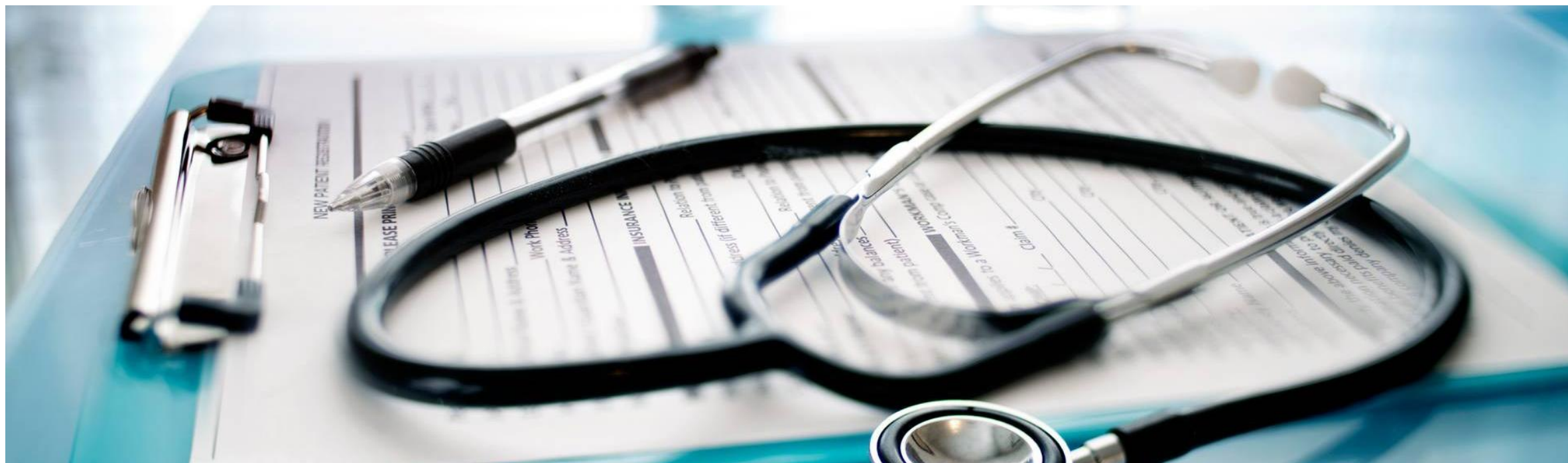


# TERTULIAS FACULTAD DE FARMACIA

18 DICIEMBRE 2025



Facultat de Farmàcia  
i Ciències de l'Alimentació





# NOTAS

## Conflictos de interés:

- Empleada de SYNLAB International
- Médico. Hija y amiga de fallecidos por cáncer y de pacientes que conviven con la enfermedad

Dado el carácter y la finalidad exclusivamente docente y eminentemente ilustrativa de las explicaciones en clase de esta presentación, el autor se acoge al artículo 32 de la Ley de Propiedad Intelectual vigente respecto del uso parcial de obras ajenas como las imágenes, gráficos u otros materiales contenidos en las diferentes diapositivas.

