



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TÍTULO: FARMACOGENÓMICA Y**  
**TRATAMIENTO DEL CÁNCER**

Autor: Ángela Sánchez-Luengo Mendoza

Fecha: Julio 2020

Tutora: Pilar Iniesta Serrano

## ÍNDICE

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| 1         | RESUMEN.....   | 2  |
| 2         | INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....  | 2  |
| 3         | OBJETIVOS.....   | 4  |
| 4         | METODOLOGÍA .....  | 4  |
| 5         | RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....  | 5  |
| 5.1       | BIOMARCADORES.....   | 5  |
| 5.2       | BIOMARCADORES EN GENOMA GERMINAL.....                                      | 6  |
| 5.2.1     | Biomarcadores de toxicidad y eficacia en tratamientos sistémicos .....     | 6  |
| 5.2.1.1   | Efecto del genotipo del CYP2D6 en la eficacia y toxicidad del tamoxifeno 6 |    |
| 5.2.1.2   | Efecto del genotipo del UGT1A1 en la eficacia y toxicidad del irinotecán . | 7  |
| 5.2.1.3   | Otros ejemplos .....   | 8  |
| 5.2.2     | Biomarcadores de susceptibilidad.....                                      | 9  |
| 5.3       | BIOMARCADORES EN GENOMA TUMORAL.....                                       | 9  |
| 5.3.1     | Biomarcadores predictivos de respuesta en terapias dirigidas .....         | 9  |
| 5.3.1.1   | Inhibidores de receptores de tirosina quinasa .....                        | 10 |
| 5.3.1.1.1 | Terapia dirigida para cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) .....         | 10 |
| 5.3.1.1.2 | Terapia dirigida para melanoma .....                                       | 11 |
| 5.3.1.1.3 | Otros ejemplos .....   | 12 |
| 5.3.1.2   | Letalidad sintética .....  | 12 |
| 5.3.1.3   | Inmunoterapia dirigida.....  | 13 |
| 5.3.2     | Biomarcadores con valor pronóstico en tratamientos sistémicos.....         | 14 |
| 5.3.2.1   | Mammaprint ®.....  | 15 |
| 5.3.2.2   | Oncotype ® .....   | 15 |
| 5.3.2.3   | Endopredict ® .....  | 16 |
| 5.3.2.4   | Prosigna ® - PAM50 ® .....   | 16 |
| 5.4       | NUEVOS AVANCES .....   | 16 |
| 5.5       | LIMITACIONES .....   | 17 |
| 6         | CONCLUSIONES .....   | 18 |
| 7         | BIBLIOGRAFÍA.....  | 18 |

## **1 RESUMEN**

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel global y constituye un importante problema de salud pública. En el tratamiento de esta patología se ha demostrado que existe una gran variabilidad interindividual en la eficacia farmacológica y en el riesgo de toxicidad, que en parte se relaciona con el trasfondo genético del paciente. Por tanto, comprender las características genéticas tanto del tumor como del paciente es fundamental para la identificación de biomarcadores que proporcionen la base de la medicina personalizada. En los últimos años, la farmacogenómica ha experimentado un gran desarrollo en la terapéutica oncológica y se han desarrollado un gran número de fármacos que precisan de la determinación previa de marcadores genéticos. Así mismo, actualmente, se dispone de biomarcadores validados para distintos tipos de cáncer como el cáncer de mama, colorrectal, pulmón o melanoma, entre otros, que han resultado en la selección del tratamiento más eficaz y con menos probabilidad de producir toxicidad en el paciente.

La farmacogenómica, a pesar de los avances desarrollados, es aún una disciplina nueva, por lo que es necesario ahondar en su desarrollo. Esto permitirá reducir las limitaciones actuales y permitirá su completa implantación en la práctica clínica habitual. En este trabajo, se pretende revisar las bases de esta disciplina, así como explicar las ventajas que proporciona la farmacogenómica en el tratamiento del cáncer mediante ejemplos de biomarcadores clínicamente establecidos. También se revisa alguno de los nuevos avances en este campo y se discuten algunos retos que persisten actualmente. Concluimos que la farmacogenómica es de valor en el campo de la oncología para adaptar los regímenes de tratamiento y producir una mayor tasa de éxito en el tratamiento farmacológico.

Palabras clave: farmacogenómica, tratamiento oncológico, cáncer, biomarcadores, medicina personalizada.

## **2 INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**

El cáncer constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y se trata de un gran problema de salud pública. Según los últimos datos disponibles a nivel mundial, en el 2012 se diagnosticaron 14 millones de casos nuevos y 32,6 millones de personas habían superado los 5 años de supervivencia. Debido a su alta prevalencia, los tumores constituyen la tercera causa de ingreso hospitalario y es la segunda causa de muerte a nivel global, siendo responsable de 8,2 millones de muertes en 2012. También en España, en 2016 el cáncer fue una de las principales causas de mortalidad, siendo los tumores responsables del mayor número de fallecimientos el cáncer de pulmón (22.187 muertes), cáncer de colon (11.781 muertes), cáncer de páncreas (6.789 muertes), cáncer de mama (6.477 muertes) y por último el cáncer de próstata (5.752 muertes). (1)

El término cáncer no puede definirse como una sola enfermedad, sino que es un grupo de enfermedades caracterizadas por el crecimiento y proliferación incontrolada de células anormales. La mayoría de los cánceres tienen un origen monoclonal, y a través de un proceso secuencial se reflejan alteraciones que conducen a una transformación progresiva de células humanas normales en derivados malignos. Aunque las causas del cáncer no se conocen completamente, se sabe que muchos factores modificables y no modificables pueden aumentar la ocurrencia de la enfermedad.

La carcinogénesis es un proceso multifásico resultado de una serie de alteraciones genéticas que afectan a genes reparadores del ADN, oncogenes y genes supresores. Los genes supresores

de tumores, como el que codifica para la proteína p53, ejercen una acción de freno a la proliferación celular. En situaciones en las que el ADN se encuentra dañado, p53 funciona como un regulador negativo del ciclo celular mientras el daño es reparado, o bien dirige la célula hacia la apoptosis. Por tanto, alteraciones en dicho gen provocan una pérdida de su función, lo que lleva a una rápida proliferación celular. En varios estudios, se ha encontrado a p53 mutado asociado a diversas neoplasias (2).

Los oncogenes son genes anormales procedentes de la mutación de genes normales llamados proto-oncogenes. Dentro de los oncogenes que sufren un proceso de activación durante la carcinogénesis destacan el gen KRAS y BRAF. La familia de los genes RAS (HRAS, NRAS y KRAS) es uno de los grupos de oncogenes más frecuentemente alterados en las neoplasias humanas y codifican proteínas de membrana implicadas en la señalización intracelular de señales extracelulares, como los factores de crecimiento. Mutaciones de estos oncogenes proporcionan una ventaja en el crecimiento y proliferación celular a través de la activación de vías intracelulares. (3)

Aunque todos los cánceres presentan un comportamiento biológico común, puede variar su incidencia, aparición y curso, lo cual implica que su tratamiento debe ser individualizado. En la actualidad, tanto la cirugía como la radiación siguen siendo tratamientos ampliamente extendidos en las enfermedades cancerosas. Otras terapias consisten en la administración de fármacos, de origen químico y biomoléculas, que destruyen las células tumorales o al menos dificultan su proliferación. Estos medios terapéuticos son la quimioterapia, la inmunoterapia, la hormonoterapia y las terapias dirigidas.

La eficacia y la toxicidad de los agentes terapéuticos son los dos principales obstáculos para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes, y hacen que el tratamiento de esta patología sea tan complejo. Muchos agentes solo son eficaces en una minoría de pacientes, y tienen un estrecho margen terapéutico, que frecuentemente lleva a efectos adversos graves.

Los tratamientos antineoplásicos presentan una gran variedad interindividual en la respuesta terapéutica y en los efectos secundarios que se sufren. Varios factores específicos, incluyendo la edad, la polimedicación, enfermedades concomitantes, la dieta y factores heredables, contribuyen a estas diferencias. Por tanto, la prescripción de estos fármacos ha de realizarse en base a las características del paciente. Son los polimorfismos genéticos los que explican el 20-30% de la variación, por lo que hay que tener en cuenta también las características genéticas tanto del tumor como del paciente. (4)

Estas consideraciones permiten introducir el concepto de medicina personalizada. Con la medicina personalizada se intenta adaptar el tratamiento a cada paciente concreto, en función de sus características genéticas o funcionales, seleccionando el tratamiento más efectivo y más seguro. La medicina personalizada permite además una optimización de los recursos sanitarios. Algunos tratamientos pueden ser extraordinariamente costosos, como el empleo de anticuerpos monoclonales. Las razones económicas también han de tenerse en cuenta a la hora de iniciar un tratamiento tan costoso, para que solo se aplique a aquellos pacientes que puedan responder a él. También hay que tener en cuenta la gravedad de las reacciones adversas de estos tratamientos, responsables de una gran proporción de hospitalizaciones y de su prolongación. Mediante la aplicación de la medicina personalizada de forma eficaz, estas se reducirían significativamente, aportando beneficios económicos pero, más importante, aportando beneficios en la calidad de vida del paciente.

