de mama es una característica clínica de buen pronóstico, independiente de otras como son la edad, el tipo y el grado histológico.

Los RE y los RP se expresan en aproximadamente el 75 y el 55% de los cánceres de mama invasivos, respectivamente²⁷. La falta de expresión de RE y RP se asocia a la hipermetilación del ADN en la región promotora y del primer exón de los genes y con la acetilación de las histonas, lo que lleva al silenciamiento genético.

La *American Society of Clinical Oncology* y el *College of American Pathologists* recomiendan analizar el estado de RE y RP en todos los cánceres de mama invasivos²⁸.

HER2

El oncogén HER2 codifica para un receptor tirosina cinasa transmembrana que corresponde al factor de crecimiento epidérmico humano 2. La unión del ligando al receptor promueve la dimerización del receptor con otro de estructura idéntica o relacionada de la familia HER, desencadenándose así la fosforilación del dominio intracitoplasmático que activa la cascada de señales (Ras/MAPK, PI3K, JAK/STAT, PLC- γ) que afecta a la proliferación, la supervivencia, la motilidad y la adhesión celular²⁹.

En alrededor de un 15-20% de los cánceres de mama se observa sobreexpresión de HER2, principalmente debida a una amplificación del mismo. La sobreexpresión se asocia con un comportamiento clínico agresivo que incluye tumores de alto grado, aumento en la tasa de crecimiento y altas tasas de recurrencia de la enfermedad y muerte³⁰. En el pasado, el cáncer de mama positivo para HER2 se había asociado con mal pronóstico, pero gracias a la introducción del trastuzumab, anticuerpo monoclonal recombinante contra HER2, ha mejorado mucho el pronóstico de estas pacientes, aumentando la tasa de respuesta al tratamiento, disminuyendo la mortalidad e incrementando la media de supervivencia³¹. El trastuzumab tiene actividad antitumoral atribuible a varios mecanismos: inhibe la vía de PI3K incrementando la muerte celular, disminuye la expresión de HER2 en la superficie celular, bloquea la activación de heterodímeros HER2/HER3, induce el inhibidor p27 y la proteína p130, sensibiliza las células a los efectos de la necrosis tumoral, restablece los niveles de integrinas y E-cadherinas e inhibe la angiogénesis, disminuyendo la producción de VEGF.

Así, actualmente la determinación del estado de HER2 forma parte de la tríada de variables predictivas en cáncer de mama que la *American Society of Clinical Oncology* considera imprescindible para configurar la estrategia de tratamiento.

Ki67

La proteína Ki67 es un marcador nuclear de proliferación celular que proporciona una estimación del índice de proliferación, ya que se expresa en todas las fases del ciclo celular a excepción de G0. La positividad de Ki67 es un marcador pronóstico que se asocia a un mayor riesgo de recaída y una menor tasa de supervivencia³².

La guía de la *European Society of Medical Oncology* evidencia que un valor inferior al 10% se asocia claramente a un bajo riesgo, y un 30% o superior, a un alto riesgo, mientras que los valores entre 10-30% han de ser interpretados por cada laboratorio.

Biomarcadores pronósticos

Existen en la actualidad distintos test pronósticos (MammaPrint®, Oncotype DX®, Prosigna®, etc.) utilizados para determinar qué pacientes con cáncer de mama precisarían quimioterapia adyuvante como parte de su tratamiento. Tienen en común que todos analizan perfiles de expresión génica a partir del estudio de ARN mensajero tumoral. Difieren entre sí en el número y genes estudiados, variando entre 11 y 70 genes. El *European Group on Tumor*

Markers ha publicado recomendaciones para su utilización, estableciendo en general que podrían ser de utilidad para determinar qué pacientes se beneficiarían de la terapia adyuvante, concluyendo que sería deseable disponer de más datos de seguimiento³³.