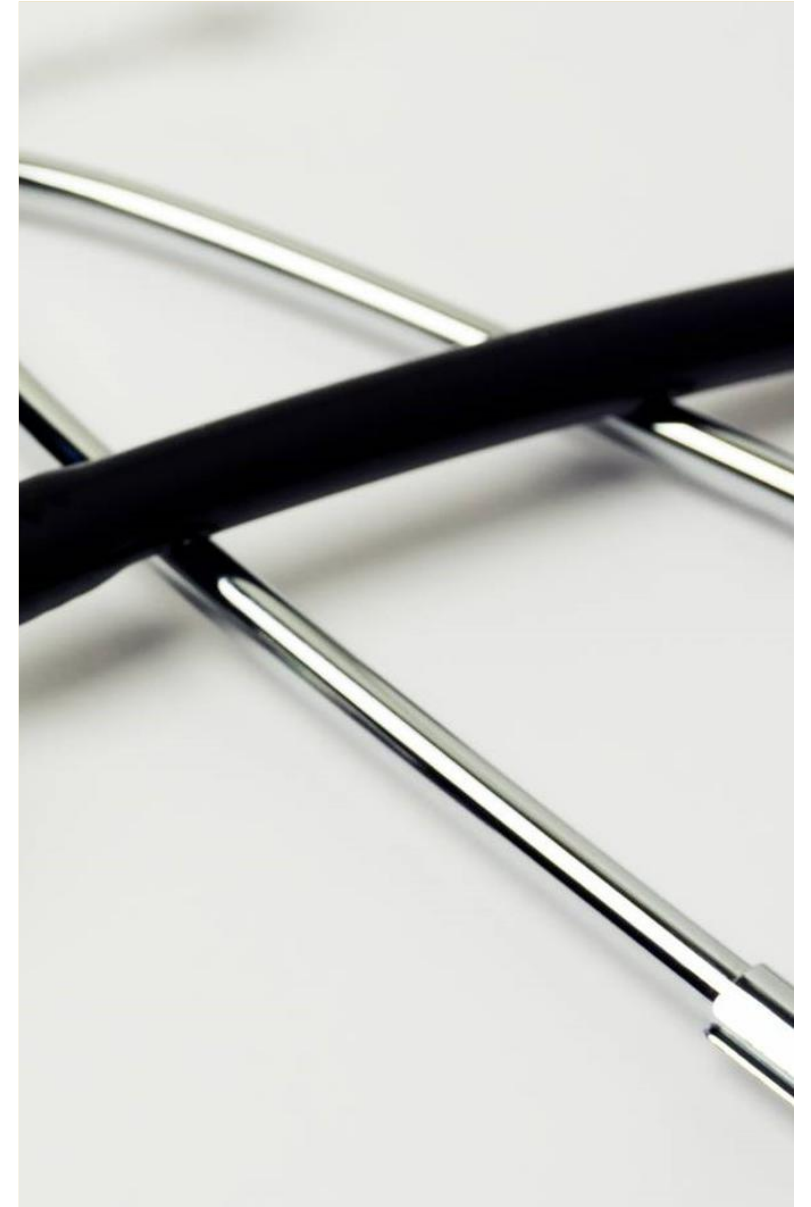


# BIOPSIA LÍQUIDA: UNA MIRADA A LAS APLICACIONES CLÍNICAS

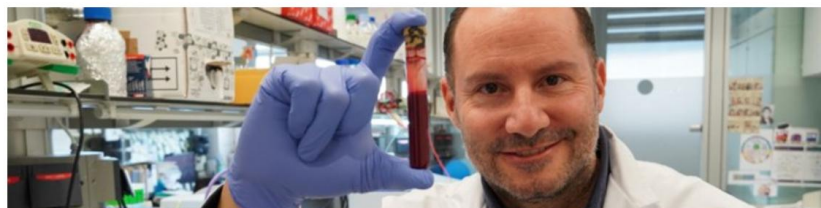
18 DICIEMBRE 2025

# AGENDA

1. BIOPSIA LÍQUIDA EN ONCOLOGÍA: EL POR QUÉ
2. UTILIDAD CLÍNICA ACTUAL DE LA BIOPSIA LÍQUIDA
3. POTENCIALES APLICACIONES CLÍNICAS FUTURAS
4. CONCLUSIONES



Desarrollan una nueva herramienta de biopsia líquida que aumenta un 30% la sensibilidad de detección de ADN tumoral en plasma



ABC Salud

La biopsia líquida identifica pacientes con cáncer que podrían beneficiarse

# La biopsia líquida identifica pacientes con cáncer que podrían beneficiarse de la inmunoterapia

INVESTIGACIÓN CÁNCER

## La 'revolución' de la biopsia líquida ayudará a detectar el cáncer en fases más precoces

• Málaga, 9 jul (EFE).- La biopsia líquida "va a revolucionar" cómo se aborda la enfermedad del cáncer porque ayudará a detectarlo en etapas "mucho más precoces" y a aplicar tratamientos más adecuados en función de los resultados, ha afirmado este martes el oncólogo Emilio Alba.

AGENCIAS

09/07/2024 12:35 | Actualizado a 09/07/2024 14:45

Málaga, 9 jul (EFE).- La biopsia líquida "va a revolucionar" cómo se aborda la enfermedad del cáncer porque ayudará a detectarlo en etapas "mucho más precoces" y a aplicar tratamientos más adecuados en función de los resultados, ha afirmado este martes el oncólogo Emilio Alba.



Publish where the

TELVA | Belleza | Día mundial contra el cáncer de mama: los últimos

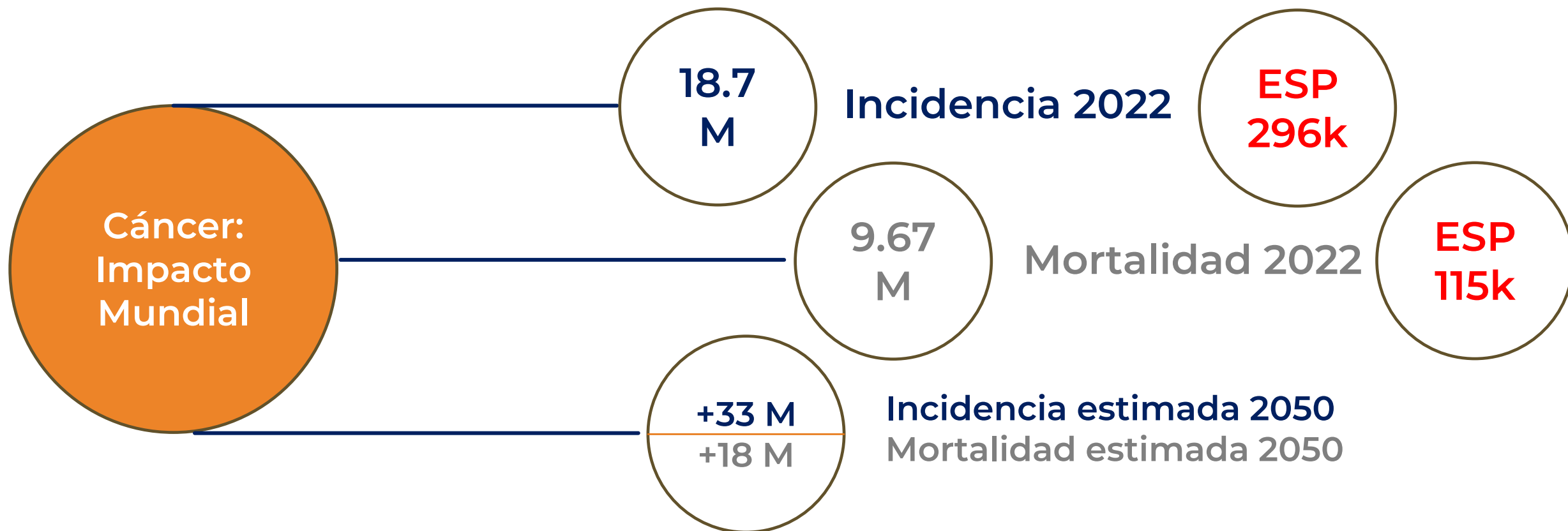
Detección de las alteraciones genéticas del tumor con un simple análisis de sangre, mamografías 3D, medicamentos inhibidores del ciclo celular, inmunoterapia... Estos son algunos de los últimos avances para tratar el tumor que afecta en España a una de cada ocho mujeres y que tiene una tasa de supervivencia que ya alcanza el 80 por ciento. Los expertos tienen la palabra y nos lo explican en este reportaje.



