



Becas de apoyo para la contratación de personal investigador

Introducción

La Sociedad Española de Oncología Médica ha financiado seis becas de apoyo para la contratación de personal investigador en los años 2005-2007, por un total de 216.000 €. La relación de los investigadores principales, los títulos de los proyectos y la financiación otorgada a cada uno de ellos se detallan en la tabla 1.

Por área de investigación, el cáncer de pulmón es el área más destacada con un total de dos proyectos financiados, seguido de un proyecto para cáncer de colon y mama, uno para cáncer de colon, uno para cáncer de vejiga y otro para tumores sólidos.

Por Comunidades Autónomas, dos proyectos fueron financiados en Madrid, uno en Cataluña, uno en Valencia, uno en Castilla León, y otro en Navarra.

Para la elaboración de este Boletín, se solicitó a los investigadores que enviaran una memoria de sus proyectos a la sede de SEOM. A continuación se describen de forma esquemática los objetivos, los resultados más destacados, las líneas de investigación satélites si las hubiera, las conclusiones, las comunicaciones a congresos y las publicaciones de los proyectos cuyos investigadores remitieron la información solicitada por SEOM entre junio y octubre del 2011.

Tabla 1. Becas de apoyo para la contratación de personal investigador

Año	Investigador	Hospital	Título del proyecto	Importe (€)
2005/2006	Dra. Rocío García Carbonero	Hospital Severo Ochoa. Madrid	Perfil de la expresión génica en el carcinoma no microcítico de pulmón: utilidad de las biopsias endoscópicas, correlación con la histología y predicción pronóstica en pacientes operables (Proyecto Coordinado dentro de la Red Temática Genómica del Cáncer que consta de 3 subproyectos: PI042641, PI041091, PI042535).	36.000
2005/2006	Dr. Alvaro Rodríguez Lescure	Hospital General Universitario de Elche. Alicante	Estudio del Valor Pronóstico de Factores Genéticos en el Carcinoma de Vejiga Infiltrante. Análisis de Polimorfismos Genéticos e Inestabilidad Somática de Microsatélites en Tetranucleótidos Repetidos.	36.000
2005/2006	Dr. Felipe Cardenal Alemany	ICO Hospitalet-Hospital Duran i Reynals. Barcelona	Evaluación de genes con metilación aberrante en la región promotora como biomarcadores de monitorización del cáncer de pulmón.	36.000
2006/2007	Dr. José Luís Pérez Gracia	Clínica Universitaria de Navarra	Ensayo clínico fase II con inmunoterapia mediante células dendríticas maduras cargadas con lisado tumoral autólogo aplicadas por vía intraganglionar en pacientes con tumores sólidos.	36.000
2006/2007	Dr. Eduardo Díaz-Rubio	Hospital Clínico Univ. San Carlos. Madrid	Estudio de Células Tumorales en sangre periférica en Cáncer de mama y colon. Estudio del Valor pronóstico y de su relación con el TNM y la enfermedad metastásica.	36.000
2006/2007	Dr. Carlos García Girón	Hospital General Yagüe. Burgos	Evolución de las moléculas inmunosupresoras HLA-G e IDO, e influencia del estado redox y estrés oxidativo en sangre periférica en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento citostático.	36.000

Estudio de Células Tumorales en sangre periférica en Cáncer de mama y colon. Estudio del Valor pronóstico y de su relación con el TNM y la enfermedad metastásica

IP: Prof. Eduardo Díaz-Rubio

Objetivos

El objetivo de este proyecto es la detección, cuantificación y estudio del papel pronóstico de las células tumorales (CTC) en sangre periférica de las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y con cáncer de colon.

Resultados más destacados

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo. Para ello se seleccionaron 90 pacientes con carcinoma de mama localmente avanzado, 100 pacientes diagnosticados de cáncer de colon en estadio II y III y 30 pacientes con carcinoma metastático de colon.

