

Biopsia Líquida. Determinación de cuantificación de DNA tumoral y mutaciones en Cáncer de Colon y Recto.

Cada año, cerca de 1.000.000 de personas son diagnosticadas de un cáncer colorrectal (CCR) en todo el mundo. En Cataluña esta enfermedad representa el segundo cáncer más frecuente en mujeres (tras el de mama) y el tercero en hombres (tras el de pulmón y próstata), siendo el más frecuente si tenemos en cuenta ambos sexos.

Alrededor de un 60% de los casos de CCR sobrevive más allá de los 5 años pero desafortunadamente, aquellos pacientes cuyos tumores son capaces de migrar hacia otros órganos en un proceso llamado metástasis, tienen pocas opciones de sobrevivir.

El tratamiento médico para la enfermedad metastásica está basado en quimioterapia con anticuerpos (Anti-EGFR, antiangiogénicos). Para el uso de anticuerpos monoclonales, precisamos de estudio de mutaciones en el tejido tumoral a través de una biopsia del lugar de metástasis, con ello analizamos la presencia o no de mutaciones en 3 genes KRAS, NRAS, BRAF.

Hoy en día sabemos, que los pacientes que presentan mutaciones son resistentes a tratamientos con anticuerpos monoclonales. También sabemos que el cáncer, en general, y el cáncer de colon en particular es heterogéneo en su diagnóstico, y en su evolución, con ello quiero decir, que el tumor en su inicio se presenta clínicamente y molecularmente de una manera, pero que a lo largo de su evolución es cambiante, dado que busca formas de escape a los tratamientos que ponemos.

En el inicio de la enfermedad decidimos tratar basándonos en la presencia de mutaciones, pero una vez iniciado el tratamiento, éste busca la manera de poder sobrevivir, cambiando su morfología molecular, y como consecuencia, se hace resistente al tratamiento.

Para vencer esta resistencia, deberíamos hacer biopsias seriadas de las metástasis del paciente, para ir modulando el tratamiento para cada paciente, no siendo muchas veces posible realizarlo, por la presencia de metástasis en lugares inaccesibles y evitar con un simple análisis de sangre la biopsia de una metástasis que siempre conlleva riesgos para el paciente.

Para poder dar al paciente un tratamiento personalizado existe la variedad de la biopsia líquida. No es más que extraer sangre al paciente de forma seriada, desde el diagnóstico, y durante toda la evolución del mismo, con la intención de conocer, no sólo la presencia y cuantificación de las mutaciones (kras, Braf, Nras) durante el tratamiento del cáncer de colon, sino también la cuantificación de DNA tumoral.

Con ello podemos determinar como se encuentra el tumor en tiempo real, y podemos detectar de forma sencilla y rápida, antes de lo que nos podría dar una prueba de imagen (Tac) si el tumor está respondiendo al tratamiento o es resistente al mismo.

La idea del proyecto es determinar en tiempo real tanto la cuantificación de DNA tumoral, con el nivel y cuantificación de la presencia de mutaciones. Porque sabemos que analizando de forma seriada estas variables, podemos predecir si el paciente responde o no al tratamiento. Si durante el tratamiento los niveles tanto de DNA tumoral como de mutaciones descienden, nos viene a decir que el tratamiento está funcionando, pero si asciende nos viene a decir que el tumor es resistente al mismo, todo ello antes que cualquier prueba de imagen.

Existen muchos métodos (NGS, Beaming, digital PCR) para el análisis de DNA tumoral y estado mutacional, pero son excesivamente caros. No son sólo caros por la metodología sino por el mantenimiento de los mismos. Sabemos de forma retrospectiva que existe una concordancia del 100% en la determinación de mutaciones entre las biopsias obtenidas de tejido tumoral y la determinación de la biopsia líquida o en sangre, pero no disponemos de estudios prospectivos.