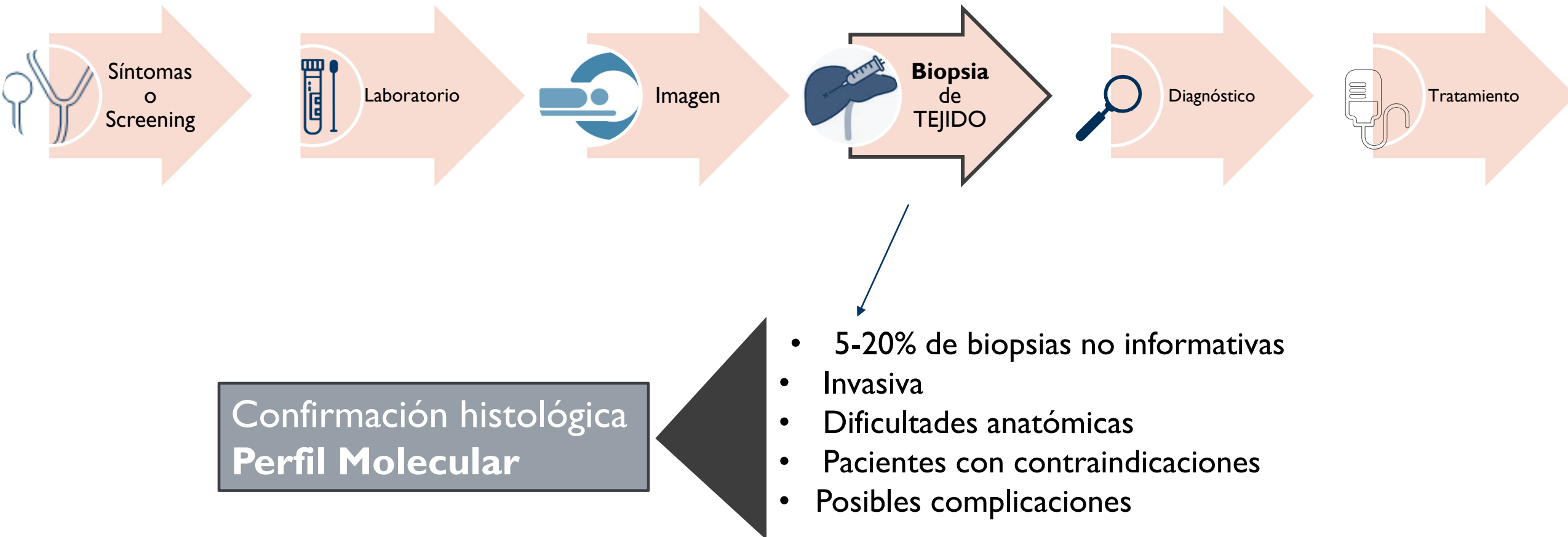


## I. BIOPSIA CLÍNICA EN ONCOLOGÍA: EL POR QUÉ

# EL CÁNCER EN CIFRAS



# EL PROCESO DIAGNÓSTICO HABITUAL DEL CÁNCER INCLUYE TEJIDO





# EL TRATAMIENTO HA EVOLUCIONADO HACIA DIANAS TERAPÉUTICAS

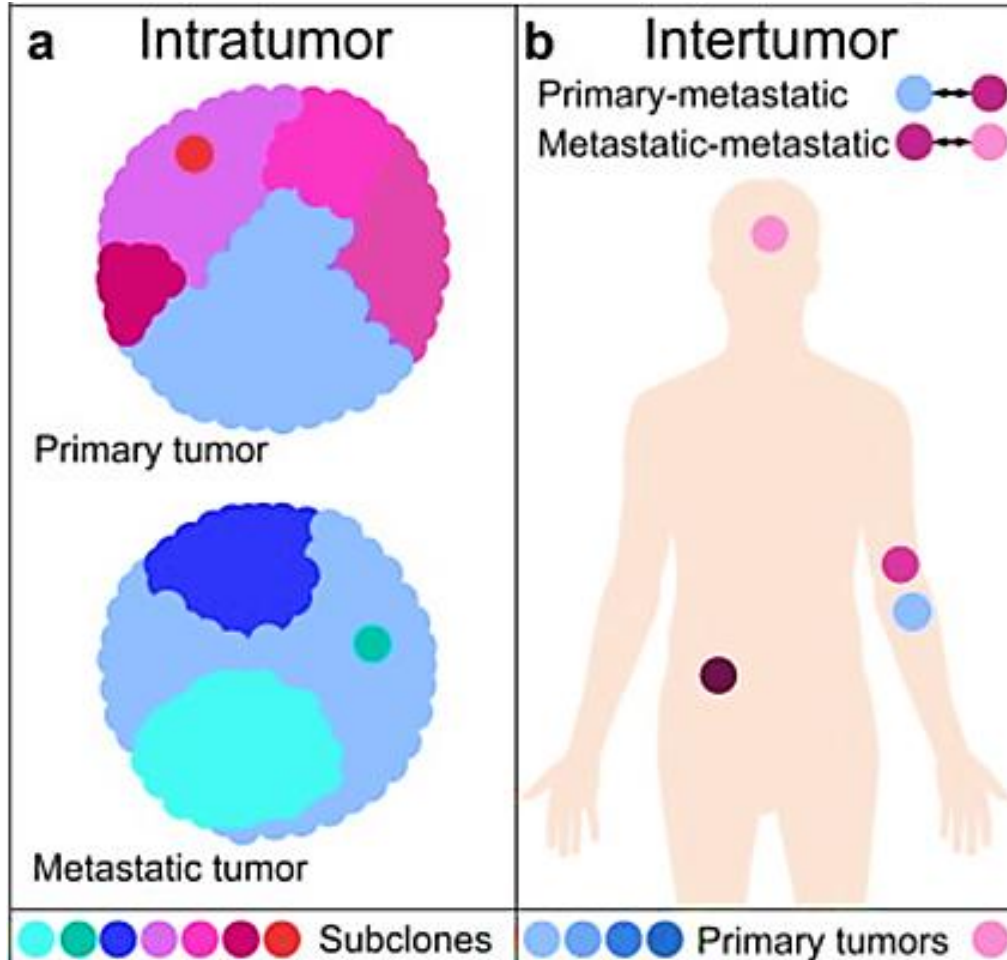
**Fig. 1: Timeline for the approval of selected molecular targeted therapeutic agents.**



