



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**LA FARMACOGENÉTICA COMO HERRAMIENTA EN LOS
TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS**

Autor: Ana de Frutos Rivera
Tutor: Paloma Bermejo Bescós
Convocatoria: Febrero 2017

ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Introducción y antecedentes.....	2
3. Objetivos.....	5
4. Material y métodos.....	5
5. Resultados y discusión.....	5
5.1 Biomarcadores farmacogenéticos.....	5
5.1.1 Cáncer de mama.....	6
5.1.2 Cáncer de pulmón.....	8
5.1.3 Cáncer de colon.....	10
5.1.4 Melanoma.....	11
5.1.5 Cáncer de ovario.....	12
5.1.6 Cáncer gástrico y GIST.....	12
5.1.7 Leucemia.....	12
5.2 Polimorfismos farmacocinéticos y farmacodinámicos.....	13
5.2.1 Polimorfismos farmacocinéticos.....	13
5.2.2 Polimorfismos farmacodinámicos.....	16
6. Conclusiones.....	18
7. Referencias bibliográficas.....	19

RESUMEN

El cáncer es un importante problema de salud pública y una de las principales causas de muerte en el todo el mundo. En los últimos años la farmacogenética ha experimentado un gran desarrollo en la terapéutica oncológica. La descodificación del genoma humano en 2003 ha abierto la puerta a la medicina personalizada, basada en el estudio de la dotación genética de cada individuo con el objetivo de personalizar el tratamiento y así lograr una mayor eficacia y disminuir los efectos adversos. La variabilidad interindividual hace que el mismo fármaco administrado a pacientes con la misma enfermedad de lugar a diferentes respuestas. De este modo la farmacogenética permite seleccionar el fármaco correcto, a la dosis adecuada para el paciente indicado. En los últimos años se han desarrollado gran número de fármacos dirigidos contra dianas moleculares, que requieren la determinación previa de marcadores genéticos que seleccionan a los pacientes con mayor probabilidad de eficacia. Actualmente disponemos de bastantes biomarcadores validados para los distintos tipos de cáncer como el cáncer de mama, de pulmón, de colón o de piel, entre otros. También es posible determinar los polimorfismos de las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos antineoplásicos con el fin de ajustar la dosis a las necesidades del paciente evitando así toxicidades innecesarias.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La farmacología se enfrenta al gran problema de la **variabilidad interindividual** que existe en la respuesta a los fármacos. Esto hace que un mismo fármaco, administrado a pacientes con la misma enfermedad de lugar a diferentes respuestas en cuanto a efectividad y a toxicidad. Así esta rama de la ciencia evoluciona para dar lugar a la farmacogenética.

La farmacogenética estudia la influencia de la herencia sobre las respuestas a los fármacos. La EMA la define como “*el estudio de la influencia de las variaciones en la secuencia del ADN sobre la respuesta a fármacos*” y la diferencia de la farmacogenómica, un concepto más amplio, que define como “*la investigación de las características de las variaciones del ADN y el ARN en relación con la respuesta a fármacos*”.¹ La farmacogenética se convierte, así, en un apartado de la farmacogenómica. El objetivo es la individualización del tratamiento para lograr la máxima eficacia, minimizando los efectos adversos, permitiendo seleccionar el medicamento más apropiado y a las dosis óptimas para cada paciente en concreto. También posee grandes ventajas en términos de coste-efectividad, evitando grandes gastos en tratamientos no efectivos².

La farmacogenética surgió en la década del 1950 cuando se establece como campo de

estudio al considerarse que algunas reacciones adversas a fármacos podían estar causadas por variaciones genéticamente determinadas. A partir de ese momento se ha ido desarrollando poco a poco y en los últimos años de manera exponencial gracias a la culminación del Proyecto Genoma Humano en el año 2003. Con él se alcanzó el objetivo de la secuenciación completa del genoma humano por parte del International Genome Project. Se concluye que la secuencia de ADN entre dos seres humanos es idéntica en el 99,9% y que el restante 0,1% de diversidad genética es el responsable de la mayoría de las diferencias entre los individuos. Esta variación común se denomina polimorfismo y se define como la variación en la secuencia del ADN que se encuentra en más del 1% de los individuos de una población. Dicha variación puede ser de varios tipos: de un único nucleótido (SNP), deleciones, inserciones o variación en el número de copias. Los SNPs son los más frecuentes. Más recientemente se ha desarrollado el Proyecto HapMap Internacional, el cual define patrones de asociación entre diferentes variantes génicas y permite seleccionar un mínimo de SNPs que capturen la máxima diversidad del genoma humano, evitando así tener que genotipar todos los alelos^{3,4}.

Todos estos avances permiten que se remplace el clásico esquema terapéutico basado en el empirismo por un tratamiento que incluya el perfil genético del individuo, personalizado y dirigido para lograr una mayor efectividad y evitar toxicidades innecesarias. Esto es lo que se conoce como "Medicina personalizada", seleccionar el fármaco correcto, a la dosis adecuada para el paciente indicado.

En el caso de la oncología ha significado un gran avance ya que los fármacos antineoplásicos producen un gran número de reacciones adversas y toxicidades que obligan a la reducción de la dosis, el retraso o suspensión del tratamiento (afectando de esta manera la eficacia de la quimioterapia) y la adición de fármacos para prevenir dichos efectos. Esto conlleva aumentar la intensidad del seguimiento del paciente. También al ser una enfermedad grave y de progresión rápida es importante saber que el fármaco utilizado es eficaz para ese tipo de cáncer y esa persona en concreto. Por ello cobra gran importancia la implantación de la farmacogenética en el tratamiento oncológico.

El cáncer es la enfermedad genética por excelencia y es por ello que la farmacogenética en esta área ha avanzado enormemente en los últimos años. El cáncer se encuentra entre las causas de mayor mortalidad en todo el mundo y se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70% en los próximos 20 años⁵.

El término cáncer engloba un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el

desarrollo de células anormales, que se dividen y crecen sin control perdiendo la capacidad para morir. Tal multiplicación en el número de células llega a formar tumores o neoplasias, que en su crecimiento destruyen y sustituyen a los tejidos normales⁶.