En cáncer de mama localmente avanzado:

- El 83.3% de las pacientes presentaron CTC 1CTC; de ellas solo 2 presentaron >2 CTCs en la segunda determinación. En este grupo de pacientes el 5% presentaron respuesta completa (RC), 87.5% respuesta parcial (RP), 5% enfermedad estable (ES) y 2.5% progresión de la enfermedad (PE). El 16.7% presentaron CTC 2 en la primera muestra. Todos ellos disminuyeron el número de CTCs en la siguiente determinación. De ellas, el 34% presentaron RC, el 50% RP, el 8% ES y el 8% PE. Este estudio revela que las CTCs pudiera ser inapropiado en estos casos y se deberían explorar nuevos métodos para predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante.
- Dado el bajo % de pacientes con CTC 2 ha sido imposible analizar la diferencia en la tasa de respuesta entre las dos secuencias de tratamiento (Adriamicina-docetaxel vs docetaxel-adriamicina).

En cáncer de colon:

- Se analizaron los resultados de los primeros 97 pacientes con CCR y se analizaron en relación con una cohorte de 30 voluntarios sanos. Los voluntarios sanos presentaron 0 ó 1 CTC, lo que coincide con lo publicado por otros autores y justifica un nivel de corte de > 2 CTCs para este objetivo del estudio. CTCs > 2 se obtuvieron en el 36.2% de los pacientes con cáncer de colon. Se observó una correlación estadísticamente significativa con el estadio, de forma que los pacientes con enfermedad metastásica presentaban con mayor frecuencia valores significativamente más altos de CTCs en sangre periférica (60.7% estadio IV; 24.1% estadio III, 20.7% estadio II, $p=0.005$). No se encontró correlación entre la positividad para CTCs y la localización del tumor primario, los niveles de CEA o LDH, ni el grado de diferenciación tumoral.
- Se precisa al menos un año más de seguimiento para obtener resultados maduros sobre la recaída. No obstante, con el seguimiento actual, el análisis muestra que no hay diferencias en la tasa de recidivas en el estadio II en función del recuento de CTCs, siendo del 8.3% para los pacientes con CTCs < 2 como > 2. En cambio, para los pacientes en estadio III se observa una tendencia a mayor recidivas en el subgrupo de CTCs > 2 que en aquellos con CTCs < 2 basales, aunque por el momento no se alcanzan valores estadísticamente significativos.

- No se encontró un mayor porcentaje de positividad para CTCs (>2) en el subgrupo de pacientes de mal pronóstico, en relación con los subgrupos de pronóstico bueno o intermedio, lo que sugiere que la presencia de CTCs no va explícitamente ligada a la carga tumoral ni al estado general del paciente.

Conclusiones

En cáncer de mama el estudio sugiere que la presencia de CTCs previamente a la terapia neoadyuvante podría ser un valor predictivo de respuesta a esta terapia.

En cáncer de colon se observó una correlación estadísticamente significativa con el estadio de la enfermedad, de forma que los pacientes con enfermedad metastásica presentaban con mayor frecuencia valores significativamente más altos de CTCs en sangre periférica.

Comunicaciones a congresos

- Treinta y dos comunicaciones a congresos nacionales e internacionales.

