INVESTIGACIÓN PARA
OTRA OPORTUNIDAD

Proyecto CRIS de Cáncer de Colon

Programa CRIS de Excelencia 2019

Investigadora Principal: Dra. Clara Montagut.
Institución: Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona.

Introducción

En la actualidad, el cáncer colorrectal representa un importante problema de salud pública. Se trata del cáncer más frecuente en España, con más de 44.000 casos al año, y es el segundo que más muertes causa, solamente por detrás del de pulmón. De los pacientes diagnosticados de este tipo de cáncer, los que presentan metástasis son los que tienen un peor pronóstico.

Un importante grupo de pacientes con enfermedad metastásica presenta tumores que dependen de una proteína denominada Epidermal Growth Factor Receptor, o EGFR. Esta proteína, que se encuentra en la superficie de gran cantidad de células, permite a las células tumorales mantener su elevado ritmo de crecimiento y multiplicación. Por esta razón, uno de los tratamientos más eficaces para los tumores de colon metastásicos consiste en un tipo de fármacos que atacan EGFR, como el denominado cetuximab.

No obstante, no todos los pacientes responden a estos tratamientos, y los que sí lo hacen, tarde o temprano desarrollan resistencia. Por esta razón, este proyecto pone su foco en estos mecanismos de resistencia, para perfeccionar los tratamientos contra

Última actualización: Junio 2026

EGFR. Para ello se realizarán análisis de las células tumorales en diferentes etapas de los tumores de pacientes, se profundizará en el papel del sistema inmunitario en estos procesos, y se desarrollarán nuevas estrategias terapéuticas para combatir estas resistencias.

El Proyecto

El objetivo de este proyecto consiste en comprender mejor los mecanismos de resistencia a los tratamientos anti-EGFR de los tumores colorrectales metastásicos. Para conseguirlo, se abordarán los siguientes puntos:

1. Estudio del ADN tumoral circulante (ct-DNA) en pacientes tratados con cetuximab: Uno de los hallazgos más interesantes de la última década consiste en haber sido capaces de detectar restos de ADN de los tumores en la sangre de los pacientes (circulating tumor DNA o ctDNA).
   Este descubrimiento tiene inmensas aplicaciones en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes, ya que mediante muestras de sangre es posible hacerse una idea bastante exacta de lo que está ocurriendo en los tumores de los pacientes. Esta estrategia se denomina biopsia líquida y permite incluso estudiar, de manera general, las diferentes poblaciones de células tumorales que hay presentes en el tumor sin necesidad de hacer una biopsia.
   Es por esto por lo que la integración de los análisis de ese DNA circulante podría dar importantes pistas sobre si el paciente está desarrollando una resistencia a tratamientos anti-EGFR o si los tratamientos siguen siendo efectivos. Estos análisis podrían ser vitales para orientar las decisiones sobre si continuar con el tratamiento o buscar alternativas que puedan ser más eficaces contra la enfermedad de cada paciente.
   Para el desarrollo de este proyecto es imprescindible recopilar muestras de varios ensayos clínicos, en los que se trata a los pacientes con terapia anti-EGFR y realizar análisis periódicos de ct-DNA. Los ensayos y los tratamientos son los siguientes:
   - Ensayo CITRIC: Pacientes de cáncer de colon metastásico, que no responden a otros tratamientos, tratados de nuevo con cetuximab + irinotecan.
   - Ensayo PLATFORM-B: Pacientes de cáncer de colon metastásico tratados con cetuximab, a los que se les hace un análisis genético usando biopsias líquidas, para escoger mejor los siguientes tratamientos.
   - Ensayo CR_SEQUENCE: Pacientes de cáncer de colon metastásico tratados con dos regímenes diferentes de quimioterapia y terapias dirigidas

2. Análisis de las poblaciones de células NK en pacientes tratados con anti-EGFR. Las células Natural Killer (NK) son la primera línea de respuesta frente a los tumores, ya que son especialistas en detectar y eliminar cualquier célula con características anormales.
   Se ha determinado que la presencia de diferentes tipos y estados de células Natural Killer puede estar asociada con el pronóstico de los pacientes. Por

ejemplo, la presencia de NK en la zona del tumor suele estar asociada con un mejor pronóstico. Sin embargo, la detección de células NK envejecidas o inactivas en sangre, podría estar asociada con un peor pronóstico.
El segundo objetivo de este proyecto consiste en estudiar las poblaciones de células NK en sangre de pacientes de varios ensayos clínicos (como el CITRIC) y cohortes de pacientes, antes y después de ser tratados con terapias contra EGFR.