Con respecto a la farmacogenética en oncología existen variantes genéticas tanto en el genoma germinal (**mutaciones "germinales"** presentes en todas las células de un individuo) como en el genoma del tumor (**mutaciones "somáticas"**, que aparecen de forma espontánea en una célula de un individuo y por lo tanto estarán presentes solo en las células derivadas de la original). Ambos tipos de mutaciones son objeto de investigaciones farmacogenéticas. Mientras que las primeras ayudan a predecir la eficacia y toxicidad de un fármaco; las segundas sirven a menudo para optimizar la elección del agente quimioterápico y para mejorar la eficacia⁷.

Mutaciones "germinales" son cualquier tipo de variaciones en las líneas de células germinales, tales como polimorfismos genéticos en genes que codifican enzimas. Estos se pueden dividir en genes **farmacocinéticos**: relacionados con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos, como por ejemplo los genes de la enzima UGT1A1 encargada de metabolizar el irinotecán; y genes **farmacodinámicos**: implicados en el mecanismo de acción y efectos de los fármacos. Se incluyen los genes que codifican receptores de fármacos y proteínas funcionales involucradas en las acciones post-receptor³. En este grupo se incluye por ejemplo los genes de la enzima TS, diana del 5-FU.

Las mutaciones "somáticas" son cambios accidentales en la secuencia del DNA, los cuales pueden ser los causantes de cáncer. Son los llamados **biomarcadores farmacogenéticos** y La EMA define biomarcador genómico como *“una característica medible en el ADN o ARN que es indicadora de un proceso biológico normal, patológico, o de una respuesta a una intervención terapéutica o de otro tipo”*¹. La determinación de algunos biomarcadores tumorales permite un tratamiento dirigido con fármacos altamente selectivos con los que se aumenta la eficacia y se disminuyen los efectos adversos. Es el caso del anticuerpo monoclonal trastuzumab contra el protooncogen HER2 en el tratamiento del cáncer de mama.

La FDA ya incluye en las fichas técnicas de algunos fármacos, la recomendación de realizar determinadas pruebas farmacogenéticas para una prescripción correcta: *“Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling”*, la cual incluye 24 marcadores farmacogenéticos para más de 30 fármacos antineoplásicos y no diferencia entre mutaciones “germinales” y mutaciones específicas del tumor⁸.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es describir las mutaciones y polimorfismos que se detectan habitualmente en la práctica clínica como herramienta en los tratamientos oncológicos así como conocer las ventajas que supone la implantación de la farmacogenética en la oncología.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de publicaciones científicas en bases de datos como PubMed, Elsevier o Google Académico, en el idioma inglés o español, con revisión de artículos de revistas como la Revista Española de Patología, la Revista Medicina Clínica o Pharmacogenetics and Genomics Journal. También se ha consultado algunas páginas web como Oncobyg, del Instituto Roche y PharmGKB, base del conocimiento farmacogenético; e instituciones como la Food and Drug Administration (FDA), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Adicionalmente se ha recogido la información aportada por el responsable de oncología del departamento de genética del Hospital Clínico San Carlos en Madrid.

La selección de las mutaciones que se van a exponer en este trabajo se ha hecho siguiendo la “Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling” de la FDA (seleccionando los biomarcadores asociados a fármacos antineoplásicos) y las fichas técnicas de los fármacos en la AEMPS. También se han tenido en cuenta las recomendaciones de “VIPs: Very Important Pharmacogene” de la base de datos PharmGKB y del Instituto Roche.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Biomarcadores farmacogenéticos tumorales

La aplicación de la medicina personalizada en el tratamiento oncológico significa adaptar el tratamiento a las características individuales del tumor de cada paciente. No hay dos tumores iguales ni dos pacientes iguales. Cánceres en un mismo órgano o tejido tienen características diferentes según los individuos y pueden requerir un enfoque y tratamiento diferente. La solución a estas variaciones genéticas es personalizar el tratamiento con el uso de los biomarcadores. Estos aportan información específica para cada paciente sobre su pronóstico o sobre los fármacos con mayor probabilidad de respuesta en su caso. Por lo tanto los biomarcadores pueden tener valor pronóstico o valor predictivo⁹.

Hoy en día se dispone de biomarcadores para la mayoría de los principales tipos de cáncer

como los de pulmón, mama, colon o melanoma; frente a los que se puede asociar fármacos capaces de **actuar de forma específica**. Por ello se necesita saber el estado de un biomarcador antes de administrar el fármaco. Sin embargo, aún hay muchos tumores para los que todavía no se ha conseguido encontrar el biomarcador adecuado, por lo que la investigación en este campo es muy importante.

A continuación se describen los principales biomarcadores tumorales en cada tipo de cáncer utilizados actualmente en la práctica clínica de forma rutinaria.

1.1. Cáncer de mama

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres de todo el mundo¹⁰. El tratamiento a elegir depende de diferentes factores como: el tipo de cáncer, el estadio, si es sensible a hormonas y si sobreexpresan el protooncogen receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2).

Los biomarcadores que se detectan de manera rutinaria en el cáncer de mama son: receptores de estrógeno (**RE**), receptores de progesterona (**RP**) y **HER2**.

Así una vez analizado el tumor se clasifica en: receptor de hormonas positivo, HER2 positivo y triple negativo, cuando no expresan ni receptores hormonales ni HER2. A su vez el cáncer de mama se subdivide molecularmente en 4 subtipos: Luminal A (estos tumores son ER+ y / o PR+ y HER2-, de crecimiento lento y menos agresivos que otros subtipos), Luminal B (son ER+ y/o PR+, pero se distinguen por la expresión de HER2 o altos niveles de genes de proliferación), HER2 positivo y tipo basal (la mayoría son triple negativo). El subtipo Luminal A es el de mejor pronóstico y el triple negativo el de peor pronóstico^{11, 12}.

1.1.1 Receptor estrógeno y receptor de progesterona

Los cánceres de mama que expresan RE y RP dependen de las hormonas estrógeno y/o progesterona para su proliferación. Aproximadamente, entre el 60-75% de los casos de cáncer de mama presentan receptores de estrógeno y/o progesterona¹¹. La determinación de la expresión de los receptores hormonales es fundamental en la evaluación del cáncer de mama y aporta un valor pronóstico favorable, aunque el mayor valor clínico de su determinación es evaluar la probabilidad de que un paciente responda a terapias hormonales (valor predictivo). Deben determinarse en todas las pacientes con cáncer de mama al diagnóstico de la enfermedad.