La herramienta clave en el desarrollo de la medicina personalizada es la farmacogenómica. La farmacogenómica estudia el conjunto de variaciones en los genes que se asocian a la

respuesta y/o toxicidad farmacológica, con el fin de elegir la terapia oncológica más adecuada o diseñar un nuevo fármaco adaptado a los pacientes con características comunes. Este término se suele utilizar de forma indistinta al concepto farmacogenética, que se refiere al estudio de un gen en conceto relacionado con la respuesta al fármaco.

La farmacogenómica se basa en el análisis de biomarcadores genéticos, una característica medible del ADN y/o del ARN, que indica si un proceso biológico es normal, patológico, o es el resultado de una respuesta terapéutica u otras intervenciones. Mediante el empleo de biomarcadores, la farmacogenómica presenta diferentes ventajas a nivel de la terapia oncológica. Por un lado, son útiles para determinar pacientes que presentan más probabilidad de beneficiarse de terapias concretas y para predecir la toxicidad de determinados fármacos. También son útiles para evaluar el riesgo de recurrencias ante un cáncer, identificar a los pacientes que presentan un peor pronóstico, y predecir la aparición de resistencia a fármacos anticancerígenos.

Tal es el avance que, en los últimos años, se han creado sociedades ideadas para informar a los clínicos sobre cómo aplicar estos conocimientos y llevarlos a la práctica clínica diaria. Un ejemplo es el Consorcio de Implementación de Farmacogenética Clínica (CPIC), formado en 2009 como un proyecto compartido entre PharmGKB y Pharmacogenomics Research Network, que publica guías diseñadas para ayudar a los médicos en la utilización de pruebas genéticas. Indican como asignar los fenotipos clínicos con los genotipos y dan recomendaciones de dosificación basadas en el genotipo/fenotipo. Además, la FDA y la EMA incluyen en las fichas técnicas de algunos medicamentos información farmacogenética y la recomendación de realizar determinadas pruebas para una prescripción correcta.

### 3 OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica de la influencia de la farmacogenómica en el cáncer. Específicamente, mediante ejemplos concretos, se pretende explicar las bases que permitan entender las ventajas de la aplicación de esta disciplina en el tratamiento oncológico. A su vez, se pretende revisar los avances desarrollados y las posibles limitaciones de esta disciplina.

### 4 METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica descriptiva de artículos procedentes de bases de datos como Pubmed y Google Académico. También se recopiló información de portales web como PharmGKB y Oncobyg del Instituto Roche. Adicionalmente, se revisaron publicaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), fichas técnicas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y el libro *Pharmacogenomics: challenges and opportunities in therapeutic implementation*. Las mutaciones que se ejemplifican en este trabajo se han elegido siguiendo la *Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling*, de la *Food and Drug Administration* (FDA).

## 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1 BIOMARCADORES

El fundamento genético de la variabilidad en la respuesta a los fármacos en los humanos es su polimorfismo genético, definido como una variación en la secuencia del ADN que se encuentra en más del 1% de la población. Dicha variación puede ser de varios tipos: por la sustitución de una base, donde un nucleótido es reemplazado por otro (SNPs); por inserción o delección de una base o de un conjunto de bases (DIPs) o por inserción o delección, varias veces, de una o más bases, constituyendo los denominados microsátélites (STRs).

Los SNPs suponen sobre el 90% de la variación genética y la consecuencia genotípica dependerá de la localización en el gen del SNP. Puede situarse en la región codificadora del gen, alterando la secuencia de aminoácidos y estructura de la proteína codificada y, finalmente, su función en el organismo; dando como resultado disminución, pérdida o incremento de su actividad. El SNP también puede situarse en la región reguladora, quedando afectada la capacidad de unión de los factores de transcripción al gen, el nivel de expresión normal del gen y por consiguiente, la cantidad de proteína expresada. Los SNP también pueden provocar que se pierda el gen o que se produzcan varias copias de él, lo que se traduce en ausencia o excesivas cantidades de enzima y, en consecuencia, el portador será un metabolizador lento o rápido de los fármacos sustratos de la enzima. Por último, los SNPs pueden localizarse en las regiones no codificadoras del genoma, en cuyo caso está por conocer su impacto, por lo que son un campo a desarrollar para la determinación de nuevos biomarcadores. (5)

Un biomarcador farmacogenómico, en el campo de la oncología, es una sustancia que se puede encontrar en fluidos, células o tejidos y que permite obtener información diagnóstica, predictiva o pronóstica sobre un tipo de cáncer. Es útil distinguir la procedencia de los biomarcadores: biomarcadores germinales y en el genoma de la célula tumoral. Los biomarcadores germinales son aquellos propios del genoma del individuo, tales como enzimas metabolizadoras y proteínas transportadoras de fármacos, que afectan a su farmacocinética y por ende a su eficacia y/o toxicidad. Los biomarcadores en el genoma de la célula tumoral son proteínas diana de fármacos, y modulan como las células cancerígenas responden a la terapia. Los estudios que se realizan consisten en estudiar los genes implicados en estos aspectos y en llevar a cabo un *screening* del genoma completo para detectar qué SNPs afectan a la metabolización, transporte e interacción del fármaco con su diana molecular.

Además, se distinguen dos tipos de biomarcadores principales: pronósticos y predictivos. Un biomarcador pronóstico se define como una característica biológica o clínica del tumor que informa de la evolución de la enfermedad, idealmente, en ausencia de tratamiento. Un biomarcador predictivo, sin embargo, se define como una característica relacionada con la respuesta a un determinado tratamiento, proporcionando información sobre la eficacia del mismo, sin importar la evolución clínica de la enfermedad. Un biomarcador pronóstico adecuado es aquel que permite seleccionar qué pacientes no necesitan tratamiento por tener un pronóstico favorable, mientras que un factor predictivo adecuado es aquel que identifica qué pacientes responderán al tratamiento, incrementando la tasa de respuesta al máximo. No existen parámetros biológicos ni clínicos que cumplan de forma global con estos requisitos, pero en la práctica clínica se emplea esta información con el objetivo de proporcionar recomendaciones adaptadas a cada paciente.

La utilidad de los biomarcadores tumorales viene determinada por su sensibilidad y especificidad, y no existe ninguno que lo sea al 100%. Por ello no sirven por sí mismos como

examen selectivo de detección de cáncer, pero si ayudan a la confirmación de un diagnóstico ya establecido por un método más sensible. Su verdadero valor clínico reside tanto en medir sus concentraciones antes del tratamiento para planificar una terapia adecuada; como en el seguimiento del paciente, midiendo las variaciones de concentración del marcador, para así evaluar la efectividad del tratamiento insaturado. Los marcadores de tumores también pueden medirse después de que haya finalizado el tratamiento para detectar una recidiva temprana. (6)

Hasta la fecha, hay información sobre biomarcadores para casi la mitad de los fármacos oncológicos aprobados y su número supera el de cualquier otro campo médico. Algunos biomarcadores ya han sido aprobados por la FDA en la categoría de “pruebas requeridas” a la hora de llevar a cabo una decisión terapéutica.

## 5.2 BIOMARCADORES EN GENOMA GERMINAL

La genética del individuo tiene una gran influencia en la farmacocinética y explica las grandes diferencias interindividuales en la metabolización y transporte de fármacos. A modo de síntesis, los metabolizadores normales (EM), poseen dos alelos funcionales del gen y una actividad enzimática normal; los metabolizadores lentos (PM) poseen dos alelos defectuosos y una actividad enzimática reducida o incluso abolida; los metabolizadores intermedios (IM) llevan un alelo funcional y otro defectuoso o dos alelos defectuosos, y, en ambos casos, su enzima expresará una actividad reducida; y los metabolizadores ultrarrápidos (UM) poseen una variante genética duplicada o amplificada, resultando en dos o múltiples copias del alelo funcional y una actividad enzimática muy alta. En general, para los metabolizadores lentos la consecuencia clínica radica en un riesgo incrementado de reacciones adversas, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos experimentan una baja eficacia. Sin embargo, en el caso de los profármacos, los metabolizadores ultrarrápidos presentan una alta tasa de efectos adversos, y, al contrario, los metabolizadores lentos experimentan una baja eficacia. (7)

### 5.2.1 Biomarcadores de toxicidad y eficacia en tratamientos sistémicos

#### 5.2.1.1 *Efecto del genotipo del CYP2D6 en la eficacia y toxicidad del tamoxifeno*

Tamoxifeno es un fármaco empleado para el tratamiento del cáncer de mama receptor hormonal positivo. Actúa como un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (MSRE), previniendo la unión del estrógeno al receptor en el tejido mamario.

