

El uso de biomarcadores sanguíneos en el diagnóstico del cáncer colorrectal



El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuente en el mundo y la segunda causa de muerte por esta enfermedad en occidente. En la actualidad, los programas de cribado se efectúan o bien mediante pruebas invasivas, como la colonoscopia, o bien mediante la detección de sangre oculta en las heces. Ahora, la ciencia abre las puertas al uso de biomarcadores en sangre para su diagnóstico.

Varios estudios confirman que el diagnóstico del cáncer colorrectal (CCR) es eficaz y rentable en la población de riesgo medio. Las dos estrategias recomendadas son el análisis de la materia fecal, que detecta sangre oculta o ADN exfoliado asociado al cáncer, y los exámenes estructurales como la colonoscopia, que detectan el cáncer y las lesiones premalignas. Sin embargo, como apunta el Doctor **Antoni Castells**, Director del Instituto de Enfermedades Digestivas del Hospital Clínic de Barcelona, ambas pruebas resultan eficaces y coste-eficaces, pero cuentan con una limitada aceptación entre la población. “Los programas de detección de cáncer colorrectal registran unos niveles de participación preocupantemente bajos y no caben muchas dudas de que esta clase de pruebas producen rechazo a la gente”, señala. “Un sencillo análisis de sangre animaría a muchas personas a hacerse la prueba de diagnóstico y podrían salvarse miles de vidas al año”. Con la ayuda de una beca concedida por la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer, un equipo de investigación del Clínic de Barcelona junto con otros investigadores del Hospital Universitario de Canarias, el Hospital General de Alicante y la Universidad de Vigo, está investigando alternativas para incrementar la participación en los programas de cribado. Una de las líneas principales de esta investigación trata de demostrar que el uso de biomarcadores detectados en sangre favorecería una mayor participación en los programas de detección.

Métodos de detección de biomarcadores

Los biomarcadores del cáncer, es decir, las alteraciones en el ADN, el ARN o las proteínas del organismo que indican la presencia de esta enfermedad, no han resultado útiles hasta el momento en la detección del CCR. Sin embargo, recientes investigaciones del ADN tumoral en sangre han mostrado patrones de metilación anómala del ADN, concretamente, SEPT9, en los pacientes de este tipo de cáncer, lo que indica que podría existir un nuevo biomarcador basado en el ADN.

Un segundo método de detección potencial, descrito por el Doctor Castells, consiste en evaluar el perfil del ARN pequeño no codificante, conocido como microARN, presente en mayor cantidad en el plasma de los pacientes con cáncer colorrectal. “Los microARN son moléculas muy pequeñas (20-25 nucleótidos) que están implicadas en diversos procesos celulares, muchos de ellos clave para el desarrollo y/o progresión de múltiples cánceres, entre ellos el de colon. Además, estas moléculas poseen unas características que las hacen muy estables por lo que pueden ser detectadas en diversos

“Los avances terapéuticos, en un futuro muy próximo, deben ir dirigidos a personalizar los tratamientos quimioterápicos en base a las características moleculares del tumor”

fluidos biológicos, entre los que destacan la sangre (suero o plasma), la saliva y las heces”, explica Castells. “Resultados preliminares de nuestro grupo sugieren que algunos de ellos podrían constituir un excelente biomarcador para la detección precoz del cáncer de colon, al ser identificados con elevada sensibilidad y especificidad en el suero. En el momento actual, se está realizando una validación muy amplia con el fin de confirmar estos resultados, en especial para aquellos pacientes con tumores en estadios muy iniciales o con adenomas avanzados”, continúa.

En el marco del XXII United European Gastroenterology Week (UEG Week 2014) celebrada en Viena, el Doctor Castells subrayó el potencial de estos dos nuevos métodos y recalzó la necesidad de estudiarlos en profundidad con mayores cohortes de pacientes. “No me cabe duda de que si encontrásemos un método preciso de diagnóstico en sangre, aumentaría el grado de cumplimiento de las directrices de prevención del CCR y se reduciría el número de pacientes reacios a someterse a las pruebas de detección”, explicó.

Predisposición y tratamiento

La predisposición a padecer esta enfermedad viene determinada por factores genéticos y ambientales. “En relación a los primeros, es importante señalar que existen formas hereditarias de este cáncer, como el síndrome de Lynch y las poliposis colorectales, y que la presencia de antecedentes familiares, sobre todo en aquellos de primer grado (padres, hermanos e hijos) y cuando



Antoni Castells

el tumor es detectado antes de los 60 años, incrementa el riesgo de padecer esta enfermedad”, explica el Doctor Castells. Por otro lado, añade otros factores que aumentan el riesgo: “se sabe que el consumo de carne roja, especialmente si está muy cocinada-estilo barbacoa-, el tabaco y la obesidad aumentan el riesgo de cáncer colorrectal, mientras que el consumo de futa y verduras reduce el mismo”.