Por lo tanto la importancia de la determinación de estos receptores reside en identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de un tratamiento hormonal. Se utilizan fármacos que actúan sobre la vía de señalización del RE tales como el tamoxifeno, modulador selectivo de RE;

el fulvestrant, antagonista competitivo del RE o fármacos inhibidores de la aromatasa, enzima encargada de la síntesis de estrógenos, tales como el anastrozol, letrozol y exemestano.

La expresión del receptor de estrógeno y progesterona puede determinarse por: inmunohistoquímica (IHC), inmunofluorescencia o RT-PCR¹³.

1.1.2 Determinación de HER2

El HER2, denominado también HER2/neu, c-erbB2, es un gen que codifica una proteína tirosina quinasa de membrana, el cual está sobreexpresado en alrededor del 20% de los cánceres de mama. Cuando está activado confiere a la célula potentes señales proliferativas y anti-apoptóticas que conduce al desarrollo de un tumor y la progresión de este tipo de cáncer de mama¹⁴.

La determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 o amplificación del gen HER2 en el tejido tumoral tiene un valor pronóstico negativo en el cáncer de mama, y también un valor predictivo de la eficacia de los tratamientos anti-HER2. El desarrollo de este tipo de fármacos ha supuesto un gran avance en tratamiento oncológico, y aunque el valor pronóstico de este tipo de tumor sea adverso, hoy en día presenta una mejora de la supervivencia. Se debe determinar en todas las pacientes con cáncer de mama al diagnóstico de la enfermedad¹⁵.

Los tratamientos dirigidos contra HER2 se pueden dividir en dos tipos: anticuerpos monoclonales como el trastuzumab, el anticuerpo conjugado TDM-1 (trastuzumab y emtansine) o el pertuzumab; y los inhibidores de tirosina quinasa como el lapatinib.

Trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano. Se une con una alta afinidad y especificidad al dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz o metastásico HER2 positivo en monoterapia o en combinación. También está indicado en combinación con otros fármacos para el cáncer gástrico metastásico¹⁶. Trastuzumab emtansina (Kadcyla®) es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene trastuzumab unido covalentemente a DM1, un inhibidor microtubular¹⁷.

Lapatinib (Tyverb®) es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosin quinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y HER2 (ErbB2). Está indicado en combinación con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico, y menos frecuente en combinación con trastuzumab o inhibidores de la aromatasa¹⁸.

El estado de HER2 puede determinarse de dos formas: determinación de la expresión de proteína mediante técnicas inmunohistoquímicas (IHC), y determinación de la amplificación del gen mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH). Normalmente, HER2 se determina inicialmente por IHC¹⁶.

1.2 Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, según datos de la OMS⁵ y el principal factor de riesgo es el tabaco. Histológicamente se clasifican en cáncer de pulmón de células pequeñas o microcíticos (denominado así por el pequeño tamaño de las células cancerosas al observarlas al microscopio, de gran agresividad y progresión rápida) y en cáncer de pulmón de células no pequeñas o no microcíticos (CPNM). Estos últimos son más frecuentes y representan alrededor del 85-90% de los cánceres de pulmón¹⁹.

Los biomarcadores que se detectan de manera habitual en el CPNM son dos: determinación de mutaciones de **EGFR** y determinación de reordenamientos de **ALK**. También se puede determinar la translocación de ROS1 en determinados casos.

1.2.1 Determinación de mutaciones de EGFR

EGFR es un receptor de membrana con actividad tirosina quinasa (TK), conocido también como ErbB-1 o HER1, que promueve el proceso de crecimiento y proliferación celular. La mutación activadora del EGFR en una célula cancerígena es un factor importante en el aumento del crecimiento de la célula tumoral, en el bloqueo de la apoptosis, en el aumento de la producción de factores angiogénicos y para facilitar los procesos de metástasis. Las mutaciones más frecuentes son deleciones en el exón 19 y mutaciones puntuales en el exón 21²⁰.

La importancia de la determinación de las mutaciones del EGFR en pacientes con CPNM es la posibilidad de tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) como el gefitinib, el erlotinib o el afatinib.

Gefitinib (Iressa®) es un inhibidor selectivo de la actividad tirosina quinasa del EGFR. Es un fármaco eficaz para pacientes con tumores con mutaciones activadoras del dominio de la tirosina quinasa del EGFR y con ninguna actividad en pacientes con mutación EGFR negativa. Tiene la ventaja frente a otros fármacos que es de administración oral y con buena tolerabilidad²¹.

Tanto gefitinib (Iressa®) como erlotinib (Tarceva®) y afatinib (Giotrif®) tienen indicación en la actualidad para el tratamiento de pacientes con CPNM que presentan mutaciones de EGFR. El afatinib es un fármaco de segunda generación que inhibe de forma irreversible el EGFR, a

diferencia de los de primera generación en los que la inhibición es reversible.

Recientemente se ha detectado la aparición de una nueva mutación de resistencia en el tratamiento con inhibidores de EGFR de hasta cerca de una 60% de pacientes. Se trata de la mutación T790M. La FDA ha aprobado la utilización de osimertinib en pacientes con tumores resistentes a inhibidores de primera o segunda generación y donde se detecta la presencia de la mutación T790M como causa de la resistencia. Osimertinib (Tagrisso®) es un inhibidor irreversible de EGFR de tercera generación y está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del receptor del factor de crecimiento epidérmico T790M²².

La determinación de mutaciones activadoras de EGFR se lleva a cabo por RT-PCR y por la secuenciación directa (Sanger, Pirosecuenciación).

