

**Biopsia líquida en enfermedad oligometastásica hepática o pulmonar de cáncer colorrectal: estudio prospectivo en metástasis hepáticas o pulmonares tratadas con cirugía o radioterapia:**

**Investigadores principales: Antonio Cubillo Gracián/Enrique Sanz García**

**Co- investigadores: Rafael Álvarez Gallego, Jesús Rodríguez Pascual, Lisardo Ugidos, César Gregorio Muñoz Sánchez Miguel.**

**Centro investigador: Centro Oncológico Integral Clara Campal – HM Sanchinarro.**

## **1. Introducción**

La determinación de DNA en sangre periférica (biopsia líquida) ha surgido como una nueva herramienta que podría ser útil en el diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal. El cáncer colorrectal ha sido ampliamente estudiado con biopsia líquida; el DNA circulante tumoral (ctDNA) se ha observado en muchos pacientes y su cantidad absoluta depende del estadio y la localización de las metástasis. La cirugía, radioterapia y quimioterapia pueden modificar los niveles de ctDNA. Es más se dice que estas modificaciones de los niveles pueden ser un marcador surrogado de respuesta o de supervivencia libre de progresión (PFS) en cohortes retrospectivas en cáncer de colon metastásico (mCRC) no resecable.

La enfermedad hepática metastásica es un escenario común en pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Estas metástasis pueden ser resecables, potencialmente resecables después de tratamiento o no resecables. La cirugía es el tratamiento estándar para metástasis hepáticas (potencialmente) resecables. Sin embargo no siempre es factible y se proponen otros tratamientos locales, por ejemplo, la radiocirugía (SBRT). Aunque no se han publicado comparaciones directas, los rangos de control local se encuentran entre el 70% a los dos años. De forma similar, en tumores principalmente

rectales, la posibilidad de enfermedad oligometástasica pulmonar es frecuente y los tratamientos también son los mismos que en la hepática.

## 2. Referencias:

-Bachet JB, Bouche O, Taieb J, Dubreuil O, Garcia ML, Meurisse A, et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2018. Epub 2018/02/14.

-El Messaoudi S, Mouliere F, Du Manoir S, Bascoul-Mollevi C, Gillet B, Nouaille M, et al. Circulating DNA as a Strong Multimarker Prognostic Tool for Metastatic Colorectal Cancer Patient Management Care. *Clin Cancer Res.* 2016;22(12):3067-77. Epub 2016/02/06.

-Tie J, Kinde I, Wang Y, Wong HL, Roebert J, Christie M, et al. Circulating tumor DNA as an early marker of therapeutic response in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2015;26(8):1715-22. Epub 2015/04/09.

-Garlan F, Laurent-Puig P, Sefrioui D, Siauve N, Didelot A, Sarafan-Vasseur N, et al. Early Evaluation of Circulating Tumor DNA as Marker of Therapeutic Efficacy in Metastatic Colorectal Cancer Patients (PLACOL Study). *Clin Cancer Res.* 2017;23(18):5416-25. Epub 2017/06/04.

-Toledo RA, Cubillo A, Vega E, Garralda E, Alvarez R, de la Varga LU, et al. Clinical validation of prospective liquid biopsy monitoring in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer treated with FOLFIRI-cetuximab. *Oncotarget.* 2017;8(21):35289-300. Epub 2016/11/17.

-Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016;8(346):346ra92. Epub 2016/07/08.