The first FDA-approved targeted therapeutic agent for each cellular target (denoted in blankets) is indicated in the timeline.

**POR ELLO DEBEMOS ANALIZAR BIOMARCADORES**

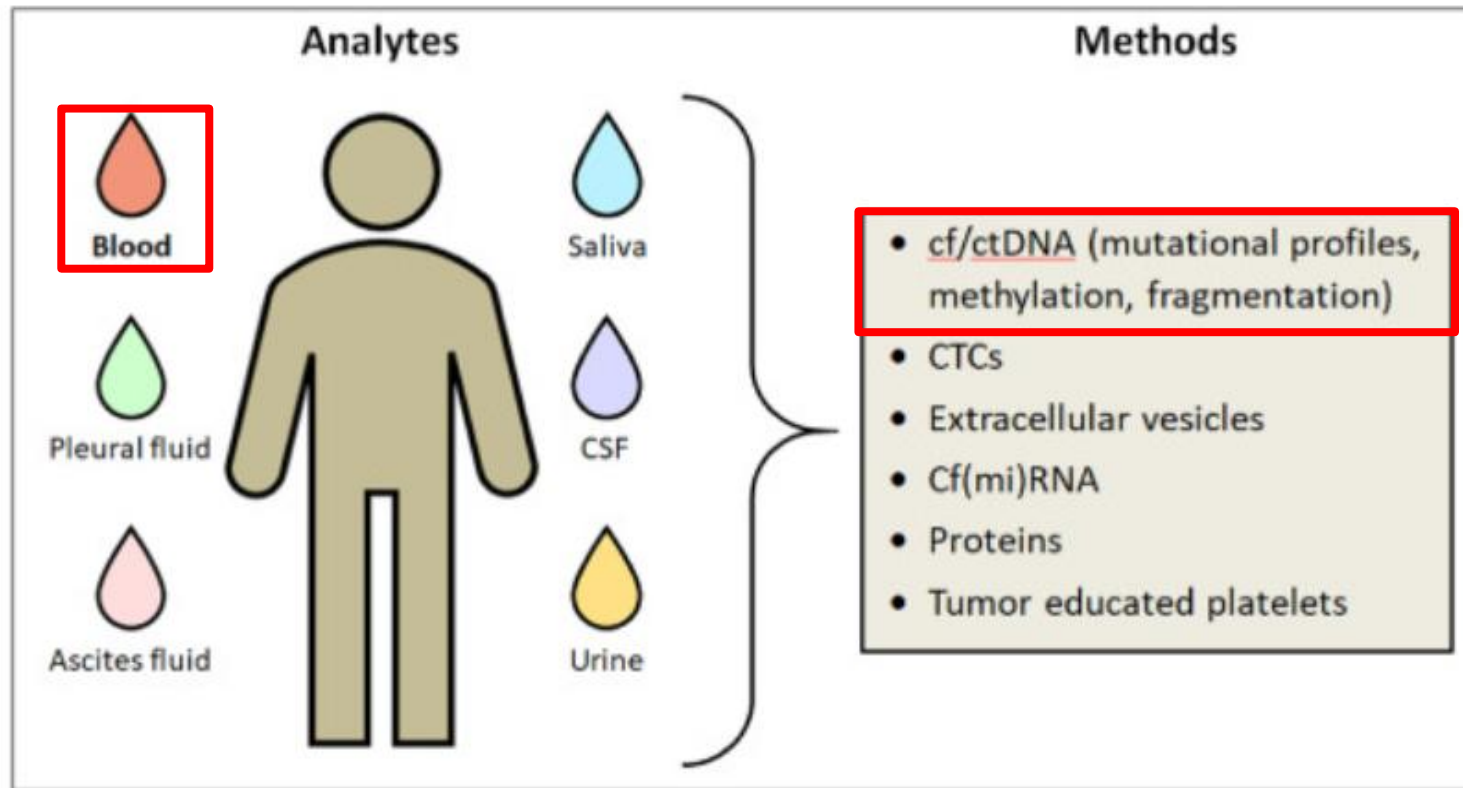
# LOS TUMORES SON HETEROGÉNEOS



- Heterogeneidad intratumoral
- Heterogeneidad evolutiva
- Heterogeneidad intertumoral
- Heterogeneidad entre pacientes

**Clínicamente necesitamos alternativas y/o Complementos al tejido**

# ¿QUÉ ES LA BIOPSIA LÍQUIDA?



Test realizado a partir de **sangre, orina u otro fluido** para investigar si contiene células tumorales o fragmentos de las mismas, como ADN o ARN tumorales.