1.2.2 Determinación de reordenamiento de ALK

El gen ALK (Kinasa del linfoma anaplásico) está situado en el cromosoma 2 y codifica para la proteína del receptor tirosina quinasa de la insulina. Aunque su función fisiológica sigue siendo poco clara, se ha comprobado que alteraciones en dicho gen juegan un papel importante en el desarrollo de varios cánceres y sirve como una importante diana terapéutica. Varios tumores activan la señalización de ALK mediante la creación de fusiones del gen ALK con diferentes parejas, dando lugar a proteínas que activan el dominio quinasa de ALK y con ella una cascada de señalización involucrada en la proliferación celular.

En el CPNM aparece con más frecuencia la fusión del gen ALK con el gen EML4 (codificante de una proteína citoplasmática involucrada en la formación de microtúbulos). EML4-ALK es una fusión de genes que surge de la inversión del brazo corto del cromosoma 2 que une los exones 1-13 de EML4 a los exones 20-29 de ALK. Este oncogén de fusión está presente entre el 2-7% de los CPNM, pero su frecuencia aumenta en pacientes no fumadores, o en los que tienen una historia de hábito tabáquico escasa, y en pacientes con adenocarcinoma²³.

Por lo tanto, la importancia de la determinación del reordenamiento de ALK reside en la posibilidad de utilizar fármacos dirigidos contra él. En este grupo se incluyen el crizotinib (Xalkori®), ceritinib (Zykadia®) y alectinib (Alecensa®), estos dos últimos aprobados por la FDA en 2014 y 2016 respectivamente, pero todavía no comercializados en España.

Crizotinib (Xalkori®) es un inhibidor selectivo del receptor tirosina-quinasa ALK y sus

variantes oncogénicas (fusiones de ALK). Está indicado como tratamiento de primera línea para adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK). También para el cáncer de pulmón positivo para ROS1²⁴.

Las alteraciones moleculares de ALK se pueden identificar por hibridación *in situ* fluorescente (FISH), por inmunohistoquímica y por RT-PCR. Actualmente, FISH es el procedimiento diagnóstico de referencia a nivel clínico.

También se puede determinar la translocación de ROS1, receptor TK que puede sufrir translocación en el 1-2% de los pacientes con CPNP, ya que los fármacos inhibidores de ALK como crizotinib también tienen actividad en estos pacientes. Actualmente se recomienda realizar la búsqueda de translocaciones de ROS1 sólo en aquellos pacientes en los que se ha descartado la presencia de mutaciones de EGFR o reordenamientos de ALK y tienen un perfil clínico sugestivo²⁵.

1.3. Cáncer de colon

Los biomarcadores que se detectan de manera rutinaria en este tipo de cáncer son: el estado mutacional de los genes **KRAS** y **NRAS**, el estado mutacional del gen **BRAF** y la **MSI**.

1.3.1 Estado mutacional de los genes RAS (KRAS y NRAS)

Los genes KRAS Y NRAS son importantes biomarcadores con valor predictivo en el cáncer. Codifican para una de las tres familias de proteínas RAS, la cual juega un papel clave en la vía de señalización RAS-RAF-MEK-ERK. Aproximadamente el 40% de los cánceres colorrectales tienen mutado el gen KRAS²⁶ y en torno al 6% en gen NRAS²⁷.

La importancia de la determinación de estos biomarcadores RAS reside en seleccionar los pacientes con cáncer colorrectal metastásicos que van a responder mejor al tratamiento con los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, como cetuximab y panitumumab. La activación del receptor EGFR con actividad tirosina quinasa inicia una cascada de señalización intracelular que activa la diferenciación celular y la proliferación e inhibe la acción apoptótica.

La terapia con fármacos anti-EGFR sólo será eficaz cuando el gen RAS sea de tipo nativo y no esté mutado (tipo wild-type). Ya que si RAS se encuentra mutado la transmisión de la señal se activa por debajo del receptor EGFR, por lo que aunque inhibamos al receptor la señal continuará y la proliferación no se detendrá y el fármaco será totalmente ineficaz en el tratamiento del tumor.

Aproximadamente el 60% de los pacientes con cáncer colorrectal metastático tienen el tipo de gen KRAS normal o sin mutación, lo que indica que pueden responder a tratamientos con anti-EFGR²⁶.

Cetuximab (Erbix[®]) y panitumumab (Vectibix[®]) son anticuerpos monoclonales humanizados (IgG1 e IgG2 respectivamente) anti-EGFR, indicados para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma colorrectal metastático con expresión del EGFR, con gen RAS de tipo nativo no mutado, de tipo nativo (wild-type)^{28, 29}.

Las mutaciones en RAS se pueden determinar por: secuenciación directa (método de Sanger, Pirosecuenciación), RT-PCR, técnicas de enriquecimiento del alelo mutado, COLD-PCR, PCR-RFLP (análisis de polimorfismos de fragmentos de restricción) y HPLC³⁰.

1.3.2 Determinación del estado mutacional del gen BRAF (V600)

Las mutaciones en BRAF en CCR se dan en aproximadamente un 10% de los CCR y son casi siempre excluyentes con las mutaciones en RAS²⁶. Al ser más frecuente en otro tipo de cáncer se describirán en el apartado de melanoma. En el CCR los fármacos anti-BRAF en monoterapia no son eficaces (a diferencia de lo que sucede en el melanoma,) y su beneficio no está del todo claro^{26, 31}.

1.3.3 Determinación de la inestabilidad de los microsatélites (MSI)

La inestabilidad de los microsatélites está causada por la pérdida de la actividad de la reparación de errores de DNA debido al silenciamiento de los genes MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. MSI está presente en alrededor del 15% de los cánceres de colon, el 3% están asociados al síndrome de Lynch (también conocido como cáncer colorrectal no polipósico) y el 12% restante está causado por variaciones esporádicas en el gen MLH1³². La determinación de MSI se utiliza fundamentalmente para identificar a los pacientes con síndrome de Lynch.

1.4 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**. Como se ha descrito anteriormente la activación de BRAF, induce la activación de MEK, y seguido la de ERK, promoviendo señales de crecimiento y con ello la proliferación celular. Por ello cuando se producen mutaciones de BRAF en melanomas invasivos, se activa la cascada de señalización dando lugar a la oncogénesis e inhibiendo la apoptosis. Aproximadamente el 40-50% de los melanomas metastáticos presentan esta

mutación^{27,33}, siendo la más frecuente la mutación V600E (cambio de valina por ácido glutámico en el codón 600)³³.

