



8 Junio, 2015

# La biopsia líquida se empieza a aplicar en el cáncer colorrectal

Analizar el ADN tumoral que circula en la sangre mejora el tratamiento



KIM MANRESA

Clara Montagut, en el Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques

**JOSEP CORBELLA**  
 Barcelona

Oncólogos del hospital del Mar han descubierto por qué algunos cánceres colorrectales se vuelven resistentes a los fármacos. Han desarrollado un test que analiza ADN de los tumores en la sangre (o biopsia líquida) para ver si un cáncer está respondiendo a la terapia. Y están utilizando los resultados de este test para ofrecer un tratamiento alternativo a los pacientes en casos en que el primero no funciona.

El avance, presentado en dos artículos científicos en las revistas *Nature Medicine* y *Clinical Cancer Research*, es un ejemplo de la dirección en la que avanza la investigación clínica sobre el cáncer: hacia tratamientos personalizados que se adaptan a las características del tumor de cada paciente.

En este caso, el trabajo se ha centrado en los cánceres que no tenían mutaciones en dos genes llamados RAS y EGFR, que representan aproximadamente la mitad de todos los cánceres colorrectales. Estos cánceres se pueden tratar con el fármaco cetuximab, que bloquea la proteína EGFR. Esta proteína es importante en la progre-

## La técnica indica si un paciente responde a las terapias y ayuda a elegir los fármacos más adecuados

sión del cáncer y bloquearla frena la enfermedad. Sin embargo, unos meses después de iniciar el tratamiento, el fármaco pierde su eficacia porque las células encuentran rutas alternativas para proliferar.

Para comprender cómo lo hacen exactamente las células tumorales para burlar el tratamiento, la oncóloga Clara Montagut ha analizado genéticamente muestras de 37 pacientes tratados con cetuximab en el hospital del Mar. Los análisis han descubierto cinco mutaciones que pueden

aparecer en el gen EGFR en respuesta al fármaco, y que se añaden a una sexta mutación que Montagut había descubierto anteriormente.

“Estas seis mutaciones, junto con las mutaciones en el gen RAS, explican el 75% de todos los casos de resistencia al cetuximab; sabemos que tiene que haber alguna otra, que aún no hemos encontrado, para explicar el 25% restante”, explica Montagut.

Pero los datos recabados hasta ahora ya

son suficientes para mejorar el tratamiento de una elevada proporción de pacientes. Concretamente, para tres de las seis mutaciones, es eficaz un segundo fármaco llamado panitumumab, que también bloquea la actividad del EGFR. O también los fármacos experimentales Sym004 o MM-151, que aún no están aprobados.

Con estos datos, los oncólogos entablan una partida de ajedrez contra el cáncer. Si el adversario presenta la mutación S492R, por ejemplo, la mejor respuesta posible es administrar panitumumab. Pero si opta por la mutación G465R, sería un error responder con panitumumab porque no tendría ninguna eficacia y comportaría efectos secundarios.

Al igual que en el ajedrez, cada decisión que tome el médico condicionará el movimiento siguiente del cáncer, del mismo modo que la evolución del cáncer condiciona la decisión siguiente del médico. Lo cual abre la vía a guiar la evolución del cáncer combinando los fármacos de manera adecuada igual que un ajedrecista puede acorralar a otro y limitar sus movimientos.

“Hemos demostrado que los cánceres de colon se adaptan de manera continua en función del tratamiento que reciben los pacientes”, destaca Joan Albanell, jefe del servicio de oncología del hospital del Mar.

Con biopsias líquidas “se podrían explorar planes de medicación dirigidos a mantener una población estable de células sensibles a los fármacos para anular el crecimiento de clones resistentes”, concluye el artículo de *Nature Medicine* que Montagut ha publicado en colaboración con oncólogos de la Universidad de Turín (Italia).

Para ello será necesario realizar análisis genéticos periódicos para monitorizar cómo evoluciona el tumor en respuesta a los tratamientos, algo que actualmente no se hace pero que “es el futuro inmediato”, destaca Montagut. “Ahora tenemos que esperar tres meses desde el inicio del tratamiento para ver si está funcionando; con un análisis del ADN tumoral que circula en la sangre, podemos tener la respuesta en quince días” ●

### El caso del paciente que se salvó por un análisis de sangre

■ Un hombre de 36 años que estaba aparentemente sano entró en coma hace unas semanas e ingresó en la UCI del hospital del Mar. Las pruebas diagnósticas revelaron que tenía una metástasis cerebral derivada de un melanoma. Para decidir el tratamiento adecuado, había que analizar el gen BRAF, ya que la eficacia de los fármacos aprobados para el melanoma avanzado depende de si este gen tiene una mutación determinada. “El procedimiento habitual habría consistido en realizar una biopsia y esperar 15 días a tener los resultados”, explica Clara Montagut. Pero con un paciente en la UCI en estado de extrema gravedad, había que actuar con rapidez. Los médicos decidieron realizar una biopsia líquida, que aún es experimental, y analizar las mutaciones del gen BRAF en la sangre. Tres horas después tenían los resultados. El paciente respondió a un fármaco inhibidor de BRAF, recobró la conciencia y pudo abandonar la UCI tras una rápida recuperación.