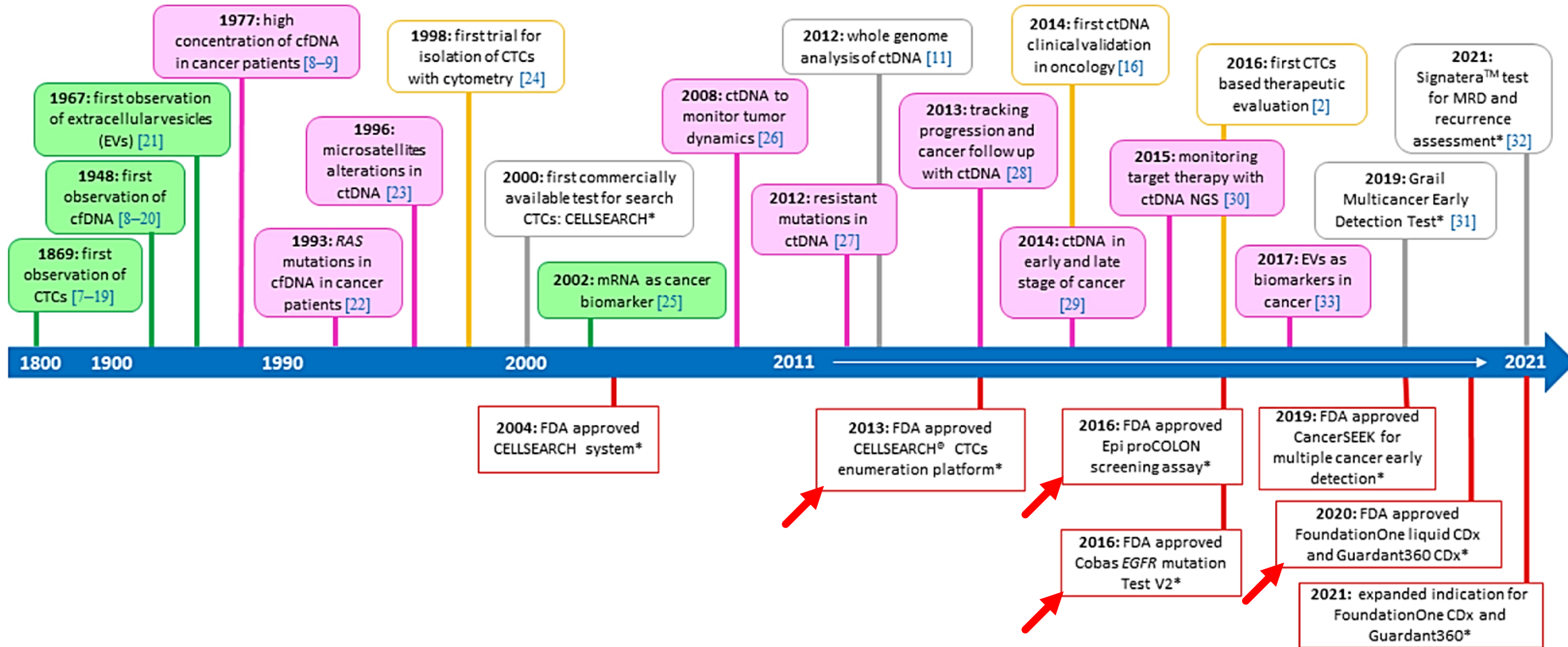
**Sangre y ctDNA cuentan con la máxima validación.**

# POTENCIALES (!) VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA BIOPSIA LÍQUIDA

VENTAJAS	DESVENTAJAS
✓ Mínimamente o no invasivo	✗ La baja liberación (shedding) de material tumoral dificulta la detección
✓ Fácil organización	✗ Según la localización de la lesión el shedding es más bajo (ej: peritoneo, ganglios linfáticos)
✓ Cubre heterogeneidad tumoral	✗ En diferentes situaciones clínicas falta demostrar la utilidad clínica
✓ Puede repetirse en múltiples ocasiones, da información actual sobre la biología tumoral	✗ CHIP (o hematopoyesis clonal de potencial indeterminado)
✓ Procedimiento más económico	✗ Tecnología más cara (depende)
✓ Resultado más rápido	✗ Un resultado negativo no excluye la presencia de mutaciones