Sin embargo, este experto en enfermedades digestivas considera que el pronóstico ha mejorado mucho la esperanza de vida de los pacientes de cáncer colorrectal, gracias a los avances en el tratamiento y también a la instauración de los programas de detección precoz. “La supervivencia global se acerca al 60%, pero lo que es más importante es que, en aquellos casos diagnosticados en fases iniciales de su desarrollo –estado I o II-, como ocurre en los que se detectan en programas de cribado, la supervivencia alcanza el 90%. En lo que a técnicas diagnósticas se refiere, el doctor Castells destaca la gran evolución de las técnicas de diagnóstico por imagen

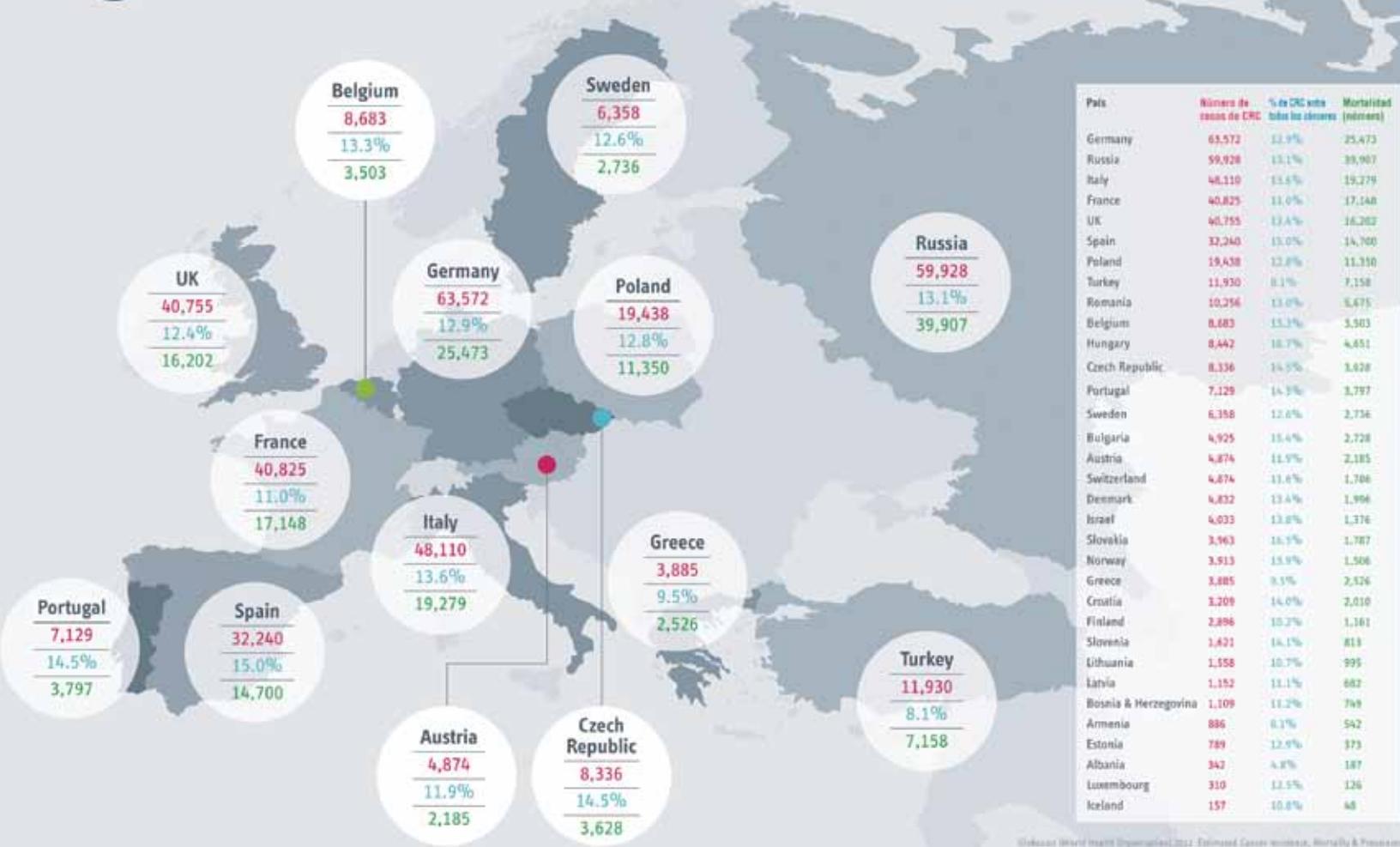
que “son capaces de detectar y caracterizar lesiones de muy pequeño tamaño”. Destaca sobre todo las técnicas de cromoendoscopia, convencional o digital, que “permiten identificar lesiones planas, muy difíciles de ver con las técnicas endoscópicas convencionales”. Y en el campo de la cirugía, el Doctor Castells explica que “una de las aportaciones más novedosas, de manera similar a lo que representó la cirugía laparoscópica hace una década, es la cirugía a través de los orificios naturales, como la que permite la extirpación del recto o el colon a través del ano, evitando la necesidad de realizar diversas incisiones en la pared del abdomen”.

