

DNA tumoral circulante mediante Guardant 360 como predictor precoz de respuesta radiológica al tratamiento oncológico en pacientes con tumores digestivos (BL-PREDICT).

Investigadores principales: Antonio Cubillo Gracián, Paloma Peinado

Subinvestigadores: Rafael Álvarez Gallego, Jesús Rodríguez Pascual, Lisardo Ugidos, César Gregorio Muñoz Sánchez Miguel, Marcial García Morillo.

Centro: Centro Integral Oncológico Clara Campal – HM CIOCC.

V 2.0 (27 de septiembre 2021)

1. Introducción

Los tumores del aparato digestivo presentan una alta incidencia y mortalidad, provocando más de 3.5 millones de muertes al año en todo el mundo. A pesar de las mejoras en los tratamientos, los mecanismos de resistencia intrínsecos y adquiridos conducen en última instancia a la progresión de la enfermedad y fallecimiento del paciente. En la actualidad, el *gold standard* para evaluar la eficacia del tratamiento son los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) basados en imágenes. Aunque el RECIST es fundamental para la evaluación estandarizada de la respuesta al tratamiento de los pacientes con cáncer, su aplicación tiene algunas limitaciones. Entre ellas se encuentran la falta de reproducibilidad, las dificultades para clasificar a los pacientes que presentan metástasis múltiples o "no medibles", y algunos estudios han observado una escasa correlación con criterios de valoración clínicos importantes, como la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). Además, los marcadores tumorales séricos aportan poco a la evaluación radiológica, presentando el CEA baja sensibilidad y especificidad.

Así pues, los nuevos enfoques que permiten la evaluación temprana de la eficacia de la quimioterapia podrían conducir a una adaptación temprana y, por lo tanto, a un tratamiento optimizado de los tumores digestivos.

La cuantificación del DNA tumoral circulante (ctDNA) ha surgido como una nueva herramienta que podría ser útil para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con cáncer. Estudios previos han demostrado que una reducción de al menos 10 veces en el nivel de ctDNA basal tras el primer ciclo de tratamiento se correlaciona con una mejor SLP y, al contrario, la elevación de ctDNA tras el primer ciclo es predictivo de progresión de la enfermedad y menor supervivencia.

La identificación precoz de los pacientes que no responden al tratamiento de primera línea podría suponer importantes beneficios, como el cambio a una terapia más eficaz antes del deterioro clínico, el ahorro de costes o la prevención de toxicidad innecesaria.

2. Referencias

- Eisenhauer, E. A. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 45, 228–247
- Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 2005; 23: 338–351
- Kim YW, Kim YH, Song Y, Kim HS, Sim HW, Poojan S, et al. Monitoring circulating tumor DNA by analyzing personalized cancer-specific rearrangements to detect recurrence in gastric cancer. *Exp Mol Med*. 2019 Aug;51(8): 1–10
- Kruger S, Heinemann V, Ross C, Diehl F, Nagel D, Ormanns S, et al. Repeated mutKRAS ctDNA measurements represent a novel and promising tool for early response prediction and therapy monitoring in advanced pancreatic cancer
- Lyskjær I, Kronborg CS, Rasmussen MH, Sørensen BS, Demuth C, Rosenkilde M, et al. Correlation between early dynamics in circulating tumour DNA and outcome from FOLFIRI treatment in metastatic colorectal cancer. *Sci Rep*. 2019 Aug;9(1):11542

- Pu WY, Zhang R, Xiao L, Wu YY, Gong W, Lv XD, et al. Prediction of cancer progression in a group of 73 gastric cancer patients by circulating cell-free DNA. BMC Cancer. 2016 Dec;16(1):943
- Sharma MR, Maitland ML, Ratain MJ. RECIST: no longer the sharpest tool in the oncology clinical trials toolbox. Cancer Res 2012; 72: 5145–5149
- Sorbye H, Dahl O. Carcinoembryonic antigen surge in metastatic colorectal cancer patients responding to oxaliplatin combination chemotherapy: implications for tumor marker monitoring and guidelines. J Clin Oncol 2003; 21: 4466–4467
- 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 Aug;26(8):1715–22
- Tjensvoll K, Lapin M, Buhl T, Oltedal S, Steen-Ottosen Berry K, Gilje B, et al. Clinical relevance of circulating KRAS mutated DNA in plasma from patients with advanced pancreatic cancer. Mol Oncol. 2016 Apr;10(4): 635–43

3. Hipótesis

La variación en los niveles de ctDNA tras el primer ciclo de tratamiento predice la SLP mejor que los criterios radiológicos RECIST o los marcadores tumorales séricos.

4. Objetivos

Objetivo primario

1. Correlación entre la disminución de ctDNA antes del segundo ciclo (rango 14-21 días) y la SLP.
2. Correlación entre la elevación de ctDNA antes del segundo ciclo (rango 14-21 días) y la SLP.

Objetivos secundarios

1. Correlación entre las variaciones de ctDNA y las variaciones de los marcadores tumorales CEA y CA19.9 antes del segundo ciclo (rango 14-21 días).
2. Correlación entre las variaciones de ctDNA antes del segundo ciclo (rango 14-21 días) y la SG.
3. Correlación entre las variaciones de ctDNA antes del segundo ciclo (rango 14-21 días) y la tasa de respuesta (TR).
4. Correlación entre los niveles basales de ctDNA y la SLP.
5. Correlación entre los niveles basales de ctDNA y la SG.

5. Métodos

Se trata de un estudio observacional prospectivo y no intervencionista para pacientes con cualquier tumor digestivo que vayan a iniciar tratamiento de primera línea. Se espera incluir un total de 10 pacientes en este estudio (proyecto piloto).

Los pacientes serán sometidos a una biopsia líquida para la detección de ctDNA en los 7 días previos al inicio de tratamiento y justo antes del 2º ciclo (14-28 días). También se determinarán marcadores tumorales en suero (CEA y CA19.9) en estos dos puntos temporales. Además, se realizará una reevaluación mediante TC o PET-TC según la práctica clínica habitual entre 8 y 10 semanas tras el inicio del tratamiento. Los datos relativos a la FPS, la SG y la RR se recogerán de las historias clínicas.

El análisis de ctADN se realizará mediante el kit de Guardant360.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años diagnosticados de un cualquier tumor de origen digestivo, de cualquier histología, en estadio metastásico o localmente avanzado irresecable.
- Pacientes que vayan a iniciar asistencialmente un nuevo esquema de tratamiento en primera o segunda línea de tratamiento antitumoral.

- Enfermedad medible por criterios RECIST.

Criterios de exclusión:

- Pacientes no candidatos a tratamientos de quimioterapia

6. Aspectos éticos:

Este estudio se llevará a cabo con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación, de acuerdo a la legislación vigente, y con respeto a los principios enunciados en la declaración del Helsinki y a las normas de buena práctica clínica y legislación aplicable. Los pacientes firmarán un consentimiento informado por escrito antes de la extracción de las muestras.

7. Experiencia previa de los investigadores

Los investigadores del Centro Oncológico Clara Campal Sanchinarro tienen una amplia experiencia en el tratamiento del cáncer gastrointestinal.

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 otros tumores digestivos están en proceso.

8. Aplicabilidad de los resultados:

Los resultados pueden tener un impacto en el tratamiento y seguimiento de los pacientes con tumores digestivos. Este es un estudio prospectivo que puede validar el uso de la

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