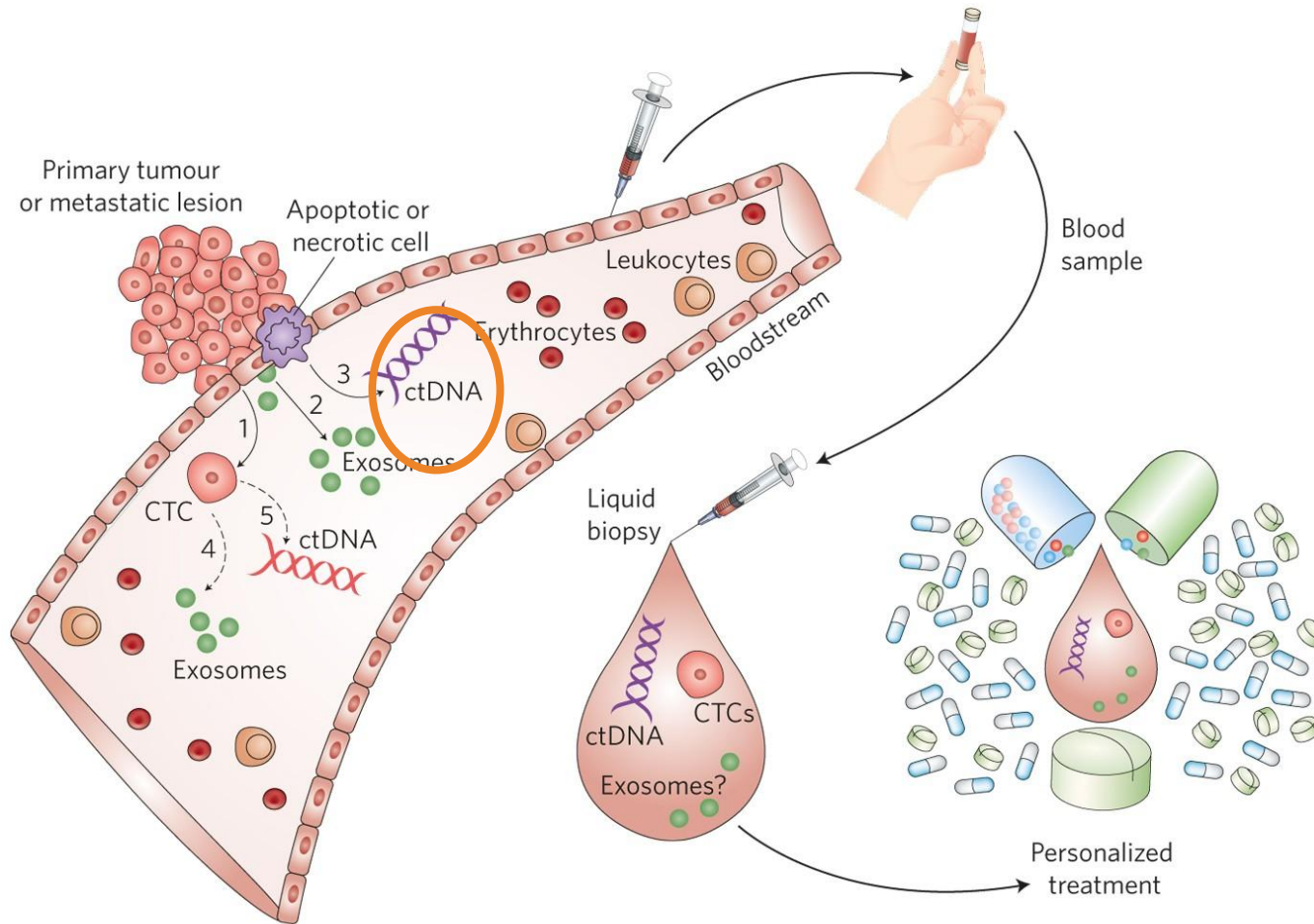
“FALSOS” NEGATIVOS

# EVOLUCIÓN DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN LA ERA DE MEDICINA DE PRECISIÓN





# CTDNA= MATERIAL GENÉTICO DEL TUMOR CIRCULANTE EN SANGRE



HAY MUCHOS ELEMENTOS EN SANGRE PERIFÉRICA, EL **ctDNA** ES UNA AGUJA EN EL PAJAR



# REQUERIMIENTOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN EN PRÁCTICA CLÍNICA



## 2. UTILIDAD CLÍNICA ACTUAL DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN ONCOLOGÍA



# POTENCIALES APLICACIONES DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN ONCOLOGÍA

## SCREENING

- Detección temprana en pacientes asintomáticos

## AL DIAGNÓSTICO

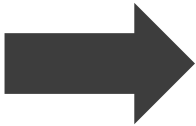
- Cuando el tejido no está disponible o como complemento

## ENFERMEDAD AVANZADA

- Identificación de alteraciones accionables (dianas tx)
- Factor pronóstico
- Monitorización de respuesta al tratamiento
- Heterogeneidad tumoral
- Identificar mecanismos de resistencia

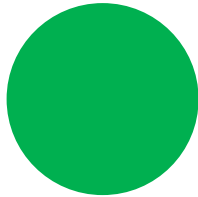
## ESTADIOS INICIALES

- Factor pronóstico
- Decidir tto adyuvante (MRD)
- Identificación de respuesta a neoady.
- Monitorización de recidiva



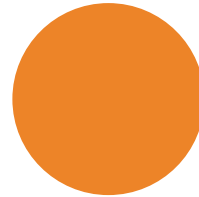
# BIOPSIA LÍQUIDA EN ONCOLOGÍA – SITUACIÓN CLÍNICA

## ENFERMEDAD AVANZADA



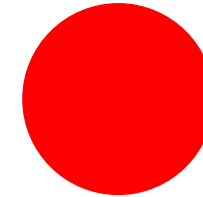
- ✓ en guías clínicas
- ✓ pan tumor
- ✓ reembolsado en USA
- ✓ reembolso inicial en EU

## ESTADIOS INICIALES (CURABLE)



- ✓ no guías clínicas
- ✓ múltiples ensayos clínicos activos
- ✓ CRC máxima información
- ✓ valor pronóstico confirmado
- ✓ ¿predictivo?

## SCREENING (POBLACIÓN SANA)



- ✓ no guías clínicas
- ✓ multiples ensayos clínicos activos
- ✓ CRC máxima información
- ✓ dudas clínicas importantes