El tamoxifeno es metabolizado a través del citocromo P450 a varios metabolitos con distinta actividad sobre el receptor estrogénico. La enzima CYP2D6 metaboliza aproximadamente el 25% de los fármacos más utilizados (5) ,y, en el caso del tamoxifeno, es la principal responsable de la síntesis de los metabolitos más activos. Uno de ellos es el 4-hidroxitamoxifeno, con un efecto antiestrogénico 100 veces superior al tamoxifeno. El otro es el N-desmetiltamoxifeno (endoxifeno), y, estudios han demostrado que éste contribuye de manera más significativa en el efecto total del fármaco, siendo por tanto el responsable de la actividad. (8)

El gen CYP2D6 codifica para el CYP2D6, cuyos polimorfismos son los que están más caracterizados entre todas las variantes del citocromo, con al menos 100 alelos identificados. (7). Estas variantes alélicas dan lugar a cuatro fenotipos en función de su actividad metabólica: metabolizadores lentos, intermedios, extensos (variable “normal”) y ultrarrápidos. En la siguiente tabla se detallan los alelos más comunmente afectados. (Tabla 1).

| Polimorfismos     | Actividad enzimática | Estado metabolizador | Consecuencia  | Abordaje  |
|-------------------|----------------------|----------------------|---|---|
| CYP2D6*1,*2       | Normal               | EM                   | Buena respuesta.                                      |   |
| CYP2D6*3,*4,*5    | Sin actividad        | PM                   | Disminución de la respuesta: recurrencias y recaídas. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de dosis.</li> <li>• Uso de otro fármaco.</li> </ul>     |
| CYP2D6*10,*17,*41 | Reducida             | IM                   | Disminución de la respuesta: recurrencias y recaídas. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de dosis.</li> <li>• Uso de otro fármaco.</li> </ul>     |
| CYP2D6*xN         | Excesiva             | UM                   | RAMs: sofocos.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de dosis.</li> <li>• Uso de otro fármaco.</li> </ul> |

**Tabla 1.** Polimorfismos del CYP2D6, actividad enzimática esperada, estado metabolizador, consecuencia de la administración de tamoxifeno y abordaje. Adaptada de (8).

Hay una gran diferencia étnica en la frecuencia de estos alelos en la población. En los caucásicos, se ha documentado la función normal o *wild type* con el alelo CYP2D6\*2 en el 25% de los casos. Sobre el 20-25% son metabolizadores lentos con el alelo CYP2D6\*4. Sin embargo, es poco común encontrar un fenotipo UM (1-10%); así como el fenotipo IM, que predomina en los asiáticos con el alelo CYP2D6\*10 en un 50% de los casos. (7)

Actualmente, la evidencia actual no apoya las pruebas clínicas de detección de genotipo CYP2D6 de forma rutinaria en la práctica clínica (7), aunque la AEMPS incluye en la ficha técnica que “el polimorfismo del CYP2D6 puede asociarse con la variabilidad en la respuesta clínica”.

### 5.2.1.2 Efecto del genotipo del UGT1A1 en la eficacia y toxicidad del irinotecán

El irinotecán es un agente antineoplásico empleado en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y otros tumores sólidos. Actúa como un inhibidor específico de la topoisomerasa I, enzima necesaria para la separación de la doble cadena de ADN durante los procesos de replicación y transcripción. Como consecuencia, se producen lesiones en las cadenas simples del ADN que bloquean su replicación y son responsables de la citotoxicidad.

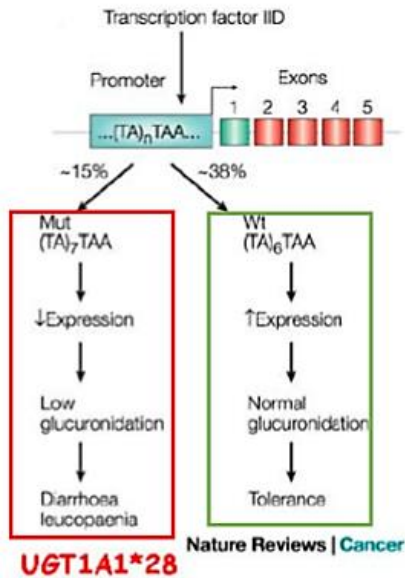
El irinotecán es metabolizado en la mayoría de los tejidos por la carboxilesterasa al 7-etil-10-hidroxi-camptotecina ó SN-38, un metabolito más activo y más citotóxico que el irinotecán. El SN-38 posteriormente es glucuronizado por la UGT1A1 al SN-38G, un compuesto inactivo y más polar, favoreciendo su excreción por vía biliar.

De acuerdo a un estudio realizado por Wasserman et al., pacientes con síndrome de Gilbert (hiperbilirrubinemia no conjugada crónica como consecuencia del déficit de UGT1A1) presentan mayor toxicidad al ser tratados con irinotecán. Esta fue la primera evidencia clínica de la asociación entre una actividad reducida de UGT1A1 y una mayor tasa de efectos adversos con este fármaco. (9)

En el promotor del gen de la UGT1A1 hay una serie de repeticiones de una secuencia dinucleotídica: TA. La mayor parte de los individuos son homocigotos para 6 repeticiones, y poseen el genotipo UGT1A1\*1/\*1 (10). Esta secuencia *wild type* se relaciona con una expresión correcta del gen y una actividad enzimática normal. Sin embargo, la variante UGT1A1\*28, que se caracteriza por la presencia de un promotor que contiene una secuencia TA extra, se



correlaciona con una disminución del 35% en la actividad transcripcional de UGT1A1 y con una actividad enzimática menor. (7) Los pacientes heterocigotos (UGT1A1\*1/\*28) y sobre todo los homocigotos (UGT1A1\*28/\*28) tendrán una glucuronización más baja de lo esperado, con una acumulación del metabolito SN-38 y un aumento de las reacciones adversas asociadas al tratamiento: leucopenia y diarrea severa. (Figura 1) (11).



**Figura 1.** Polimorfismo de la región promotora del gen UGT1A1 en relación al tratamiento con irinotecán. (11)

El polimorfismo UGT1A1\*28 se encuentra con una frecuencia del 29-40% en caucásicos, en africanos en un 36-43% y tan solo en un 13-16% de los asiáticos, donde son más frecuentes otras variantes que también se relacionan con una actividad enzimática menor, como el UGT1A1\*6 (7).

Basándose en los datos existentes, la FDA ha aceptado la relevancia de la farmacogenética de UGT1A1 en la predicción de la toxicidad asociada a este tratamiento. (9). Por lo tanto, la identificación del genotipo UGT1A1\*28/\*28 es importante y recomendable en caso de que se contemple el uso de irinotecán, pues en estos pacientes homocigotos hay que considerar una reducción inicial de la dosis, con posteriores modificaciones según la tolerancia al tratamiento. Sin embargo, su uso como biomarcador no está extendido en todos los ámbitos, pues no se excluye la posibilidad de que, finalmente, se acabe produciendo toxicidad, ya que también influyen otros factores. (10)

### 5.2.1.3 Otros ejemplos

En la siguiente tabla se detallan más ejemplos de biomarcadores de toxicidad y eficacia en tratamientos sistémicos. (Tabla 2).

| Fármaco                      | Tipo de cáncer   | Biomarcadores y polimorfismos   | Consecuencias   | Abordaje   |
|------------------------------|--|---|---|--|
| Tiopurinas (AZA, 6-MP, 6-TG) | Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda.                | <u>TPMT:</u><br>TPMT*3A<br>TPMT*3C<br>TPMT*2                              | Aumento del riesgo de toxicidad grave: leucemias secundarias y mielodisplasias. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de la dosis.</li> </ul>   |
| Capecitabina 5-FU            | Colorrectal, mama, tracto aéreo-digestivo.                             | <u>TS:</u> TYMS<br>2R/3R<br><u>DPYD:</u><br>DPYD*2A<br>DPYD*9A<br>DPYD*13 | Aumento del riesgo de toxicidad gastrointestinal y hematológica.                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de un fármaco alternativo.</li> <li>Disminución de la dosis.</li> </ul> |
| Metotrexato                  | Leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodkin, mama, cabeza, cuello. | <u>MTHFR:</u><br>C677T<br>A1298C  | Aumento del riesgo de toxicidad: mielosupresión grave.                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de la dosis.</li> </ul>   |

**Tabla 2.** Fármaco, tipo de cáncer para el que se indica, biomarcadores y sus polimorfismos, consecuencias de los polimorfismos y abordaje. Adaptada de (7).