La importancia de la determinación del estado mutacional del gen BRAF (V600E) reside en la posibilidad de utilizar fármacos que inhiben específicamente esta proteína mutada. Es el caso del vemurafenib (Zelboraf®), un inhibidor de la serina-treonina quinasa. BRAF está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastático con mutación de BRAF V600 positiva³⁴. Recientemente se han aprobado otros fármacos como el dabrafenib (Tafinlar®) y el cobimetinib (Cotellic®). La detección se realiza por RT-PCR³⁴.

1.5 Cáncer de ovario

Se puede determinar el estado mutacional de **BRAC** en el cáncer de ovario seroso resistente a platino. Si la mutación está presente, el tratamiento se basa en un fármaco denominado olaparib (Lynparza®), un inhibidor potente de las enzimas poli (ADP-ribosa) polimerasa. Está indicado como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer de ovario epitelial seroso de alto grado, trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA (germinal y/o somática), sensible a platino, en recaída, que están en respuesta a quimioterapia basada en platino³⁵.

1.6 Cáncer gástrico y GIST

La mayoría de los cánceres gástricos son adenocarcinomas. Menos comunes son los linfomas, tumores del estroma gastrointestinal o GIST, y los sarcomas. En los adenocarcinomas la detección de HER2 es el único biomarcador molecular que hoy día se puede considerar rutinario, para valorar la eficacia en la terapia con el trastuzumab. En el tumor del estroma gastrointestinal o GIST se determina la proteína **KIT (CD117)**. Tiene solo valor diagnóstico y no tiene valor pronóstico ni predictivo de beneficio de terapia con inhibidores tirosin quinasa como el imatinib (Glivec®). Este fármaco está indicado, entre muchas otras, para el tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables o metastáticos Kit (CD 117) positivos³⁶. Por lo tanto la inmunohistoquímica de KIT debe realizarse en el diagnóstico de todos los sarcomas donde se sospecha un GIST³⁷.

1.7 Leucemia

En la leucemia se puede determinar el gen de fusión **BCR-ABL**, también llamado cromosoma Filadelfia (ph+), translocación eventual característica de la leucemia. El gen ABL del cromosoma 9 se une al gen BCR del cromosoma 22 para formar el gen de fusión BCR-ABL. El gen de fusión

de BCR-ABL está presente en un 95% de los pacientes con leucemia mielógena crónica (LMC). El gen ABL codifica una proteína tirosina quinasa citoplasmática o nuclear, implicada en múltiples procesos celulares como diferenciación y división celular. El efecto de la proteína de fusión BCR-ABL activa vías de señalización, descontrola la vía de proliferación y diferenciación celular y reduce la apoptosis³⁸.

La importancia de la determinación del gen BCL-ABL reside en la posibilidad de utilizar como tratamiento los inhibidores de tirosina quinasa ABL (BCR-ABL) como son el imatinib (Glivec®), dasatinib (Sprycel®) y nilotinib (Tasigna®).

Imatinib es primer fármaco inhibidor de la proteína tirosina quinasa que inhibe de forma potente la actividad de la tirosina quinasa Bcr-Abl (TK), así como varios receptores Tks (Kit). Está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Ph +) (bcr-abl)³⁶. Dasatinib y nilotinib están indicados en pacientes con resistencia o intolerancia al tratamiento con imatinib. Recientemente se han desarrollado nuevos inhibidores de tirosina quinasa como bosutinib (Bosulif®) y ponatinib (Iclusig®) indicados para pacientes tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosina quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas de tratamiento³⁹.

2- Polimorfismos farmacocinéticos y farmacodinámicos

Mientras que, como hemos visto, los biomarcadores farmacogenéticos se utilizan para valorar la eficacia de un fármaco en el tratamiento de determinados tipos de cáncer, los polimorfismos farmacocinéticos y farmacodinámicos se utilizan para valorar la seguridad del fármaco en función de cada paciente, ajustando la dosis, evitando así toxicidades innecesarias.

2.1- Polimorfismos farmacocinéticos

Los polimorfismos farmacocinéticos son aquellas mutaciones genéticas que influyen sobre la capacidad metabolizadora de los individuos. Según la capacidad de metabolizar un fármaco encontramos varias categorías clasificados en orden de mayor funcionalidad de la enzima a menor: metabolizadores ultrarrápidos (UM, ultrarapid metabolizer), metabolizadores rápidos (EM, extensive metabolizer), metabolizadores normales (IM, intermediate metabolizer) y metabolizadores lentos (PM, poor metabolizer). EM posee al menos un alelo completamente funcional y es el fenotipo normal y más frecuente. El fenotipo IM (dos alelos con funcionalidad reducida o uno reducido y otro no funcional) y el PM (dos alelos no funcionales) no son capaces de metabolizar los fármacos sustratos de esas enzimas de la misma manera como lo hacen los EM

por lo que tienen el riesgo incrementado de sufrir efectos adversos resultantes de la alta concentración alcanzada en plasma, o la falta de eficacia resultante de la incapacidad de transformar el fármaco al metabolito activo; como es el caso del tamoxifeno y el CYP2D6. Los UM tienen múltiples copias funcionales del gen, por lo que la actividad de la enzima se ve incrementada⁴⁰.

2.1.1 Polimorfismos de la enzima CYP2D6 en el tratamiento con tamoxifeno

El gen **CYP2D6** codifica para la enzima CYP2D6, enzima del citocromo P-450 responsable del metabolismo de Fase I de gran cantidad de fármacos, la cual presenta varios polimorfismos, con más de 90 variantes alélicas conocidas. Estos polimorfismos tienen muchas aplicaciones en distintas áreas terapéuticas. En el caso de la oncología cobra gran importancia en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama receptor de hormonas positivo con tamoxifeno. El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (MSRE), el cual bloquea los efectos de los estrógenos en el tejido mamario. Es el fármaco más prescrito en este tipo de cáncer de mama. El tamoxifeno es un profármaco y a través de CYP2D6 se transforma en endoxifeno, un metabolito 100 veces más activo⁴¹.