# SE HA DEMOSTRADO LA UTILIDAD CLÍNICA DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN ENFERMEDAD AVANZADA



10 años



1000s de ensayos clínicos

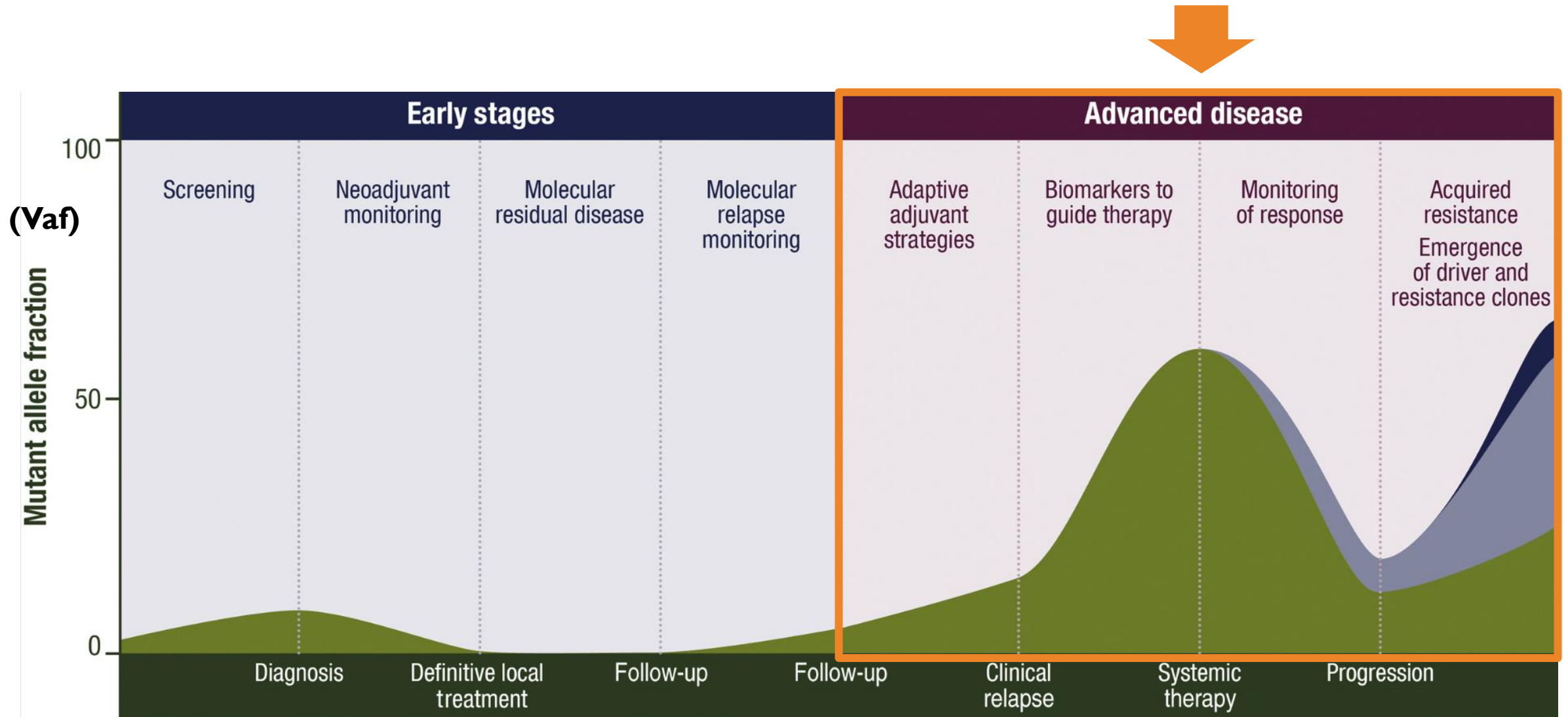


100.000s de pacientes



1.000.000s de inversión

# INDICACIONES CLÍNICAS EN LA ACTUALIDAD – RECOMENDACIONES ESMO





# ENFERMEDAD AVANZADA: INFORMACIÓN PREDICTIVA Y PRONÓSTICA

## GENÓMICAS

- Mutaciones (SNVs)
- Inserciones/Deleciones
- Amplificaciones (CNVs)
- Translocaciones/Fusiones
- Cariotipo, pérdidas alélicas, LOH

## TRANSCRIPTÓMICAS

- Infra o sobre expresión de algunos genes

## EPIGENÓMICAS

- Diferentes patrones de metilación de ADN
- Y de RNA no codificante

## VAF o MAF:

- Fracción del ADN circulante tumoral que contiene una determinada mutación (% respecto al total de ctDNA)

## ctDNA Tumor Fraction

- Es la cantidad de ctDNA circulante en sangre respecto al total de cfDNA en la muestra

## STATUS MSI High (dMMR)

- Marcador de respuesta a la inmunoterapia

## TMB (Tumor Mutational Burden)

- Carga total de mutaciones genéticas. Un tumor con alta carga mutacional tiene un gran número de cambios en su ADN, y genera más proteínas anormales (neoantígenos). Marcador de respuesta a la inmunoterapia

# UTILIDAD CLÍNICA BASADA EN EVIDENCIA



Tests de ctDNA validados y sensibles pueden utilizarse para el

- **Genotipado de cánceres avanzados**
- **Seleccionar pacientes para terapias dirigidas**
- **Cuando se necesitan los resultados con urgencia y/o**
- **Cuando el tejido no está disponible (o es insuficiente)**

Las mutaciones en **ESRI** (cáncer de mama) deben analizarse **preferentemente** en ctDNA.

Tests de ctDNA validados y sensibles pueden utilizarse para el

- **Genotipado de CPNM\***, gastro-esofágico, vía biliar
- **Realizar NGS de tejido y ctDNA (complementario) en CPNM**
- **Seleccionar pacientes para terapias dirigidas**
- **Cuando se necesitan los resultados con urgencia y/o**
- **Cuando el tejido no está disponible (o es insuficiente)**