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) afecta anualmente a un millón de personas y causa más de 600.000 muertes en todo el mundo. En España se diagnosticaron en 2017 más de 34.000 nuevos casos de cáncer de colon. Aproximadamente el 20% de los pacientes con CCR tienen metástasis al diagnóstico, y aproximadamente otro 20% desarrolla metástasis durante el seguimiento³⁴.

EGFR

En el CCR el EGFR puede estar activado de forma anómala por sobreexpresión, amplificación del gen, mutación o por producción autocrina de ligando. Los anticuerpos monoclonales, cetuximab y panitumumab, se unen y bloquean al EGFR, demostrando ser efectivos en todas las líneas de tratamiento de CCR metastásico. Se han observado buenos resultados en cuanto a la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global, la tasa de respuesta y la mejora en la calidad de vida. A pesar de ello, hay un subconjunto de pacientes en los que se han identificado mecanismos de resistencia a estos fármacos³⁴. Los mecanismos de resistencia más frecuentes resultan de alteraciones genómicas en los efectores *downstream* (KRAS, NRAS, BRAF y PIK3CA [OMIM *171834]) de la vía de señalización de EGFR, mientras que la activación de otros receptores tirosina cinasa, como MET (OMIM *164860) o ERBB2 (OMIM *164870), y sus vías, son mecanismos de resistencia más raros³⁵.

KRAS

La proteína K-ras es parte integral de la vía de señalización RAS/MAPK. El gen KRAS se encuentra mutado en el 35-45% de los CCR. Mayoritariamente, las mutaciones se hallan en el exón 2, en los codones 12 y 13, y de forma menos frecuente en el codón 61 y en el 146. Estas mutaciones confieren una falta de respuesta del tumor a la terapia contra EGFR y ninguna mejoría en la supervivencia, ya que su estado mutado conduce a la activación constitutiva de la vía MAPK, independientemente de la inhibición de EGFR³⁵. Otras mutaciones de resistencia menos frecuentes en el gen KRAS se hallan en los exones 3 y 4.

NRAS

La proteína N-ras es una GTPasa que regula el crecimiento celular. Las mutaciones en NRAS son menos frecuentes: ocurren en el 10-15% de los pacientes con CCR metastásico. La presencia de mutaciones en los exones 2, 3 y 4 de NRAS confiere resistencia a cetuximab/panitumumab tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia³⁵.

Así, se recomienda la determinación de mutaciones KRAS y NRAS en todos los pacientes con CCR metastásico

candidatos a recibir un tratamiento anti-EGFR. La presencia de mutaciones en estos genes determina la toma de decisiones terapéuticas de pacientes con CCR metastásico, ya que si están mutados no debe administrarse una terapia anti-EGFR.

BRAF

Las mutaciones en BRAF se encuentran en un 10-15% de los CCR metastásicos, aumentando hasta el 70% en tumores con inestabilidad de microsátélites. La mutación más frecuente es la V600E, que es mutuamente excluyente con las mutaciones en RAS. Representa un biomarcador de mal pronóstico en la población con CCR. Por ello, algunos protocolos consideran que deben ser tratados con tratamientos de primera línea más agresivos³⁵.

Cáncer gástrico

El cáncer gástrico (CG) es la quinta causa más común de cáncer y la tercera causa de muerte por cáncer, pues contribuye al 10% de las muertes globales por cáncer, siendo fatal en el 70% de los casos diagnosticados³⁶. En España, en 2015 se diagnosticaron 8.284 nuevos casos de cáncer de estómago. A pesar de los nuevos avances en su tratamiento, la supervivencia a los 5 años es del 28%³⁷.

La herramienta más importante utilizada como factor pronóstico es la estadificación del CG mediante el sistema TNM (tamaño, nódulos, metástasis). Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con el mismo estadio TNM varía mucho, lo que apunta a que hay factores adicionales aún por identificar³⁸.