Lo que queremos llevar a cabo, es en 50 pacientes de cáncer colon metastáticos determinarles al diagnóstico, y de forma seriada cada dos meses, durante los 12 primeros meses de tratamiento, del análisis a través de sangre del paciente tanto de la cuantificación de mutaciones como de los niveles de DNA tumoral, para ello dispondremos de biocartis, que es la máquina que determina estas mutaciones, así como por análisis por PCR de la cuantificación de DNA tumoral. Una vez analizado el estado de mutaciones y de DNA, lo compararemos de forma prospectiva con el del tejido, y con las pruebas radiológicas correspondientes

El problema en si no está en la máquina que lo determina, que te la pueden dejar a préstamo, sino en el uso propio de los KITS, para determinar en sangre el estado de las mutaciones en sangre. El KIT de análisis por muestra ronda, unos 200 Euros por análisis de muestra. Contando que vamos a hacer 6 análisis de sangre por paciente, y que hasta la progresión existe una media de 10-12 meses, se van a precisar por paciente unos 1200 Euros y para un total de 50 pacientes el presupuesto global es de 60.000 Euros.

Beneficio social:

En la actualidad existen pocas opciones terapéuticas para los pacientes con cáncer colorrectal. Muchos de los fármacos son tóxicos y algunos de ellos solo son efectivos en pacientes cuyos tumores no presentan mutaciones en unos genes determinados, lo que supone que más de la mitad de los casos no puede beneficiarse de estos tratamientos.

La determinación de forma temprana de resistencia al tratamiento, a través de una muestra de sangre, evitaría toxicidades y costos innecesarios para el paciente, y cambiar el tratamiento que se le está dando por otro más eficaz de una forma más

rápida y concisa, que con los métodos que disponemos. Asimismo evitaría de una forma fácil, y no traumática para el paciente, el realizar una biopsia de tejido tumoral, no siendo siempre accesible.

Necesidades:

Para llevar a cabo nuestro proyecto, necesitamos como he mencionado anteriormente de un presupuesto de unos 60.000 Euros, o una parte del mismo.

El grupo

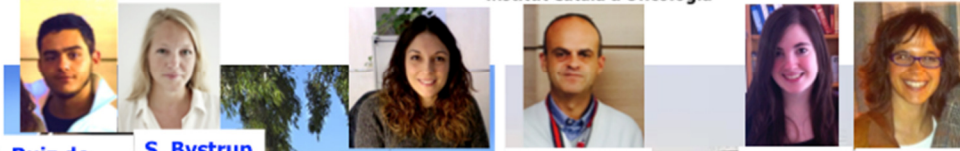
Nuestro grupo, de carácter multidisciplinario (formado por oncólogos, biólogos, patólogos...) se llama "Resistencia, quimioterapia y biomarcadores predictivos" y está dirigido por la Dra. Eva Martínez Balibrea, la cual empezó su carrera investigadora en este centro hace más de 15 años. En él colaboran estrechamente los oncólogos del servicio de oncología médica del Institut Català d'Oncologia (ICO) del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona José Luis Manzano, Laura Layos y Cristina Bugés. Se puede ver una descripción del grupo y sus líneas de investigación en el siguiente link a la página del Instituto de investigación Germans Trias i Pujol (IGTP):

<http://www.germanstrias.org/cancer/resistance-chemotherapy-and-predictive-biomarkers>

Formamos parte de dos programas: el programa ProCURE (Programa contra la resistencia en cáncer) del ICO, cuyo objetivo es revertir la resistencia a los tratamientos y el programa PMPPC (Programa de Medicina Predictiva y Personalizada del Cáncer), del IGTP, dirigido por el Dr. Manuel Perucho, prestigioso investigador en cáncer.

Nuestro principal objetivo es mejorar las opciones terapéuticas de los pacientes de CCR, ya sea mediante el uso de marcadores que permitan una mejor selección del tratamiento o mediante el descubrimiento de nuevas opciones terapéuticas que revertan la resistencia a los fármacos usados en la actualidad o que sirvan como nuevos tratamientos alternativos.

RESISTANCE, CHEMOTHERAPY AND PREDICTIVE BIOMARKERS
RESISTÈNCIA, QUIMIOTERÀPIA I BIOMARCADORS PREDICTIUS
RESISTENCIA, QUIMIOTERAPIA Y BIOMARCADORES PREDICTIVOS



V. Ruiz de Porras (predoc)

S. Bystrup (predoc)

E. M-Balibrea

JL Manzano

C. Bugés

L. Layos



S. Cabrero (MS)



Germans Trias i Pujol Hospital

Human pathology: JL Subirats, (predoc, CRC)