Alrededor de un 10% de la población tiene polimorfismos en el gen del CYP2D6 que hacen que la enzima tenga una baja actividad (fenotipo IM O PM). En estos casos el tamoxifeno no se transformará en su metabolito activo o lo hará muy lentamente y el tratamiento con tamoxifeno será ineficaz o menos eficaz. La consecuencia será la aparición de recaídas y recurrencias en este tipo de mujeres. Así a mujeres con estas mutaciones de la enzima el tratamiento con tamoxifeno estaría contraindicado y se valoraría la utilización de otros fármacos. Las variantes alélicas más significativas son: CYP2D6*3, *4, *5 y *6 para una pérdida completa de actividad (enzima inactiva, fenotipo PM) y *9, *10, *17 y *41 para una actividad disminuida de la enzima (parcialmente activa, fenotipo IM). CYP2D6*1 es el fenotipo salvaje o wild-type y es asociado a una actividad normal de la enzima (fenotipo EM). Hay una gran diferencia étnica entre la frecuencia de estos alelos en la población. Aproximadamente el 6-10% de los europeos caucásicos son metabolizadores lentos y el 30% de asiáticos son metabolizadores intermedios⁴².

Actualmente la FDA no incluye la realización del test genético de polimorfismos CYP2D6 para el tamoxifeno. La AEMPS sí advierte en la ficha técnica de que “*el polimorfismo del CYP2D6 puede asociarse con la variabilidad en la respuesta clínica al tamoxifeno*”. En España se realiza a nivel privado con previa prescripción médica.

2.1.2 Polimorfismos en la enzima TPMT para el tratamiento con tiopurinas

La enzima Tiopurina S-metiltransferasa (**TPMT**) cataliza la S-metilación de las tiopurinas para convertirlos en metabolitos inactivos. El grupo de las tiopurinas está formado por la 6-mercaptopurina (6-MP), la azatiopirina (AZA) y la 6-tioguanina (6-TG) entre otros, y son fármacos antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de purina, indicados para el tratamiento de la leucemia especialmente la terapia de mantenimiento en leucemia linfoblástica aguda y leucemia mielógena aguda, y de las enfermedades autoinmunes.

Los pacientes con ausencia o reducción de la actividad congénita de TPMT presentan un mayor riesgo de toxicidad grave con dosis convencionales (leucemias secundarias y mielodisplasias) y generalmente requieren reducciones considerables de la dosis. Se puede recurrir a la genotipificación o fenotipificación de la TPMT para identificar a los pacientes con ausencia o reducción de la actividad de esta enzima. Estas pruebas determinan el patrón de alelos del paciente. Los alelos más frecuentes que se relacionan con una actividad reducida de la enzima son TPMT*2, *3A y *3C. Estas mutaciones son responsables, en conjunto, de más del 95% de la reducción de la actividad enzimática. Aproximadamente un 0,3% de los pacientes tienen dos alelos no funcionales del gen de la enzima TPMT (genotipo homocigóticos) y tienen poca actividad enzimática o no detectable. Aproximadamente el 10% de los pacientes tienen un alelo no funcional (genotipo heterocigotos) dando lugar a una baja o intermedia actividad de la enzima TPMT. Alrededor del 90% de las personas tienen una actividad normal con los dos alelos funcionales (genotipo homocigótico TPMT*1)⁴³.

Actualmente la FDA y la AEMPS recomiendan la realización del genotipado de la enzima TPMT para el tratamiento con tioguaninas.

2.1.3 Polimorfismos de la enzima UGT1A1 en el tratamiento con Irinotecán

La enzima UDP-glucuronosil transferasa (**UGT1A1**) está implicada en el metabolismo del irinotecán, fármaco antineoplásico, inhibidor específico de la ADN topoisomerasa I, indicado en el tratamiento del cáncer colorrectal, así como de otros tumores sólidos. El SN-38, principal metabolito activo del irinotecán y el más tóxico, se inactiva por la acción de la UGT1A1.

Se ha descrito una variante genética en el elemento TATA del promotor del gen UGT1A1, la cual puede producir una disminución en la expresión del gen asociada a una menor actividad enzimática. Esto puede producir la acumulación del metabolito activo SN-38 y un aumento de las reacciones adversas asociadas al tratamiento con irinotecán como diarrea severa y neutropenia. La

región promotora del gen de la UGT1A1 contiene secuencias TA repetidas. La variante UGT1A1*28 tiene 7 secuencias TA repetidas y se asocia a una reducción de la expresión y de la actividad de la proteína, mientras que UGT1A1*1 con 6 secuencias TA repetidas, se asocia a la correcta expresión del gen⁴⁴. UGT1A1*28 ocurre con una frecuencia de entre el 26-31% en caucásicos, 35-43% en africanos, y solo 9-16% de los asiáticos⁴⁵.

En el año 2005, la FDA aprobó la inclusión del test farmacogenético en el prospecto del irinotecán, para la identificación de los pacientes homocigotos en UGT1A1*28. Si el resultado es positivo se recomienda disminuir la dosis inicial del irinotecán.

2.1.4 Polimorfismos de la enzima DPD en el tratamiento con 5-fluoracilo y capecitabina

La enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (**DPD**) está implicada en el metabolismo del 5-fluoracilo (5-FU) y capecitabina (profármaco del 5-FU), fármacos antineoplásicos, análogo de uracilo que interfiere con la síntesis de ADN al bloquear la conversión del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico por la enzima celular timidilato sintetasa. Está indicado en el tratamiento de neoplasias malignas comunes, en particular el cáncer de colon y de mama⁴⁶. La enzima DPD cataboliza aproximadamente el 80% de la dosis del 5-FU a un metabolito inactivo para su excreción. El 20% de la dosis restante permanece como fármaco activo en el cuerpo.

Esta enzima está codificada por el gen DPYD, y determinadas mutaciones en este gen son las responsables de la distinta respuesta entre individuos al tratamiento con 5-FU. Así bien los pacientes con baja actividad DPD acumulan excesivas cantidades de este fármaco, lo que provoca toxicidad gastrointestinal, neurológica y hematológica. La principal variante alélica asociadas con esta disminución de la enzima es DPYD*2⁴⁴. Aproximadamente el 3-5% de los caucásicos tienen una deficiencia parcial de DPYD y un 0,2% tienen una deficiencia completa de la enzima⁴⁷.