Este doctor concluye afirmando que el futuro para el tratamiento del cáncer pasa por la medicina personalizada. “Los avances terapéuticos, en un futuro muy próximo, deben ir dirigidos a personalizar los tratamientos quimioterápicos en base a las características moleculares del tumor, lo que permitirá incrementar su efectividad, al mismo tiempo que disminuirémos la toxicidad asociada”.



INCIDENCIA ANUAL DEL CÁNCER COLORRECTAL E ÍNDICE DE MORTALIDAD

Número de casos de CRC
% de CRC entre todos los cánceres
Mortalidad (número)



Monitorizar el tratamiento del cáncer colorrectal a través de la sangre

Una investigación liderada por el Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO) señala un nuevo método práctico y no invasivo para la monitorización del tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal (CRC). El trabajo, publicado recientemente en la revista *Clinical Cancer Research*, ha demostrado que hay una correlación entre los niveles sanguíneos de pEGFR, la forma activa del receptor del factor de crecimiento epidérmico, y la respuesta al tratamiento con el fármaco cetuximab. De manera que la forma activada de EGFR (pEGFR) se secreta como respuesta a la terapia anti-EGFR. Este descubrimiento abre la puerta a poder monitorizar aquello que está sucediendo en el tumor y sus metástasis durante el tratamiento terapéutico, en simples analíticas de sangre.

El estudio dirigido por el Dr. **Josep Villanueva**, el Investigador Principal del Grupo de Biomarcadores Tumorales, presenta varias novedades. Primero, los investigadores utilizaron el cultivo celular en tres dimensiones (3D) para poder estudiar correctamente la respuesta, in vitro, de las células tumorales al cetuximab, uno de los fármacos más usados en cáncer colorrectal. Utilizar este innovador modelo ha permitido estudiar cómo cambian las proteínas secretadas mediante técnicas de proteómica cuantitativa. Éste es uno de los primeros trabajos de proteómica que ha dado lugar a un candidato a marcador tumoral que se puede medir fácilmente en sangre.

Los resultados del análisis del secretoma, o todo conjunto de proteínas secretadas por una célula, mediante técnicas de proteómica cuantitativa fueron sorprendentes. El grupo de Dr. Villanueva descubrió que, cuando las células tumorales respondían a cetuximab, se secretaba la forma activa del receptor, pEGFR, que es la diana de éste fármaco. Este nivel de pEGFR se correlaciona con la sensibilidad y la resistencia de células tumorales de cáncer colorrectal, tanto in vitro como en el plasma de pacientes que reciben cetuximab. Este proyecto se ha desarrollado en colaboración con el Departamento de Oncología Médica del Hospital

“Lo más necesario en oncología es la identificación de marcadores que indiquen si el tratamiento funciona a nivel molecular o no”

Universitario Vall d'Hebron dirigido por el Dr. Josep Taberner, a su vez Director del VHIO y de investigación clínica del mismo instituto. Esta colaboración permitió la validación de los resultados de laboratorio en pacientes, dándoles una relevancia clínica. Por lo tanto, midiendo el nivel de pEGFR en el plasma, se puede decir directamente si el tratamiento funciona o no. Los investigadores validaron los resultados in vitro con muestras de plasma de los pacientes con CRC tratados con cetuximab. *“Este descubrimiento y sus resultados abre la puerta a monitorizar la respuesta al fármaco cetuximab midiendo la concentración de pEGFR de una manera no-invasiva en el plasma de pacientes”*, así resume la importancia de esta investigación el Dr. Villanueva.

El estudio parte de un objetivo claro y simple: buscar marcadores moleculares, no-invasivos y fáciles de medir, a las terapias dirigidas de anti-EGFR. *“Lo más necesario en oncología es la identificación de marcadores que indiquen si el tratamiento funciona a nivel molecular o no”* explica Josep Villanueva y sigue, *“esta estrategia nos permitirá verlo con un simple análisis de sangre”*. Utilizar pEGFR como un biomarcador podría servir para monitorizar el tratamiento y podría permitir hacer un seguimiento de la respuesta al tratamiento sin necesidad de hacer una tomografía de control (TAC), la prueba estándar que se usa hoy en día para monitorizar el tamaño del tumor, lo que supondría, sin duda, un beneficio para el paciente. *“Tenemos resultados preliminares muy prometedores. Ahora, el siguiente paso es validar nuestros resultados ampliando el número de pacientes”*, concluye el Dr. Villanueva. +