3. Nuevas estrategias para combatir las resistencias a tratamientos anti-EGFR. Para abordar el problema de las resistencias a tratamientos con cetuximab, en este proyecto se estudiarán preclínicamente (en laboratorio) tres estrategias que se están desarrollando en la actualidad.
   Una de ellas consiste en utilizar otros tratamientos contra EGFR, que atacan dicha proteína de una manera distinta al cetuximab. Otra de las estrategias consiste en utilizar 6 anticuerpos diferentes a la vez para atacar a EGFR, de manera que, aunque el tumor cambie ligeramente su EGFR, siempre haya un anticuerpo que pueda atacarlo.
   Finalmente, otra de las líneas se basa en retirar un tiempo el tratamiento contra EGFR, permitiendo que crezcan otras células además de las resistentes y, posiblemente, desplacen a las resistentes; pasado un tiempo se vuelve a utilizar tratamiento anti-EGFR, que en esta segunda vez debería ser más eficaz.

Globalmente se trata de un proyecto que aborda los tumores de colon metastásicos desde varios enfoques diferentes para lograr por fin tratarlos de manera eficaz, personalizada y con las herramientas más avanzadas.

Avances recientes

Durante el último año, el equipo de la Dra. Clara Montagut ha seguido avanzando en el uso de la biopsia líquida para conocer mejor la evolución del cáncer colorrectal y adaptar el tratamiento a las características de cada paciente. Esta técnica permite analizar en una muestra de sangre pequeños fragmentos de ADN liberados por el tumor y obtener información sobre su respuesta al tratamiento o la aparición de resistencias.

Uno de los mayores logros del proyecto es que esta estrategia ya está empezando a incorporarse a la práctica clínica. Las nuevas guías europeas de la Sociedad Europea de Oncología Médica, ESMO, en cuya elaboración ha sido clave la participación de la Dra. Montagut, reconocen el uso de la biopsia líquida para seleccionar a determinados pacientes que pueden volver a recibir tratamientos dirigidos contra EGFR después de haber desarrollado resistencia.

Este avance está estrechamente relacionado con el trabajo desarrollado durante años por el equipo en el ensayo CITRIC. En este estudio participaron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que habían respondido inicialmente a un tratamiento contra EGFR, pero cuyo tumor terminó haciéndose resistente. Tras recibir otros tratamientos durante un tiempo, se utilizó la biopsia líquida para comprobar si las alteraciones

responsables de la resistencia habían desaparecido y seleccionar a quienes podían volver a beneficiarse de cetuximab combinado con quimioterapia.

Cuando se retira el tratamiento, algunas de las poblaciones tumorales resistentes pueden disminuir y el cáncer puede recuperar parte de su sensibilidad. La biopsia líquida permite detectar ese momento y evitar administrar de nuevo el tratamiento a pacientes en quienes probablemente no funcionaría. La incorporación de esta estrategia a las recomendaciones europeas supone un paso importante desde la investigación hacia la clínica.

Predecir antes si un tratamiento está funcionando

El equipo también ha publicado los resultados del ensayo PLATFORM-B, un estudio realizado con 130 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que recibían su primer tratamiento. A todos ellos se les realizaron biopsias líquidas antes de comenzar la terapia y ocho semanas después.

Los investigadores comprobaron que los cambios en el ADN tumoral de la sangre permitían conocer la respuesta al tratamiento mucho antes que las pruebas de imagen. Los pacientes en los que el ADN tumoral desaparecía por completo a las ocho semanas presentaban una evolución claramente mejor. Por el contrario, cuando seguía siendo detectable o aumentaba, el pronóstico era menos favorable.

A partir de estos resultados, el equipo ha validado unos criterios denominados LB-RECIST, que permiten clasificar la respuesta al tratamiento según la evolución del ADN tumoral presente en la sangre. Se trata de un paso importante hacia una forma estandarizada de interpretar la biopsia líquida, similar a los criterios que ya se utilizan para evaluar el tamaño de los tumores mediante pruebas de imagen. En el futuro, esta herramienta podría ayudar a identificar antes a los pacientes cuyo tratamiento no está funcionando.

Personalizar los tratamientos

Otro de los estudios vinculados al proyecto es CR-SEQUENCE, un ensayo de fase III en el que han participado pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Su objetivo es averiguar cuál es el mejor orden para administrar dos estrategias diferentes: una basada en un tratamiento contra EGFR y otra dirigida contra los vasos sanguíneos que alimentan el tumor.