Entre esos factores, se encuentra el gen HER2. La frecuencia de sobreexpresión de HER2 en el CG varía ampliamente en la literatura: entre 4,4-53,4%³⁹. Aunque los resultados obtenidos son controvertidos, la mayoría de los estudios indican que la expresión de HER2 en el CG es un factor pronóstico negativo, mostrando un comportamiento biológico más agresivo, una disminución en la supervivencia, un estadio de la enfermedad más avanzado, metástasis y altas frecuencias de recurrencia⁴⁰.

En la enfermedad metastásica el régimen más utilizado es la quimioterapia, con una tasa de respuesta del 30-50% y una mediana de supervivencia global de menos de un año. Trastuzumab es el único tratamiento dirigido y aprobado hoy en día en el CG avanzado, al haber demostrado un beneficio en la supervivencia. En el estudio ToGA, principal ensayo que compara pacientes con CG positivo para HER2 que son tratados con trastuzumab y quimioterapia o con quimioterapia solamente, se observa un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia de los pacientes que recibieron el trastuzumab⁴¹. Por ello, se hace necesaria la determinación del estado HER2 del tumor para seleccionar a los pacientes que pueden beneficiarse de este tratamiento.

La heterogeneidad intratumoral en el CG puede contribuir a la resistencia al trastuzumab. Algunos pacientes con CG positivo para HER2 presentan resistencia primaria, pero todos adquieren resistencia secundaria después de un periodo de tratamiento relativamente corto, desconociéndose los mecanismos que la producen. Por tanto, se requieren todavía más estudios que mejoren la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en el CG y que

permitan desarrollar enfoques más individualizados para su tratamiento.

Conclusiones

En España, el cáncer constituye la primera causa de fallecimiento en varones y la segunda en mujeres⁴².

Los biomarcadores genéticos del cáncer ayudan a clasificar los tumores de forma más precisa y permiten administrar tratamientos de forma dirigida hacia determinadas dianas terapéuticas, posibilitando así el manejo individualizado del paciente y su tumor, mejorando las tasas de respuesta y la supervivencia y disminuyendo los efectos secundarios.

La medicina personalizada, basada en la identificación de dichos biomarcadores oncogénicos, podría ser de utilidad en más de un 70% de los pacientes con cáncer, los cuales se beneficiarían potencialmente de tratamientos específicos basados en las alteraciones genéticas de su tumor. Sin embargo, la realidad actual nos dice que las cifras reales son muy inferiores.

Se requiere continuar en esta dirección, en búsqueda de nuevos biomarcadores diagnósticos, pronósticos y predictivos, para poder mejorar el manejo individual de cada paciente y cada tumor.

Bibliografía

1. Stewart B, Bray F, Forman D, Ohgaki H, Straif K, Ullrich A, et al. Cancer prevention as part of precision medicine: "Plenty to be done". *Carcinogenesis*. 2016;37:2-9.
2. Kalia M. Personalized oncology: Recent advances and future challenges. *Metabolism*. 2013;62 Suppl 1:S4-11.
3. Dienstman R, Jang IS, Friend S, Guinney J. Database of genomic biomarkers for cancer drugs and clinical targetability in solid tumors. *Cancer Discov*. 2015;5:118-23.
4. Marquat J, Chen EY, Prasad V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who benefit from genome-driven oncology. *JAMA Oncol*. 2018;4:1093-8.
5. Alonso-Cerezo MC, Laserna Mendieta EM, Varo Sánchez GM, Molina Romero M, Orera Clemente M. El papel del laboratorio clínico en la medicina personalizada: situación actual y retos futuros. *Rev Lab Clin*. 2018;11:202-8.
6. National Cancer Institute. The cancer genome atlas. Washington DC, USA. [consultado 14 Jul 2018]. Disponible en: <https://cancergenome.nih.gov>.
7. Goosens N, Nakagawa S, Sun X, Hoshida Y. Cancer biomarker discovery and validation. *Transl Cancer Res*. 2015;4:256-69.
8. Ong FS, Das K, Wang J, Vakil H, Kuo J, Blackwell WL, et al. Personalized medicine and pharmacogenetic biomarkers: Progress in molecular oncology testing. *Expert Rev Mol Diagn*. 2012;12:593-602.
9. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH. Multitarget stool DNA testing for colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. 2014;371:187-8.
10. Flaherty T, Robert C, Hersey P, Nathan P, Garbe C, Milhem M, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;316:107-14.
11. Alcalá AM, Flaherty KT. BRAF inhibitors for the treatment of metastatic melanoma: Clinical trials and mechanisms of resistance. *Clin Cancer Res*. 2012;18:33-9.
12. Clark WH Jr, From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res*. 1969;29:705-26.

13. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507–16.
14. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371:1877–88.
15. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: Role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.* 2009;28 Suppl 1:S24–31.
16. Lindeman NL, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guidelines for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors. *J Thorac Oncol.* 2013;8:823–59.
17. Zhang Z, Stiegler AL, Boggon TJ, Kobayashi S, Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: A paradigm of molecular oncology. *Oncotarget.* 2010;1:497–514.
18. Chen X, Zhu Q, Zhu L, Pei D, Liu Y, Yin Y, et al. Clinical perspective of afatinib in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;81:155–61.
19. Gil-Bazo I, Rolfo C. AZD9291 in TKI EGFR resistance in non-small cell lung cancer and the new concept of phase I trials. *Transl Lung Cancer Res.* 2016;5:85–8.
20. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007;448:561–6.
21. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol.* 2009;22:508–15.
22. Shaw A, Kin DW, Najagawa K, Seto K, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013;368:2385–94.
23. Gainor JF, Sherman CA, Willoughby K, Logan J, Kennedy E, Brastianos PK, et al. Alectinib salvages CNS relapses in ALK-positive lung cancer patients previously treated with crizotinib and ceritinib. *J Thorac Oncol.* 2015;10:232–6.
24. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DSV, Felip E, Chow L, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:1189–97.
25. Bergethon K, Shaw AT, Ou I, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancer. *J Clin Oncol.* 2011;30:863–70.
26. Davies KD, Lee AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:4570–9.
27. Nadji M, Gomez-Fernandez C, Ganjei-Azar P, Morales AR. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: Experience with 5,993 breast cancers. *Am J Clin Pathol.* 2005;123:21–7.
28. Hammond ME, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badye S, et al. American Society of Clinical Oncology/College Of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2784–95.
29. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: Ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14:320–68.
30. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science.* 1987;235:177–82.
31. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783–92.
32. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P. Proliferation markers and survival in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. *Breast.* 2008;17:323–34.
33. Duffy MJ, Harbeck N, Nap M, Molina R, Nicolini A, Senkus E, et al. Clinical use of biomarkers in breast cancer: Updated guidelines from the EGMT. *Eur J Cancer.* 2017;75:284–98.
34. Normanno N, Rachiglio AM, Lambiase M, Martinelli E, Fenizia F, Esposito C, et al. Heterogeneity of KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA mutations in metastatic colorectal cancer and potential effects on therapy in the CAPRI GOIM trial. *Ann Oncol.* 2015;26:1710–4.
35. De Roock W, de Vriendt V, Normanno N, Ciardiello F, Tejpar S. KRAS, BRAF, PIK3CA, and PTEN mutations: Implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol.* 2011;12:594–603.
36. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: Cancer Today; 2018. [consultado 14 Jul 2018]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
37. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:5–29.
38. Ahn JR, Jung M, Kim C, Hong MH, Chon HJ, Kim HR, et al. Prognosis of pN3 stage gastric cancer. *Cancer Res Treat.* 2009;41:73–9.
39. Abrahao-Machado F, Scapulatempo-Neto C. HER2 testing in gastric cancer: An update. *World J Gastroenterol.* 2016;22:4619–25.
40. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer - A systematic analysis of data from the literature. *J Cancer.* 2012;3:137–44.
41. Bang YJ, van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687–97.
42. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. Madrid, España: SEOM; 2018. [consultado 14 Jul 2018]. Disponible en: <https://www.seom.org/es/noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>.