### 5.2.2 Biomarcadores de susceptibilidad

Los biomarcadores de susceptibilidad comprenden las moléculas que se analizan en el genoma germinal y determinan la probabilidad de que un individuo desarrolle un cáncer. De esta manera, se pueden emprender acciones preventivas y terapéuticas de forma temprana.

En relación con el cáncer de mama y ovario, los biomarcadores de susceptibilidad son aquellas alteraciones que afectan a los genes BRCA1 y BRCA2, relacionados con mecanismos de reparación por recombinación homóloga. Las mutaciones de BRCA1 están asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama y ovario, y, las mutaciones en BRCA2, además de asociarse a un mayor riesgo de sufrir estos cánceres, también se asocian a un riesgo incrementado de padecer cáncer de próstata y de páncreas. Aproximadamente, el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de un 65% para las personas con mutación en BRCA1 y de un 45% para BRCA2. El riesgo de desarrollar cáncer de ovario es de un 40% y 18% en las pacientes portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2, respectivamente. (12)

Las mutaciones en BRCA se han asociado a un peor pronóstico en comparación con otras pacientes sin mutación, al desarrollarse con mayor frecuencia cánceres más agresivos como el cáncer de mama triple negativo o el cáncer epitelial de ovario (13). Además, también se han asociado con la respuesta a algunas familias de fármacos, los cuales son más eficaces en presencia de esas mutaciones y suponen una ventaja terapéutica para sus portadoras. (14)

Las medidas tras la detección de una mutación en BRCA deben ser de seguimiento, quimiopreención y de cirugía reductora del riesgo, así como el estudio en otros familiares.

## 5.3 BIOMARCADORES EN GENOMA TUMORAL

### 5.3.1 Biomarcadores predictivos de respuesta en terapias dirigidas

Las terapias dirigidas contra el cáncer consisten en el uso de fármacos que actúan de manera selectiva sobre genes específicos del tumor, proteínas o entorno del tejido que contribuyen al crecimiento y supervivencia del cáncer. Para seleccionar a los pacientes que se

beneficiarán de dichas terapias, es esencial la determinación de los biomarcadores responsables de su efectividad. A continuación, se detallan algunos ejemplos.

### **5.3.1.1 Inhibidores de receptores de tirosina quinasa**

#### **5.3.1.1.1 Terapia dirigida para cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)**

Histológicamente, el cáncer de pulmón se clasifica en cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico y cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcítico, siendo este último el tipo de cáncer de pulmón más común. Los genes que con mayor frecuencia se encuentran mutados en estos pacientes con CPNM son el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, HER-1 ó ErbB-1) y el receptor tirosina quinasa del linfoma anaplásico (ALK). La determinación de ambas mutaciones se considera rutinaria antes de administrar el tratamiento. (7)

Las mutaciones activantes de EGFR afectan al dominio tirosina quinasa, que da lugar a una sobreactivación de la cascada de transducción de señal, promoviendo el crecimiento descontrolado de células anormales y cancerígenas, bloqueo de la apoptosis, aumento de la producción de factores angiogénicos y facilitando los procesos de metástasis, al estimular rutas oncogénicas como MAPK y PI3K/AKT/PTEN/mTOR. (Figura 2) (15). El 90% de estas mutaciones consisten en pequeñas deleciones en el exón 19 o mutaciones puntuales en el exón 21. (16)

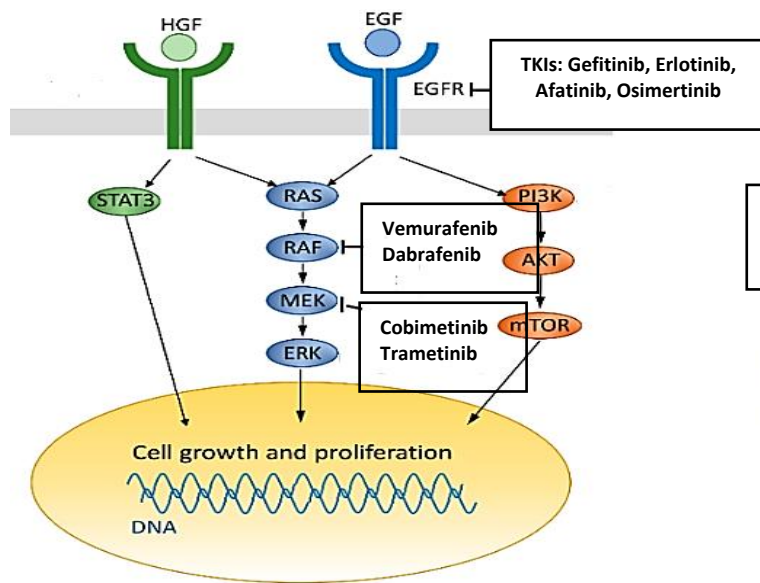
La importancia de la determinación de las mutaciones de EGFR en pacientes con CPNM radica en la posibilidad de tratamiento con inhibidores específicos de la tirosina quinasa, como Gefitinib (Iressa ®), Erlotinib (Tarceva ®) o Afatinib (Giotrif ®). Los tres fármacos están indicados para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico que presenten mutaciones en EGFR. Gefitinib y Erlotinib, de forma reversible, y, Afatinib, de forma irreversible, inhiben la tirosina quinasa de EGFR, lo que da lugar a que la célula cancerosa quede en fase de equilibrio y conduce a la muerte celular. (17)

Sin embargo, la mayoría de pacientes con CPNM con mutaciones de la quinasa del EGFR acaban presentando progresión de su enfermedad. Esto es debido a la adquisición de resistencias a estos tratamientos, que, en el 60% de los casos, se debe a una nueva mutación de resistencia. En la mayoría de estos casos se asocia con una mutación secundaria T790M, que se trata de una sustitución de treonina por metionina en el exón 20 (17). La aparición de esta mutación conlleva un cambio en la región de acoplamiento del ATP al receptor, favoreciendo su unión a la misma vez que se reduce la inhibición competitiva por el ATP de los inhibidores EGFR convencionales. Con el fin de vencer la resistencia establecida por la mutación T790M, se han aprobado inhibidores de EGFR irreversibles de tercera generación, como Osimertinib (Tagrisso ®) (18). De igual modo, nuevas mutaciones de resistencia se han descrito ya para inhibidores de EGFR de tercera generación, como EGFR C797S. (16)

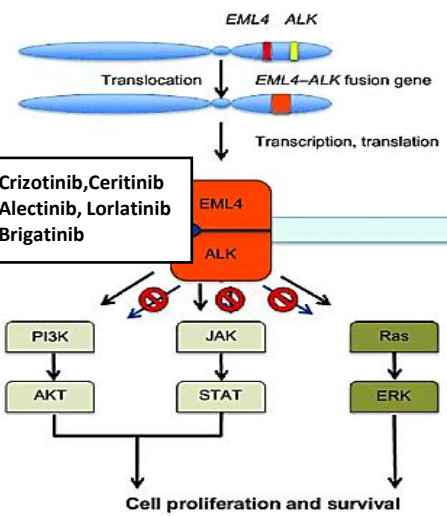
En cuanto a la presencia de reordenamientos de ALK, se encuentra entre el 3 y el 10% de los CPNM. El gen ALK se sitúa en el cromosoma 2 y codifica para un receptor transmembrana de la familia de los receptores de insulina. En CPNM, la principal activación de ALK se produce por la formación de genes de fusión, aunque también se han descrito mutaciones. En este caso, el gen con el que más frecuencia se produce la fusión es EML-4 (*Echinoderm Microtubule-Associated protein-like 4*), que codifica una proteína citoplasmática involucrada en la formación de microtúbulos. Esta fusión de genes surge de la inversión del brazo corto del cromosoma 2, que une los exones 1-13 de EML-4 a los exones 20-29 de ALK. Esta fusión contiene el dominio de la proteína quinasa de ALK fusionado con la parte N-terminal de EML-4 (19). Aunque no siempre surgen en la misma localización, todos los tipos de reordenamientos que se pueden generar entre ambos genes generan una activación

constitutiva del receptor ALK, que parece que activa ERK, STAT3 y PI3K. Estas mutaciones activantes también resultan en un crecimiento celular y diferenciación incontrolados, así como una inhibición de la apoptosis. (Figura 3).