La FDA y la AEMPS incluyen en la ficha técnica del 5-FU y la capecitabina la determinación, si procede, de la actividad de la enzima DPD antes del tratamiento con 5-fluoropirimidinas.

2.2- Polimorfismos farmacodinámicos

Se han descrito distintos polimorfismos en los genes que codifican dianas de fármacos antineoplásicos. Los que tienen más importancia en la terapéutica oncológica actual son los siguientes.

2.2.1 Polimorfismos de la enzima TS en el tratamiento con 5-fluoroacilo y capecitabina

Como pasa con la enzima DPYD, también se ha detectado asociaciones de variantes en los genes que codifican la enzima diana timidilato sintetasa (**TS**), con la toxicidad y eficacia terapéutica del 5-fluoruracilo. La enzima TS está codificada por el gen TYMS. Se ha descrito variantes alélicas en el gen TYMS (denominado TYMS TSER) que ocasionan una disminución de la expresión del gen, lo que se asocia a niveles bajos de TS y a un mayor riesgo de toxicidad³. Actualmente ni la FDA ni la AEMPS recomiendan la determinación de esta variante alélicas en el tratamiento con 5-FU.

2.2.2 Polimorfismos de la enzima MTHFR en el tratamiento con metotrexato

La enzima 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (**MTHFR**) es la encargada del mantenimiento de la concentración de folato intracelular, compuesto esencial para la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, mediante la conversión enzimática de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, que es importante en la síntesis de metionina a partir de homocisteína. Existen dos mutaciones en el gen MTHFR, denominadas C677T y A1298C, asociadas con una disminución en la actividad de la enzima. La deficiencia enzimática ocasiona la acumulación en sangre y tejidos de homocisteína, promoviendo su acción aterogénica y provocando un mayor riesgo cardiovascular y cerebrovascular. También se reduce la conversión del folato a su forma activa, limitando su aporte en las funciones bioquímicas, ocasionando alteraciones importantes. La mutación C677T es la más frecuente. Los pacientes homocigóticos para C677T (10% de personas caucásicas) tienen alrededor del 30% de la actividad normal de la enzima mientras que los pacientes heterocigotos (40% de la población) tienen aproximadamente el 60% de la actividad normal^{3,44}.

La deficiencia en la actividad de la enzima se potencia con fármacos como el metotrexato produciendo entre otras reacciones adversas mielosupresión grave. El metotrexato es un agente antineoplásico, antimetabolito y análogo del ácido fólico. Inhibe de forma competitiva a la enzima dihidrofolato reductasa y por tanto bloquea la reducción de ácido fólico a ácido tetrahidrofólico y derivados folatos, que son necesarios para la formación de ADN y ARN. Está indicado en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, linfoma no Hodgkin, otros tipos de cáncer como mama, cabeza, cuello, vejiga y procesos inflamatorios y autoinmunes como artritis reumatoide, psoriasis grave y artritis psoriásica grave⁴⁸. La detección de este polimorfismo puede ser útil para identificar a los pacientes con riesgo alto de presentar toxicidad durante el tratamiento con metotrexato.

CONCLUSIONES

En los últimos años la farmacogenética ha experimentado un gran desarrollo, especialmente en el campo de la oncología, donde podemos decir que tiene actualmente un amplio grado de implantación en la práctica clínica, tanto en hospitales de Sanidad Pública, como a nivel privado.

Estos avances han permitido la identificación de biomarcadores genéticos predictivos que suponen la individualización del tratamiento en numerosos subtipos de cáncer. Estos biomarcadores, claves para predecir la eficacia de un fármaco, se realizan de manera rutinaria en los hospitales antes de iniciar el tratamiento. En el caso del Hospital Clínico San Carlos de Madrid los costes de algunos tests genéticos los asume el laboratorio farmacéutico del fármaco para el que se estudia las posibles mutaciones. Los polimorfismos de las enzimas, claves para predecir la aparición de toxicidades y reacciones adversas innecesarias, no se determinan de manera rutinaria, sino que es recomendable su detección en determinados casos, siendo a veces necesario acudir a un laboratorio de ámbito privado para su realización.

La incorporación de la farmacogenética al sector sanitario presenta grandes ventajas a corto y largo plazo como la mejora de la salud y calidad de vida de los pacientes y de su seguridad con la reducción de los efectos adversos y la mejora en la efectividad de las terapias farmacológicas. Por ello aunque *a priori* la realización de los test genéticos a los pacientes suponga un aumento del gasto económico, a largo plazo se evitan grandes gastos en tratamientos no efectivos así como gastos en hospitalizaciones asociadas a toxicidades de fármacos, lo que supone al sistema sanitario un gran ahorro en tiempo y dinero al conseguir el tratamiento adecuado para cada paciente.

El procedimiento para que un marcador farmacogenético llegue a ser validado y adoptado en la práctica clínica es bastante largo y difícil. Por ello es importante el impulso científico en este campo, con más investigación y realización de ensayos clínicos para tener evidencia científica y disponer de más biomarcadores validados, de manera de se indique en ficha técnica y se aplique en la práctica asistencial.

La farmacogenética ha conseguido que cánceres que históricamente han tenido un pronóstico desfavorable debido a la falta de respuesta a la quimioterapia tradicional, tengan actualmente un pronóstico prometedor centrado en el desarrollo de la nueva terapia dirigida.