Los pacientes reciben ambas estrategias, pero en un orden distinto. Los resultados permitirán conocer si comenzar con uno u otro tratamiento consigue controlar la enfermedad durante más tiempo. Además, las muestras de sangre recogidas durante el estudio ayudarán a entender cómo evoluciona el tumor y qué mecanismos de resistencia aparecen con cada secuencia.

El equipo participa también en SAGITTARIUS, un ensayo internacional dirigido a pacientes operados de cáncer de colon con un riesgo elevado de recaída. Después de la intervención, se utiliza la biopsia líquida para buscar enfermedad mínima residual, es

decir, cantidades muy pequeñas de tumor que no pueden observarse mediante las pruebas habituales, pero que podrían provocar una recaída. Si no se detecta ADN tumoral, el estudio evalúa si algunos pacientes pueden evitar tratamientos adicionales a la cirugía, como quimioterapia, que podrían resultar innecesarios. Si la biopsia líquida es positiva, el tratamiento se adapta además a las alteraciones moleculares concretas de cada tumor.

El objetivo es superar el modelo actual, en el que muchos pacientes reciben quimioterapia por protocolo y sustituirlo por una estrategia más precisa: intensificar el tratamiento cuando existen señales reales de enfermedad residual y reducirlo cuando el riesgo parece bajo.

Nuevas terapias basadas en células NK

El proyecto ha permitido también profundizar en el papel de las células Natural Killer (NK), unas células del sistema inmunitario capaces de reconocer y destruir células anormales. Los estudios previos del equipo mostraron que determinadas señales presentes en el entorno tumoral pueden frenar su actividad.

A partir de estos resultados, los investigadores han desarrollado células NK modificadas para resistir mejor la acción de determinadas moléculas que debilitan la respuesta inmunitaria. Los primeros resultados mostraron que las células modificadas mantenían mejor su capacidad para reconocer y destruir células tumorales, incluso en un entorno que suprime la respuesta inmunitaria.

El equipo está dando ahora los pasos necesarios para trasladar esta estrategia a los pacientes. Ya está trabajando en la producción de las células en condiciones adecuadas para uso clínico y en el diseño de un primer ensayo dirigido a personas con cáncer colorrectal metastásico que han agotado los tratamientos habituales.

Este avance es posible gracias a la estrecha colaboración entre el Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas y el Banc de Sang i Teixits, dentro de un nuevo programa transversal de terapias avanzadas. Esta estructura facilita y acelera que los resultados obtenidos en el laboratorio puedan llegar a evaluarse en pacientes.

Aplicar la biopsia líquida a otros tumores digestivos

La experiencia adquirida en cáncer colorrectal está permitiendo extender estas herramientas a otros tumores. En un estudio reciente publicado en *Clinical Cancer Research*, el equipo analizó la utilidad de la biopsia líquida en los cánceres avanzados de las vías biliares, un grupo de tumores que se originan en estructuras relacionadas con el hígado y la vesícula biliar.

El trabajo incluyó información de más de 10.000 pacientes y una cohorte adicional de 126 pacientes tratados en nueve hospitales españoles. Los resultados muestran que el ADN tumoral circulante puede utilizarse como alternativa cuando la biopsia del tumor no está disponible o no contiene suficiente material, facilitando la identificación de alteraciones frente a las que ya existen tratamientos dirigidos.

Este estudio demuestra que la biopsia líquida no solo permite seguir la evolución del cáncer, sino también encontrar posibles opciones terapéuticas en tumores donde obtener una muestra convencional resulta especialmente complicado.

Una investigación que ya está cambiando la atención de los pacientes

En conjunto, los avances del proyecto muestran cómo una herramienta inicialmente utilizada en investigación está llegando progresivamente a la práctica clínica. La biopsia líquida ya permite seleccionar mejor a los pacientes que pueden volver a recibir tratamientos contra EGFR, anticipar la respuesta antes que las pruebas de imagen y detectar restos mínimos de la enfermedad después de una operación.

Al mismo tiempo, el equipo está desarrollando nuevas terapias celulares para los pacientes que dejan de responder a los tratamientos disponibles. La combinación de biopsia líquida, estudio del sistema inmunitario y ensayos clínicos ofrece así una estrategia completa para adaptar mejor las terapias, evitar tratamientos innecesarios y crear nuevas opciones frente a uno de los tumores más diagnosticados hoy en día.