Los pacientes con mutaciones en ALK son tratados con inhibidores específicos de ALK. En este grupo se incluyen Crizotinib (Xalkori®), Ceritinib (Zykadia®) y Alectinib (Alecensa®). Sin embargo, los CPNM con translocación de ALK terminan desarrollando progresión a Crizotinib debido al desarrollo de mecanismos de resistencia. Entre todos los mecanismos de resistencia descritos, el más común es la adquisición de la mutación L1196M, que interfiere con la unión de Crizotinib al receptor. Los inhibidores como Ceritinib o Alectinib pueden ser también activos contra tumores que desarrollan mutaciones de ALK, incluidas mutaciones de resistencia a Crizotinib, aunque la mutación G120R también confiere resistencia a estos agentes. Sin embargo, se están desarrollando nuevos inhibidores como Lorlatinib, que muestra actividad contra esta mutación, y Brigatinib, que tiene actividad dual contra la mutación de EGFR T790M y la mutación de ALK L1196M. (20)



**Figura 2.** Cascada de señalización, proliferación celular y supervivencia y principales inhibidores de tirosina quinasa en CPNM y melanoma. Adaptada de (15)



**Figura 3.** Cascada de señalización, proliferación celular y supervivencia y principales inhibidores de tirosina quinasa de ALK en CPNM. Adaptada de (19).

### 5.3.1.1.2 Terapia dirigida para melanoma

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más grave. El biomarcador que se detecta de manera rutinaria en el melanoma es el gen BRAF. La mutación de BRAF, que se encuentra en el 40-50% de los melanomas metastásicos, ocurre inicialmente en los melanomas invasivos e induce la expansión clonal y la progresión tumoral. Cuando se produce una mutación activadora en el gen BRAF en melanomas invasivos, se produce la activación constitutiva de la vía de señalización MAPK. Esto da lugar a la oncogénesis a través de la promoción del crecimiento celular e inactivación de la apoptosis en ausencia de factores de crecimiento. (Figura 2). Las mutaciones que se observan con mayor frecuencia en el gen BRAF son la V600E (40-60%), que consiste en un cambio de valina por ácido glutámico en el codón 600, y V600K (20%), que ocurre cuando una lisina se sustituye por una valina (21). Tras el descubrimiento de la implicación de las mutaciones de este oncogén en el melanoma, se han desarrollado nuevas terapias específicas, como Vemurafenib (Zelboraf®).

Vemurafenib, un inhibidor de la serina-treonina quinasa BRAF, está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600 positiva. Como las mutaciones activantes de BRAF producen una activación constitutiva de la vía de señalización RAS/RAF/MEK/ERK, si se inhibe BRAF, disminuirán también los efectos proliferativos, angiogénicos y metastatizantes. Cuando se comparó este fármaco con Dacarbacina, el tratamiento clásico, este mostró una clara superioridad, con una mayor tasa de respuesta y una mayor supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes acaban sufriendo una progresión del tumor, dado que aparecen o se seleccionan nuevas mutaciones que llevan a reactivar la vía MAPK, aunque se suele mantener la mutación en BRAF (22). Recientemente también se ha aprobado otro fármaco, el Cobimetinib (Cotellic ®), indicado en combinación con Vemurafenib. Se ha demostrado que la combinación de ambos fármacos inhibe la reactivación de la ruta MAPK a través de MEK 1/2. (23)

Otro de los fármacos que han sido desarrollados es el Dabrafenib (Tafinlar ®), inhibidor de las quinasas RAF. Entre los mecanismos de resistencia más comunes, se incluyen las mutaciones de RAS y MEK, lo que ocasiona la activación de la vía MAPK. Por ello, la combinación de Dabrafenib y un inhibidor de MEK como Trametinib (Mekinist ®), es una buena alternativa para combatir dicha resistencia. (24)

### 5.3.1.1.3 Otros ejemplos

En la siguiente tabla se detallan más ejemplos de biomarcadores predictivos de respuesta validados en terapias dirigidas. (Tabla 3).

| TIPO DE CÁNCER                     | FÁRMACOS   | BIOMARCADOR    | FRECUENCIA          |
|------------------------------------|--|----------------|---------------------|
| Cáncer de mama                     | Trastuzumab, ado-trastuzumab emtansina, pertuzumab, lapatinib, neratinib | HER2           | 20%                 |
| Cáncer colorrectal                 | Cetuximab, panitumumab   | KRAS,NRAS,BRAF | 40%, 6%,10%         |
| Cáncer de pulmón                   | Crizotinib, entrectinib  | ROS1           | 1-2%                |
| Tumor del estroma gastrointestinal | Imatinib, sunitinib, regorafenib   | cKit<br>PDGFR  | 90-95%<br>5-10%     |
| Leucemia mieloide crónica          | Imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib                     | BCR-ABL        | 95%                 |
| Leucemia linfocítica crónica       | Ibrutinib  | del 17p        | 3-8% al diagnóstico |

**Tabla 3.** Principales biomarcadores validados relacionados con la respuesta a fármacos según el tipo de cáncer y frecuencia de la mutación. Adaptada de (25).

### 5.3.1.2 Letalidad sintética

Los fármacos quimioterápicos convencionales actúan sobre la división celular ocasionando daños en el ADN de células tumorales y normales, cuya reparación es esencial para su supervivencia. Sin embargo, las células tumorales a veces tienen defectos en la vía de reparación por recombinación homóloga, un sistema de reparación de roturas de doble cadena de ADN. Esta alteración está presente en tumores portadores de mutaciones en los genes BRCA1/2, como es el caso de tumores familiares de mama y ovario, agresivos y de mal pronóstico. Estas células cancerosas se convierten en dependientes de otra vía de reparación del

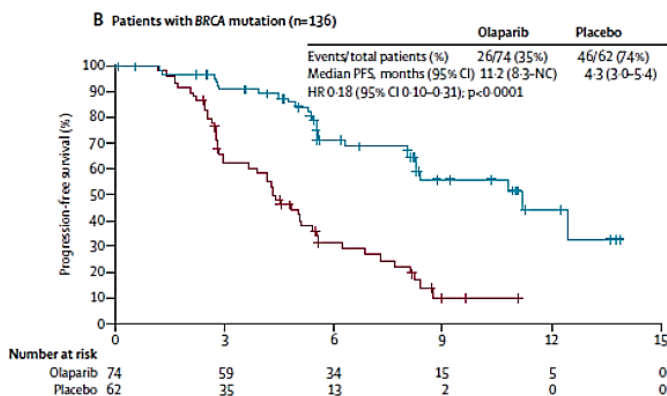
ADN para mantenerse íntegros: el sistema de reparación por escisión de bases. Este sistema repara roturas monocatenarias del ADN mediante la intervención de las poli-ADP ribosa polimerasa (PARP), una familia de 17 enzimas. La inhibición de los PARP impide la reparación del daño producido en la cadena simple del ADN, lo que lleva a una rotura de ADN de doble cadena que no se podría reparar de forma efectiva.

En cánceres en los que hay un déficit de recombinación homóloga, se activa otra vía alternativa de reparación de lesiones de doble cadena. Es la vía de reparación mediante unión de extremos no homólogos, que es propensa a los errores y ocasiona una mayor inestabilidad genómica. Tras varios ciclos de replicación, la inestabilidad genómica ocasionada puede alcanzar niveles no tolerables y dar como resultado la muerte de las células tumorales. Es por ello que, las células cancerosas con mutaciones en BRCA y con déficit de recombinación homóloga son sensibles y vulnerables ante los inhibidores de PARP. La utilización de inhibidores de PARP es una terapia dirigida que impide la reparación del ADN e induce la apoptosis, y por ello se dice que son inductores de letalidad sintética.

Uno de los fármacos conocidos como inhibidores de PARP es el Olaparib (Lynparza®). Olaparib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultas con cáncer de ovario de alto grado y avanzado, con mutación en BRCA 1/2 y que estén en respuesta o hayan sufrido una recaída tras una primera línea de quimioterapia basada en el platino. También está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico HER2-, con mutaciones germinales en BRCA 1/2. El efecto citotóxico de estos inhibidores de PARP se basa en dos mecanismos: la inhibición de la actividad catalítica de PARP y el efecto de atrapamiento o *trapping*. Este fenómeno de atrapamiento se produce cuando el inhibidor se une al sitio activo de PARP asociado al ADN, impidiendo su disociación y bloqueando la reparación del ADN. (26)

En modelos in vivo BRCA1/2 deficientes, la administración de este fármaco tras el tratamiento con platino dio como resultado un retraso en la progresión del tumor, aumento de la supervivencia global y aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) frente al tratamiento solo con platino. (Figura 4). (27). También se han aprobado y se encuentran comercializados otros inhibidores de PARP: Niraparib (Zejula®), Rucaparib (Rubraca®) y Talozaparib (Talzenna®).