-Diehn M, Alizadeh AA, Adams H-P, Lee JJ, Klassen S, Palma JF, et al. Early prediction of clinical outcomes in resected stage II and III colorectal cancer (CRC) through deep sequencing of circulating tumor DNA (ctDNA). *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15\_suppl):3591-

### 3. Hipótesis:

La radiocirugía y cirugía se realizan en pacientes con cáncer colorrectal con enfermedad metastásica limitada al hígado o pulmón. Sin embargo, la mayoría de los pacientes recaen en los primeros dos años después de estos procedimientos. No se han validado en ensayos prospectivos factores de riesgo que puedan predecir una recaída precoz o tardía. El ctDNA puede variar tras la resección o la radioterapia y estos cambios pueden impactar en PFS y específicamente en tiempo libre de recaída hepática. De acuerdo con publicaciones previas, tanto la radioterapia como la cirugía produce una reducción en los niveles de ctDNA y puede predecir el tiempo de recaída en enfermedad localizada. La hipótesis de este estudio es que la disminución de los niveles de ctDNA pueden verse tras cirugía o SBRT de las metástasis hepáticas o pulmonares en cáncer colorrectal limitado a uno de estos dos órganos. Es más, estos cambios podrían predecir el intervalo libre de progresión de la enfermedad y podrían ayudar a los médicos a decidir tratamientos complementarios o el seguimiento tras la realización de estos procedimientos. Aunque hay algunos estudios retrospectivos en este campo, no hay ningún estudio prospectivo que pueda confirmar nuestra hipótesis.

### 4. Objetivos

#### **a. Objetivo primario:**

-Correlacionar la presencia de ctDNA previo y tras la cirugía o SBRT de lesiones hepáticas o pulmonares con el periodo libre de enfermedad.

#### **b. Objetivos secundarios:**

-Caracterización de pacientes con mCCR enfermedad hepática o pulmonar limitada en nuestro centro tratados con cirugía o con SBRT.

-Caracterización de ctDNA de pacientes con mCCR enfermedad limitada al hígado o pulmón antes y después de cirugía o SBRT.

- Correlacionar los cambios de ctDNA tras la cirugía y SBRT con el periodo libre de recaída hepática o pulmonar.

- Comparar el intervalo libre de progresión entre cirugía y SBRT.

- Comparar la supervivencia global tras la cirugía vs SBRT.

## 5. Endpoints seleccionados:

### **-Endpoint primario:**

Supervivencia libre de progresión (PFS) a 9 meses desde la cirugía o SBRT.

### **-Endpoint secundarios:**

-Supervivencia libre de progresión hepática desde cirugía o SBRT hepática a 9 meses.

-Supervivencia libre de progresión pulmonar desde cirugía o SBRT pulmonar a 9 meses.

-Supervivencia global (OS) de enfermedad metastásica de CCR.

## 6. Métodos

Este es un estudio prospectivo, no intervencionista observacional para pacientes con mCRC con enfermedad limitada al hígado o pulmón que son elegibles para cirugía o para SBRT como tratamiento radical para sus metástasis. Los pacientes podrían ser incluidos independientemente del tratamiento previo si la resección hepática o SBRT se ha decidido en un comité de tumores multidisciplinar como tratamiento potencialmente radical de la enfermedad hepática o pulmonar. Se espera recoger un total de 15 pacientes. Antes de la inclusión, se debe practicar un análisis molecular del tumor primario o de una muestra de una metástasis, como ONCOMINE FOCUS basados en NGS Ion Torrent technology de nuestro departamento de anatomía patológica para poder detectar cualquier mutación que pueda ser seguida con ctDNA. Los pacientes sin alteraciones en el ctDNA son también elegibles.

Como procedimientos específicos de este estudio, se tiene que tomar una muestra de sangre para realizar determinación de ctDNA. Se debería de obtener en dos ocasiones. Una muestra deberá de recogerse en los 7 días anteriores al procedimiento: la quimioterapia debe haberse parado al menos 14 días antes de que se recoja la muestra para evitar falsos positivos. La segunda

muestra debe obtenerse a las 4 semanas de la cirugía o de la SBRT siempre antes de reiniciar tratamiento de quimioterapia tras dicho procedimiento.

El análisis de ctDNA se realizará utilizando la plataforma Lunar. Este método de secuenciación digital para ctDNA puede detectar alteraciones somáticas: estas alteraciones son mutaciones puntuales, fusiones y alteraciones de copias de números. La sensibilidad para detectar las alteraciones depende de la alteración, el gen y la fracción de alelo.