Desde mi punto de vista la farmacogenética se ha convertido en una herramienta indispensable para la correcta prescripción de los tratamientos oncológicos y debemos actuar para garantizar que se siga avanzando en este campo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Florez J, Armijo J, Mediavilla A. Farmacología humana. 6ª Edición. Barcelona: Elsevier Masson; 2014. p. 121-122.
2. Daudén E. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. Madrid. Actas Dermosifiliogr. 2006;97(10):623-9
3. Arribas IA. Farmacogenética y variabilidad interindividual en la respuesta a los medicamentos. Discurso leído en el acto de su recepción académica. Zaragoza, 2010. p. 28-29
4. Cortejoso L. Biomarcadores farmacogenéticos asociados a efectos adversos de la quimioterapia frente al cáncer colorrectal. [Tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2013. p. 19-23
5. OMS. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS. 2015. Centro de Prensa. Cáncer. Nota Descriptiva nº 297. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>
6. Puente J. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? Sociedad española de oncología médica. [Internet] Disponible en: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
7. Weng L, Zhang L, Peng Y, Huang RS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. Pharmacogenomics. 2013;14(3):315-324.
8. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. Food and Drug Administration. [internet] Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
9. García-Foncillas J. Biomarcadores en el Cáncer colorrectal metastásico. Llave de la medicina personalizada. [Internet] 2014. p. 10-13
10. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer de mama. Prevención y Control [Internet] Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>
11. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuellar-Hubbe M, Robles-Vidal CM & Maafs-Molina E. Molecular classification of breast cancer. Cir Ciruj. 2008; 76:87-93.
12. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;406(6797):747-52
13. Oncobyg. Marcadores Moleculares. Cáncer de Mama. [Internet] Madrid; Instituto Roche. Disponible en: http://www.instituto-roche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_mama/rutinarios/1/#info_marcador
14. Gutierrez C, Schiff R. HER2: biology, detection, and clinical implications. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2011;135(1):55-62.
15. Oncobyg. Marcadores Moleculares. Cáncer de Mama. [Internet] Madrid; Instituto Roche. Disponible en: http://www.instituto-roche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_mama/rutinarios/28/#info_marcador
16. Ficha Técnica de trastuzumab (Herceptin®). AEMPS CIMA. [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf
17. Ficha Técnica de trastuzumab emtansina (Kadcyla®). AEMPS CIMA [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf
18. Ficha Técnica de lapatinib (Tyverb®). AEMPS CIMA [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf
19. Cáncer de pulmón microcítico (células pequeñas). American Cancer Society [Internet]. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002310-pdf.pdf>
20. García-Foncillas J, Garrido P, Gómez J, Palacios J, Tarón M. Recomendaciones para la determinación de las mutaciones del gen EGFR en el carcinoma de pulmón no microcítico. Rev Esp Patol. 2011;44(1):17-31
21. Ficha Técnica de gefitinib (Iressa®). AEMPS CIMA [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf
22. Ficha Técnica osimertinib (Tagrisso®). AEMPS CIMA [Internet] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004124/WC500202022.pdf
23. Gómez J, de Castro J, Concha A, Filip E, Isla D, Lopez-Rios F, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Rev Esp Patol. 2012;45(1):14-28
24. Ficha Técnica Crizotinib (Xalkori®). AEMPS CIMA [Internet] Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_es.pdf

25. Oncobyg. Marcadores moleculares. Cáncer de pulmón. ROS1. [Internet] Madrid; Instituto Roche. Disponible en: http://www.instituto Roche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/cancer_de_pulmon/recomendados/54/#info_marcador
26. Morkel M, Riemer P, Bläker H, Sers C. Similar but different: distinct roles for KRAS and BRAF oncogenes in colorectal cancer development and therapy resistance. *Oncotarget*. 2015;6(25):20785-20800.
27. Janku F, Lee JJ, Tsimberidou AM, Hong DS, Naing A, Falchook GS et al. PIK3CA Mutations Frequently Coexist with RAS and BRAF Mutations in Patients with Advanced Cancers. *Blagosklonny MV, ed. PLoS ONE*. 2011;6(7):e22769.
28. Ficha Técnica cetuximab (Erbix®). AEMPS CIMA [Internet] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf
29. Ficha Técnica panitumumab (Vectibix®). AEMPS CIMA [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000741/WC500047710.pdf
30. Hernandez-Losa J, Sanz J, Landolfi S, Lopez-Rios F, Palacios J, Bautista MD, et al. Recomendaciones para la determinación de mutaciones de K-RAS en el cáncer de colon. *Rev Esp Patol*. 2012;45(2):76-85
31. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *British Journal of Cancer*. 2015;112(12):1888-1894
32. Boland CR, Goel A. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-2087.e3.
33. Ascierto PA, Kirkwood JM, Grob J-J, Simeone E, Grimaldi AM, Maio M, et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *Journal of Translational Medicine*. 2012;10:85.
34. Ficha Técnica vemurafenib (Zelboraf®). AEMPS CIMA [Internet] Disponible: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120217116713/anx_116713_es.pdf
35. Ficha Técnica olaparib (Lynparza®). AEMPS CIMA [Internet] Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130230/anx_130230_es.pdf
36. Ficha Técnica imatinib (Glivec®). AEMPS CIMA [Internet] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf
37. Oncobyg. Marcadores Moleculares. Gist. [Internet] Madrid; Instituto Roche. Disponible en: http://www.instituto Roche.es/oncobyg/marcadoresmoleculares/gist/rutinarios/16/#info_marcador
38. Ribera JM, Xicoy B. Leucemia linfoblástica aguda con reordenamiento BCR-ABL. Tratamiento inicial. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(Supl 1):40-4
39. Ficha técnica bosutinib (Bosulif®). AEMPS CIMA. [Internet] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf
40. Owen RP, Sangkuhl K, Klein TE, Altman RB. Cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenetics and genomics*. 2009;19(7):559-562.
41. Ficha Técnica del tamoxifeno. AEMPS-CIMA. [Internet] Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63774/FT_63774.pdf
42. Dean L. Tamoxifen Therapy and CYP2D6 Genotype. [Internet] *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD):National Center for Biotechnology Information (US); 2014.
43. Ficha Técnica mercaptopurina Silver AEMPS CIMA [Internet] Disponible: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/80570/80570_ft.pdf
44. Morán D, Jiménez S, Dominguez-Gil A. Farmacogenética en oncología. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(5):184-95
45. Barbarino Julia M, Haidar Cyrine E, Klein Teri E, Altman Russ B. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(3):177-183.
46. Ficha Técnica fluoracilo. AEMPS CIMA [Internet] Disponible: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/71868/FT_71868.pdf
47. Morel A1, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase 2006;5(11):2895-904.
48. Ficha Técnica metotrexato. AEMPS CIMA [Internet] Disponible: https://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/57415/FichaTecnica_57415.html