Además, varios estudios han mostrado la relación entre la mutación de los genes BRCA con el cáncer de próstata, por lo que estos inhibidores se han convertido en una posible opción de tratamiento para estos pacientes.



**Figura 4.** Se muestra un aumento de la SLP en pacientes con cáncer de ovario BRCA mutado. Con Olaparib aumentó a 11.2 meses, en comparación con los 4.3 meses en pacientes tratadas únicamente con platino. (27)

### 5.3.1.3 Inmunoterapia dirigida

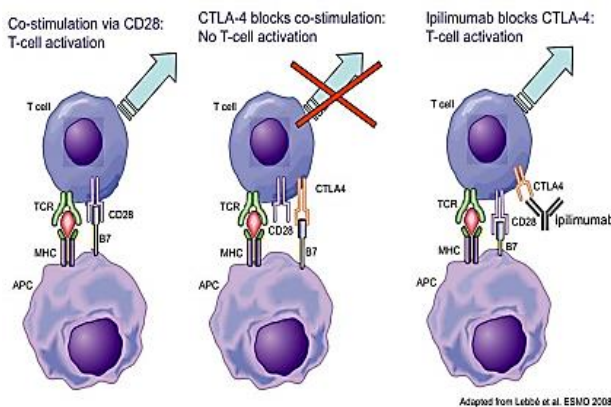
La inmunoterapia dirigida es una estrategia para combatir el cáncer que consiste en estimular el sistema inmunitario, bloqueando los puntos de control, para que sea el propio

sistema inmune del individuo el que ataque y destruya las células tumorales. Se trata de un tratamiento menos agresivo que la quimioterapia, ya que el sistema inmune reconoce las células cancerosas y no las sanas, limitando de esta forma los efectos tóxicos. Otra ventaja es el potencial efecto de memoria del sistema inmunitario, que le permite seguir reconociendo al tumor como extraño, favoreciendo una acción prolongada que se podría traducir en obtener supervivencias prolongadas en cánceres con pronóstico adverso. (28)

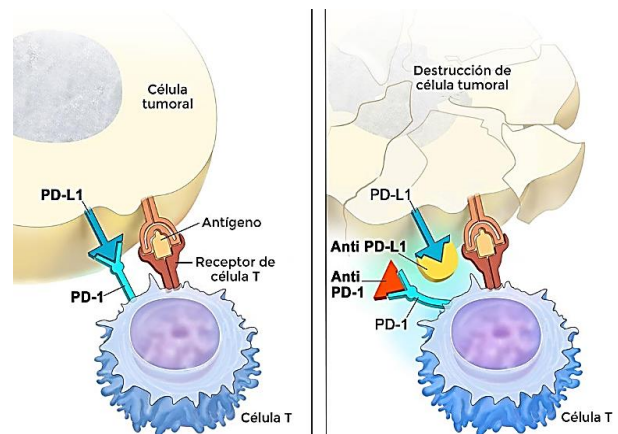
Ipilimumab (Yervoy®) es un anticuerpo monoclonal humano del tipo IgG1κ, inhibidor del punto de control inmunológico CTLA-4 (antígeno asociado al linfocito T citotóxico). CTLA-4 es un receptor proteico situado en la membrana celular de los linfocitos T que actúa como freno o como regulador clave de la actividad de los linfocitos T. Al inhibir CTLA-4, se bloquean las señales inhibitorias de las células T inducidas y aumenta el número de células T efectoras que se movilizan contra las células tumorales. (Figura 5) (29). Este fármaco está indicado en monoterapia o en combinación para el tratamiento del melanoma avanzado (irresecable o metastásico). También está indicado en combinación para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado. (30)

Pembrolizumab (Keytruda®) y Nivolumab (Opdivo®) son anticuerpos monoclonales humanizados de tipo IgG4 que se unen al receptor de la muerte celular programada-1 (PD-1), un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T. Al unirse a dicho receptor, se bloquea la interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en células presentadoras de antígenos pero también pueden expresarse en tumores y otras células del microambiente tumoral. De esta forma, se potencia la respuesta de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales. (Figura 6) (31). Ambos fármacos están indicados para el tratamiento del melanoma avanzado, siendo el tratamiento más efectivo si se combinan con Ipilimumab, al demostrarse una actividad antitumoral sinérgica. También se indican para tratar el CPNM metastásico, carcinoma de células renales avanzado, linfoma de Hodgkin clásico, cáncer de células escamosas de cabeza y cuello y carcinoma urotelial. (32)

Se están investigando biomarcadores predictivos que permitan seleccionar qué pacientes pueden obtener un mayor beneficio con el tratamiento con inmunoterapia.



**Figura 5.** Bloqueo de las señales inhibitorias a través de CTLA-4 por Ipilimumab y activación de células T. (29)



**Figura 6.** Bloqueo de las señales inhibitorias a través de PD-1 por Pembrolizumab y Nivolumab. (31)

### 5.3.2 Biomarcadores con valor pronóstico en tratamientos sistémicos

Existen una serie de plataformas de expresión génica comercializadas en las que se analizan una serie de biomarcadores relacionados con el cáncer. A partir del resultado de estos

estudios, se toman decisiones terapéuticas sobre la conveniencia o no de administrar una terapia adyuvante a la cirugía en función del riesgo de recidiva que presente el paciente.

Aunque estos test genéticos se aplican también a pacientes con cáncer colorrectal o de próstata, los principales han sido desarrollados para cáncer de mama. Entre los perfiles de primera generación para cáncer de mama destacan el Mammaprint® y Oncotype DX®, y entre los de segunda generación se encuentran Endopredict® y PAM50®. Las cuatro pruebas para cáncer de mama se comportan como factores pronósticos independientes que añaden información a los índices clinicopatológicos. Estos test no deben sustituir el uso de variables clínicas para realizar una valoración pronóstica, sino que deben complementarla, para así tomar la mejor decisión terapéutica. En la actualidad, no se realizan de forma rutinaria, por su alto coste y por estar indicados en subtipos concretos de cáncer de mama.

### 5.3.2.1 Mammaprint®

Esta plataforma, basada en la tecnología de microarray, ha sido desarrollada para analizar el riesgo de recidiva en pacientes menores de 61 años con cáncer de mama en estadios I o II, invasivos, inferiores a 5 cm, con receptores estrogénicos (RE) positivos y negativos, con nódulos linfáticos negativos o entre uno y tres nódulos linfáticos positivos, y que se someten a cirugía de prevención curativa. Este test mide el nivel de expresión de 70 genes relacionados con el cáncer y genes de referencia, relacionados con todos los aspectos de la biología del tumor (proliferación, angiogénesis, invasión...). (33) Con el resultado y mediante un algoritmo, se calcula una puntuación de recurrencia o *recurrence score*, que permite clasificar a las pacientes en un alto o bajo riesgo de recaída en los primeros diez años posteriores a la cirugía sin tratamiento adyuvante.