Los pacientes firmarán el consentimiento informado antes de la extracción de sangre y serán informados de los resultados de los análisis. Estos resultados serán anónimos y se guardarán confidencialmente; solo los investigadores implicados en este estudio tendrán acceso a los resultados. Los pacientes podrán acceder a los resultados siempre que ellos quieran. Se hará tanto un análisis molecular a cada paciente así como un análisis estadístico de toda la población.

Sobre los procedimientos adicionales de este estudio, se necesita extracción de sangre en los dos momentos explicados previamente. No será necesaria una biopsia reciente del tumor. En caso de que no haya muestra suficiente para realizar ONCOMINE Focus Assay en biopsia sólida, podría solicitarse una nueva biopsia del tumor o de la metástasis siempre que el paciente accediera y estuviera cuidadosamente informado sobre los riesgos y beneficios de este procedimiento.

## **7. Selección de muestra**

Los pacientes serán elegidos de forma prospectiva y consecutiva de los pacientes afectados con cáncer colorrectal metastásico con enfermedad hepática o pulmonar tributaria a tratamiento radical con cirugía o radiocirugía. Se esperan incluir un total de 15 pacientes durante 6 meses desde la apertura del estudio. Se realizará seguimiento de los pacientes dentro de este estudio hasta progresión, si bien se intentará mantener seguimiento hasta pérdida de seguimiento o fallecimiento para el objetivo secundario. El análisis preliminar del objetivo primario del estudio será alcanzado a los 9 meses de haber sido

incluido el último paciente, es decir, como máximo a los 15 meses del inicio del mismo.

## **8. Análisis estadístico**

Se recogerán las principales variables de tratamiento, clínicas y patológicas. Los datos son resumidos por frecuencia en el caso de las variables categóricas y por media y rango en el caso de variables continuas. Las curvas de supervivencia libre de progresión (objetivo primario del estudio) y de supervivencia libre de progresión hepática o pulmonar y global (objetivo secundario del estudio) serán calculadas mediante Kaplan.-Meier. La significación estadística de estas curvas se establecerá mediante log-rank. Se establecerá la correlación de la detección de ctDNA en sangre previo y tras el tratamiento con diversas variables clínicas que serán recogidas.

## **9. Experiencia previa de los investigadores**

Los investigadores del Centro Oncológico Clara Campal Sanchinarro tienen una amplia experiencia en el tratamiento del cáncer gastrointestinal, especialmente el cáncer colorrectal. Es más, este equipo ha participado en múltiples ensayos clínicos y publicaciones sobre cáncer colorrectal.

La biopsia líquida se ha introducido en nuestra práctica clínica actual desde 2017. Nuestro equipo ha estado trabajando en colaboración con otros centros oncológicos durante muchos años investigando sobre la biopsia líquida. Por ejemplo nuestra publicación en 2016 sobre la detección de K RAS, N RAS, BRAF y *PI3KCA* en plasma usando tecnología BEAMING en pacientes con cáncer colorrectal. Además, algunas investigaciones con biopsia líquida en pacientes con cáncer de páncreas están en proceso.

## **10. Aplicabilidad de los resultados:**

Los resultados pueden tener un impacto en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con mCRC limitada al hígado o pulmón que pueden ser resecados o tratados con SBRT. Este es un estudio prospectivo que puede validar el uso de

la biopsia líquida como marcador surrogado de supervivencia libre de progresión: el cambio de los niveles podría predecir mayor tiempo sin recaída de la enfermedad..

#### **11. Memoria económica:**

Se adjunta presupuesto aproximado de acuerdo a estimación por parte de la fundación HM Hospitales. Se estima que, para un total de 27 muestras, el coste estimado es de 80.000 Euros (precio por cada determinación 2.962,96 EUROS).