Publicaciones

- Sastre J, Maestro ML, Puente J, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, García-Saenz JA, Vidaurreta M, Martín M, Arroyo M, Sanz-Casla y Díaz-Rubio E. *Circulating tumor cells in colorectal cancer: correlation with clinical and pathological variables. Ann Oncol 2008; 19: 935-938.*
- Maestro ML, Sastre J, Rafael S, Veganzones S, Vidaurreta M, Martín M, Olivier C, de la Orden V, García-Saenz JA, Alfonso R, Arroyo M, Díaz-Rubio E. *Circulating tumor cells in solid tumor in metastatic and localized stages. Anticancer Research 2009; 29: 4839-4844.*
- García-Saenz JA, Martín M, Maestro M, Vidaurreta M, Veganzones S, Rafael S, Casado A, Bobokova J, Sastre J, de la Orden V, Arroyo M, Díaz-Rubio E. *Circulating tumour cells in locally advanced breast cancer. Clin Transl Oncol 2009; 11: 544-547.*
- Martín M, García-Saenz JA, Maestro de las Casas ML, Vidaurreta M, Puente J, Veganzones S, Rodríguez-Iajustiica L, de la Orden V, Oliva B, Torre JC, López-Tarruella S, Casado A, Sastre J, Díaz-Rubio E. *Circulating tumor cells in metastatic breast cancer: timing of blood extraction for analysis. Anticancer Res 2009; 10: 4185-4187.*
- Maestro ML, Sastre J, Sanz-Casla MT, Martín M, Vidaurreta M, Olivier C, de la Orden V, García-Saenz JA, Veganzones S, Alfonso R, Rafael S, Arroyo M, Díaz-Rubio E. *Circulating tumor cells in solid tumor in disseminated and localized stages. Anticancer Res 2009; (11): 29: 4839-4844.*
- Fokersma R, Olivier C, San José L, Veganzones S, Galante I, Vidaurreta M, de la orden V, Arroyo M, Díaz-Rubio E, Silmi A, Maestro MA. *Immunomagnetic quantification of circulating tumoral cells in patients with prostate cancer: clinical and pathological correlation. Arch Esp Urol 2010; 63(1): 23-31.*
- Kraan J, Selifer S, et al. *External assurance of circulating tumor cell enumeration using the CellSearch system: a feasibility study. Cytometric B Clin Cytom 2010; nov 10.*

Ensayo clínico fase II con inmunoterapia mediante células dendríticas maduras cargadas con lisado tumoral autólogo aplicadas por vía intraganglionar en pacientes con tumores sólidos

IP: Dr. José Luis Pérez Gracia

Objetivos

Valorar la eficacia y seguridad de un tratamiento con dos tandas de inmunizaciones con células dendríticas en combinación con GM-CSF, interferon pegilado y ciclofosfamida, para reducir el número de células T-reguladoras.

Resultados más destacados

Las células dendríticas fueron maduradas con tejido tumoral autólogo de cada paciente y se administraron de forma intraganglionar y subcutánea.

Se trataron 24 pacientes con tumores sólidos avanzados. Se monitorizó la respuesta inmunológica, la respuesta clínica y la variación en el número de células endoteliales y tumorales circulantes (CEC y CET), así como la migración in vivo de las células dendríticas marcadas con un radioisótopo. El pre-tratamiento con ciclofosfamida disminuyó el número de células T-reguladoras. El tratamiento indujo importantes elevaciones de IL-12 en los pacientes, así como aumento en la actividad de las células NK. Se observaron disminuciones en las cifras de CEC y CET. Se observaron 5 estabilizaciones de la enfermedad. Estos resultados confirman que el tratamiento es seguro. Las disminuciones de CEC y CET sugieren que puede existir actividad en pacientes con enfermedad mínima residual, por lo que estamos realizando en la actualidad un estudio aleatorio para confirmar esta hipótesis en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tras resección quirúrgica y tratamiento complementario estándar.

Publicaciones

- Alfaro C, Pérez-Gracia JL, Suárez N, Rodríguez J, Fernández de Sanmamed M, Sangro B, Martín Algarra S, Calvo A, Redrado M, Agliano A, González A, Rodríguez I, Bolaños E, Hervas-Stubbs S, Pérez-Calvo J, Benito A, Peñuelas I, Vigil C, Richter J, Martínez-Forero I, Ignacio Melero. Pilot clinical trial of type-1 dendritic cells loaded with autologous tumor lysates combined to GM-CSF, pegylated interferon and cyclophosphamide for metastatic cancer patients. Enviado a publicación.