Si el riesgo es alto, nos indica que existe una probabilidad elevada de que la paciente desarrolle metástasis a distancia en los siguientes 10 años después de la cirugía, y, por tanto, la recomendación de administrar una terapia adyuvante. Si la puntuación es baja, determina que la administración de terapia adyuvante no va a suponer beneficio en la paciente. (14)

### 5.3.2.2 Oncotype®

Oncotype DX® es un test que valora mediante qRT-PCR la expresión de 21 genes: 16 oncogenes y cinco genes de referencia. (33). Se usa para pacientes con cáncer de mama en estadios I o II, invasivos, HER2-, sin ganglios linfáticos comprometidos y con RE+. En este caso, al hablar de tumores RE+, el protocolo después de la cirugía es administrar hormonoterapia durante los siguientes años, con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa. (34)

Con los resultados obtenidos, se calcula el *recurrence score* y se clasifica a los pacientes en función del riesgo de recurrencia a 10 años tras 5 años de tratamiento con hormonoterapia, existiendo tres niveles: bajo, intermedio y alto. Los resultados de la prueba asignan una puntuación de recurrencia con un valor entre 0 y 100. Si la puntuación es menor de 18, el cáncer tiene un riesgo bajo de recurrencia, y por tanto el beneficio de la quimioterapia será bajo, no justificando los riesgos de los efectos secundarios. Si la puntuación de la prueba se encuentra entre 18 y 30, el cáncer tiene un riesgo intermedio de recurrencia y habría que valorar si los beneficios de la quimioterapia justifican los riesgos de los efectos adversos. Si la puntuación de recurrencia es mayor a 31, el cáncer tiene un alto riesgo de recurrencia y los beneficios de la quimioterapia adyuvante son superiores a los riesgos de efectos secundarios. (33)

Existen otras versiones de Oncotype DX® para hombres con cáncer de próstata con los mismos fines. En este caso se estudia la expresión de 17 genes, para calcular una puntuación



GPS (*Genomic Prostate Score*) que va de 0 a 100 y que corresponde a la agresividad biológica del tumor. Junto con factores de riesgo clínicos, predice la probabilidad de patología adversa, muerte por cáncer de próstata y metástasis a 10 años. (35)

En la versión de Oncotype DX ® para cáncer de colon se evalúan 12 genes: 7 relacionados con el cáncer y 5 genes de referencia. Se estudian pacientes con cáncer de colon en estadio II, MMR-P, T3 o T4 o bien pacientes en estadio III A/B. La puntuación de recurrencia es un valor entre 0-100, que también clasifica a los pacientes en riesgo alto o bajo. (36)

### 5.3.2.3 Endopredict ®

Endopredict ® es una prueba genómica pronóstica de segunda generación, que analiza genes que predicen la recurrencia temprana (0-5 años) y tardía (5-10 años), mediante la técnica qRT-PCR. (37). Está basada en la expresión de 12 genes: 3 del ciclo de proliferación celular, 5 de señalización hormonal y 4 genes control. Se ha diseñado para establecer el riesgo de recidiva a distancia en mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama en estadios tempranos, RE+, HER2-, y sin afectación de ganglios linfáticos o hasta tres ganglios positivos.

Analizando los niveles de expresión génica se establece un índice denominado EP, representado mediante un rango de valores entre 0-15. La clasificación del riesgo se establece como alto y bajo, con un punto de corte de 5 entre ambos. Este índice se combina con parámetros clínicos patológicos (tamaño del tumor y grado de afectación ganglionar), obteniendo un nuevo índice denominado EPclin. Este índice se establece entre los valores de 1-6,5 y, con un punto de corte de 3,3, se clasifica el cáncer e indica si hay un alto o bajo riesgo de que haya metástasis en una zona del cuerpo alejada de la mama. (33).

### 5.3.2.4 Prosigna ® - PAM50 ®

Esta prueba genética ha sido diseñada para analizar 50 genes para la identificación del subtipo molecular y 8 genes control mediante qRT-PCR. Se usa para guiar el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama invasivo en estadio I o II, RE+, HER2- y sin afectación ganglionar ó pacientes en estadios II o IIA, RE+, y entre 1-3 o más ganglios positivos. Es un test genético que permite personalizar la terapia adyuvante de las pacientes con cáncer de mama clasificando el subtipo intrínseco del tumor (luminal A, luminal B, HER2 enriched y basal-like). Estos subtipos implican diferentes tasas de supervivencia y se relacionan con el pronóstico del cáncer, aportando información para el manejo terapéutico. Con este test, también se establece la probabilidad de recurrencia entre 5-10 años después del diagnóstico y después de 5 años de tratamiento con hormonoterapia.

El algoritmo propuesto combina datos genómicos basado en el subtipo molecular del tumor e información clínica como el tamaño del tumor, estado de proliferación y estado de afectación ganglionar. Este algoritmo proporciona el índice ROR (*Risk of Recurrence*) score, que permite asignar a la paciente a una categoría de riesgo baja, intermedia o alta. Según los resultados, el índice de riesgo de recurrencia se establece como un valor de 0 a 100, siendo diferentes los puntos de corte entre los tres grupos de riesgo en función de si hay o no afectación ganglionar. (33).

## 5.4 NUEVOS AVANCES

Actualmente se encuentra en estudio la técnica conocida como biopsia líquida, la determinación de biomarcadores tumorales en el plasma o suero del paciente. Esta técnica consiste en un análisis de sangre, y está basada en la caracterización de CTC (*circulating tumour cells*) y en la búsqueda de ctDNA (*circulating tumour DNA*) en el plasma del paciente.

Mediante esta técnica y a través de un seguimiento del recuento de CTCs presentes en el torrente sanguíneo, se puede definir un pronóstico para el paciente: los pacientes con mayor número de CTCs tienen un peor pronóstico que los que presentan menor cantidad. Además, el análisis y caracterización de las CTCs también es útil a la hora de elegir una terapia personalizada o comprobar la eficacia de ésta. (38)

Por otra parte, todas las células en crecimiento, incluidas las tumorales, liberan pequeños fragmentos de DNA que, mediante métodos ultrasensibles, la biopsia líquida permite detectar. Las ventajas de utilizar el ctDNA es que éste tiene una vida media muy corta, por lo que permite estudiar cambios tumorales referentes a las últimas horas y no semanas. De este modo, se puede utilizar el ctDNA para la identificación de biomarcadores específicos de cada cáncer y del estadio en que se encuentra. Además, debido a esta vida media corta, los cambios en los niveles de ctDNA pueden predecir una respuesta rápida a la terapia que recibe el paciente sin tener que esperar semanas. En un estudio de cáncer de mama se ha detectado ctDNA con las mutaciones pertenecientes a la secuenciación del tumor en más del 75% de los pacientes en estadios avanzados del cáncer y de un 50% en pacientes con cáncer de mama localizado. (38)

A pesar de que el coste de estos ensayos es elevado en este momento, su precio ha ido disminuyendo, por lo que se espera que en un futuro los costes de estos métodos sean viables para su implantación en la práctica clínica habitual. Este método supone un gran avance para la oncología pues permite evitar técnicas invasivas y dolorosas como la biopsia tradicional, sobre todo en casos en los que no exista tejido tumoral suficiente o en los que el acceso al mismo no sea posible. Con la biopsia líquida, se permite el diagnóstico de la enfermedad, la selección de un tratamiento de precisión, la monitorización de la respuesta tumoral a la terapia y la detección de residuos de la enfermedad después de que el paciente se someta a cirugía o terapia, determinando la necesidad de terapia auxiliar o no.

## 5.5 LIMITACIONES

A pesar de la evidente utilidad de la farmacogenética, se debe tener en cuenta la complejidad de las interacciones multigénicas y que, para cada fármaco, están implicadas varias vías metabólicas que pueden interaccionar entre sí. Además, hay que tener en cuenta que la respuesta a estos fármacos también depende de la combinación de medicamentos recibidos, el número de la línea de tratamiento, del sexo, raza y edad del paciente, e incluso de la influencia del ambiente. Es por ello que los estudios farmacogenéticos a veces dan lugar a resultados confusos y contradictorios que hacen difícil trasladar los hallazgos genéticos a la práctica clínica y que exigen validaciones posteriores en estudios clínicos prospectivos. (9)

Otra de las limitaciones más importantes de la farmacogenética es la dificultad de establecer con precisión la utilidad de los marcadores identificados. Se ha discutido el nivel de evidencia requerido para establecer que un marcador es clínicamente útil y que debe ser introducido en el uso rutinario. Como ya se ha mencionado, para que un test genético pueda ser trasladado a la práctica clínica, es necesaria la validación analítica y clínica de los biomarcadores, comprobando que dicho test genético proporciona información fiable, predictiva y validada. Para su validación, se requieren ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que respalden su efectividad y eficacia. Sin embargo, la posibilidad de realizar ensayos clínicos farmacogenéticos prospectivos es limitada, e incluso los ensayos farmacogenómicos retrospectivos que incluyen un gran número de muestras son un reto (39). Además, la tasa de descubrimiento de biomarcadores es mayor que la velocidad a la que están siendo validados, lo que realentiza la traslación de los biomarcadores a la clínica.

Por último, tanto los métodos de la farmacogenómica como los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados convencionales en la actualidad tienen un elevado coste. La demostración del balance efectividad-coste de cualquier test o procedimiento clínico es una

prioridad para su implementación. Es necesario demostrar que, idealmente, el biomarcador farmacogenómico no sólo resultará en una atención clínica mejorada y rentable en los pacientes que se beneficiarán de la terapia individualizada, sino que también conducirá a evitar los costes de algunas terapias que no son beneficiosas para determinados pacientes, ya sea debido a la falta de respuesta o al aumento de las reacciones adversas. (7)

## **6 CONCLUSIONES**

- En las últimas décadas se han identificado biomarcadores genéticos que permiten predecir la eficacia y reducir la toxicidad de los tratamientos antineoplásicos. Además, la farmacogenómica también permite obtener información sobre los posibles riesgos de recurrencia, conocer los tumores con peor pronóstico y aquellos que presentan resistencias a ciertos tratamientos, así como reportar importantes beneficios económicos.
- La farmacogenómica ha experimentado progresos notables, como la posibilidad de detección de biomarcadores en el plasma del paciente, una técnica poco invasiva que reporta más ventajas que el análisis de biomarcadores mediante la biopsia tradicional.
- A pesar de los nuevos avances desarrollados, la farmacogenómica es una disciplina joven que presenta algunas limitaciones. Aunque la farmacogenómica se encuentra integrada en los sistemas de salud, no todos los fármacos que requieren el análisis de biomarcadores se realizan en la práctica clínica de forma rutinaria, ya que es necesaria la validación de esos biomarcadores y algunos de los métodos usados en la actualidad presentan un alto coste.
- Finalmente, para lograr la incorporación de esta disciplina de forma generalizada a la práctica clínica es importante el impulso de la investigación en este campo. Con ello se permitirá optimizar el tratamiento de esta patología, mejorando la tasa de respuesta, la supervivencia de los pacientes, y, sobre todo, su calidad de vida.

## **7 BIBLIOGRAFÍA**

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España [Internet]. 2018 [cited 2020 Feb 18]. p. 24. Available from: [https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espana2018.pdf](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf)
2. López M, Anzola M, Cuevas-Salazar N, Aguirre JM, Martínez de Pancorbo M. P53, Un Gen Supresor Tumoral. Gac Médica Bilbao. 2001;98(1):21–7.
3. Zafon C, Obiols G. Vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica en el carcinoma papilar de tiroides. De las bases moleculares a la práctica clínica. Vol. 56, Endocrinología y Nutrición. Elsevier; 2009. p. 176–86.
4. Franco Vera L. Las bases moleculares del cáncer [Internet]. Vol. 107, Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp). 2014 [cited 2020 Feb 22]. Available from: <http://www.seom.org>
5. Arribas IA. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. 2010.
6. Ignacio Hermida Lazcana, E. Sánchez Tejero, C. Nerín Sánchez, R. Cordero Bernabé IME y JPS. Tumor markers. Rev Clínica Med Farmilia. 2016;9(1).
7. Lam YF, Cavallari L. Pharmacogenomics: Challenges and Opportunities in Therapeutic Implementation. In 2019. p. 4–125.
8. Ariza Márquez YV, Briceño Balcázar I, Ancízar Aristizábal F. Tratamiento de cáncer de seno y farmacogenética. Rev Colomb Biotecnol. 2016;18(1):123–8.
9. Paez López-Bravo D. Farmacogenética en el tratamiento del cáncer colorrectal. 2012.
10. Fundación Instituto Roche. Oncobyg | Marcadores moleculares: Cáncer colorrectal

- [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: [https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer\\_colorrectal/recomendados/52/#info\\_marcador](https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_colorrectal/recomendados/52/#info_marcador)
11. Nature Reviews. Cancer. 2001;1:99–108.
  12. Fundación Instituto Roche. Oncobyg | Marcadores moleculares: Cancer de ovario [Internet]. [cited 2020 Mar 20]. Available from: [https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer\\_de\\_ovario/rutinarios/50/#info\\_marcador](https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_ovario/rutinarios/50/#info_marcador)
  13. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de fármacos. Olaparib en el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado/metastásico Her2 negativo con mutación germinal en BRCA1/2.
  14. Fundación Instituto Roche. Oncobyg | Marcadores moleculares: Cancer de mama [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: [https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer\\_de\\_mama/recomendados/2/#info\\_marcador](https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_mama/recomendados/2/#info_marcador)
  15. Miyamoto Y, Suyama K, Baba H. Recent Advances in Targeting the EGFR Signaling Pathway for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Int J Mol Sci [Internet]. 2017 Apr 2 [cited 2020 Apr 25];18(4):752. Available from: <http://www.mdpi.com/1422-0067/18/4/752>
  16. Fundación Instituto Roche. Oncobyg | Marcadores moleculares: Cancer de pulmon [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: [https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer\\_de\\_pulmon/rutinarios/41/#info\\_marcador](https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_pulmon/rutinarios/41/#info_marcador)
  17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Gefitinib Sandoz 250 MG Comprimidos Recubiertos con película EFG [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83716/FT\\_83716.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83716/FT_83716.html)
  18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Tagrisso 40mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161086001/FT\\_1161086001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161086001/FT_1161086001.html)
  19. Burns MW, Kim ES. Profile of ceritinib in the treatment of ALK+ metastatic non-small-cell lung cancer. Lung Cancer Targets Ther. 2015 May 15;6:35–42.
  20. Fundación Instituto Roche. Oncobyg | Marcadores moleculares: Cancer de pulmon [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: [https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer\\_de\\_pulmon/rutinarios/42/#info\\_marcador](https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_pulmon/rutinarios/42/#info_marcador)
  21. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). INFORME SEOM DE EVALUACION DE FÁRMACOS Braftovi® (encorafenib) en combinación con mektovi® (binimetinib) en pacientes con melanoma irsecable o metastásico con presencia de mutación de BRAF V600.
  22. Fundación Instituto Roche. Oncobyg | Marcadores moleculares: Melanoma [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: [https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/melanoma/rutinarios/39/#info\\_marcador](https://www.institutoroche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/melanoma/rutinarios/39/#info_marcador)
  23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Cotellic 20 MG comprimidos recubiertos con película [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151048001/FT\\_1151048001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151048001/FT_1151048001.html)
  24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Mekinist 0,5 MG comprimidos recubiertos con película [Internet]. [cited 2020 Mar 27]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114931002/FT\\_114931002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114931002/FT_114931002.html)
  25. Food and Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug

- Labeling [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 27]. Available from: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Lynparza 100 MG comprimidos recubiertos con película [Internet]. [cited 2020 Apr 2]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959002/FT\\_114959002.html#5-propiedades-farmacologicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114959002/FT_114959002.html#5-propiedades-farmacologicas)
  27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de olaparib (Lynparza®) en cáncer de ovario. 2019.
  28. Remon J. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © - La inmunoterapia del cáncer [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer>
  29. Sanz J. Inmunidad y cáncer de pulmón. In Madrid; [cited 2020 Apr 25]. Available from: [https://www.seap.es/documents/10157/1432467/Sanz+Ortega\\_SEAP+Inmunoterapia.pdf](https://www.seap.es/documents/10157/1432467/Sanz+Ortega_SEAP+Inmunoterapia.pdf)
  30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica YERVOY 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión.
  31. Instituto Nacional del Cáncer. FDA aprueba el pembrolizumab para pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas [Internet]. 2015. [cited 2020 Apr 25]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2015/pembrolizumab-pulmon>
  32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica KEYTRUDA 25 MG/ML concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2020 Apr 6]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT\\_1151024002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html)
  33. Martínez Férez IM, Viguera Guerra I, Piedad Rosario Lozano M, Benot López S. Plataformas genómicas de carácter pronósticopredictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia. Revisión Sistemática. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías. In 2018 [cited 2020 Mar 15]. p. 33–4. Available from: [www.aetsa.org](http://www.aetsa.org)
  34. Genomic Intelligence Platform. ¿Soy elegible para la prueba? | Oncotype DX Breast Recurrence Score® [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.oncotypeiq.com/es-MX/cancer-de-mama/pacientes/stage-i-iiia-invasivo/soy-elegible-para-la-prueba>
  35. Genomic Intelligence Platform. About the Oncotype DX Genomic Prostate Score® Test [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.oncotypeiq.com/en-US/prostate-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-genomic-prostate-score/about-the-test>
  36. Genomic Intelligence Platform. About the Oncotype DX Colon Recurrence Score® | Oncotype IQ® [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://www.oncotypeiq.com/en-US/colon-cancer/healthcare-professionals/oncotype-dx-colon-recurrence-score/about-the-test>
  37. Endopredict ®. About EndoPredict® [Internet]. [cited 2020 Mar 15]. Available from: <https://endopredict.com/about/#3ClinicalAnswers>
  38. Salvà JR. Biopsia líquida en el diagnóstico del cáncer. Palma de Mallorca; 2017.
  39. Rodríguez-Antona C, Taron M. Pharmacogenomic biomarkers for personalized cancer treatment. J Intern Med. 2015 Feb 1;277(2):201–17.