# BIOMARCADORES RECOMENDADOS EN LOS PRINCIPALES TUMORES SÓLIDOS – ESTADIOS AVANZADOS

TIPO DE TUMOR	BIOMARCADORES RECOMENDADOS
Cáncer de Pulmón No Microcítico (CPNM)	EGFR, KRAS (G12C), HER2, <b>ALK, ROSI, RET</b> , MET, BRAF (V600E), <b>NRG1</b>
Cáncer de Mama	HER2, PIK3CA, ESR1, BRCA 1 y 2, PTEN, AKT1, PALB2
Cáncer Colorectal	KRAS, NRAS, HRAS, BRAF (V600E), HER2, POLE
Cáncer de Próstata	BRCA 1 y 2, PTEN, ATM, PALB2
Cáncer de Páncreas	BRCA 1 y 2, KRAS (G12C), PALB2, <b>NRG1</b>
AGNÓSTICAS DE TUMOR	<b>NTRK 1/2/3</b> , MSI-H, <b>RET</b> , BRAF (V600E), FGFR 1/2/3 ( <b>y fusiones</b> ), TMB-h

Se recomienda su análisis si se dispone de los fármacos diana

## Fusiones

---

[nature](#) > [comment](#) > article

**COMMENT** | 31 January 2024

# Forget lung, breast or prostate cancer: why tumour naming needs to change

**The conventional way of classifying metastatic cancers according to their organ of origin is denying people access to drugs that could help them.**

By [Fabrice André](#) , [Elie Rassy](#), [Aurélien Marabelle](#), [Stefan Michiels](#) & [Benjamin Besse](#)

## Las guías clínicas recomiendan NGS

**Capacidad de Detección**  
(ADN mutado/ ADN total)

**100%**

10%

**2-5%**

1%

1-0.1%  
0.5-0.1%

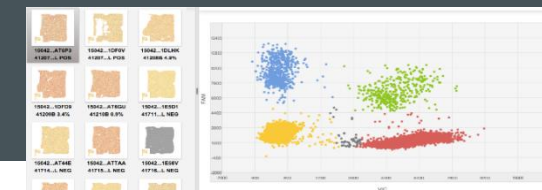
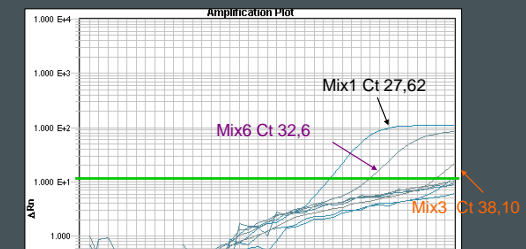
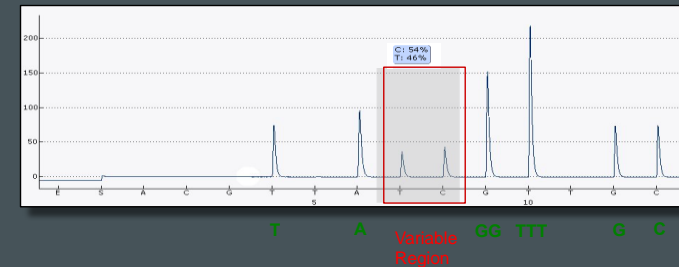
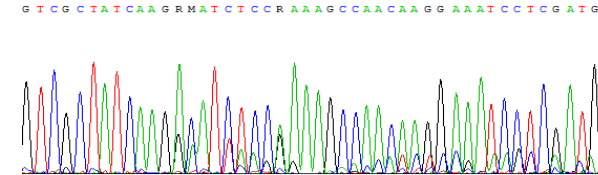
0.01%

## Sanger Sequencing

## NGS

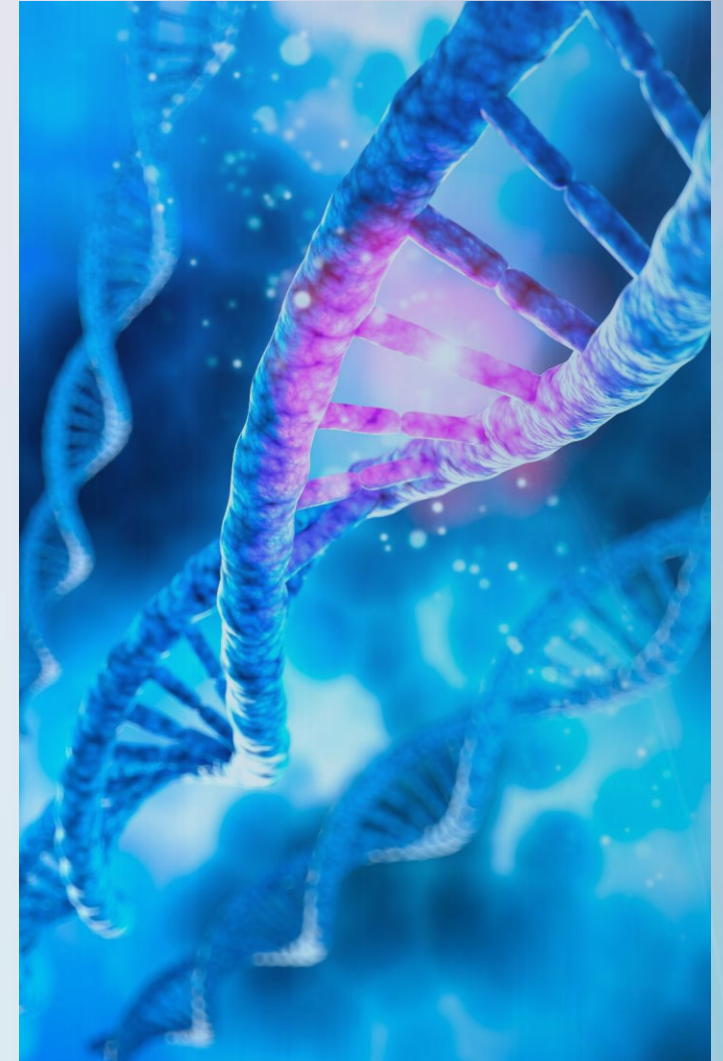
## Real-Time PCR UMI- NGS

## BEAMing/PCR digital



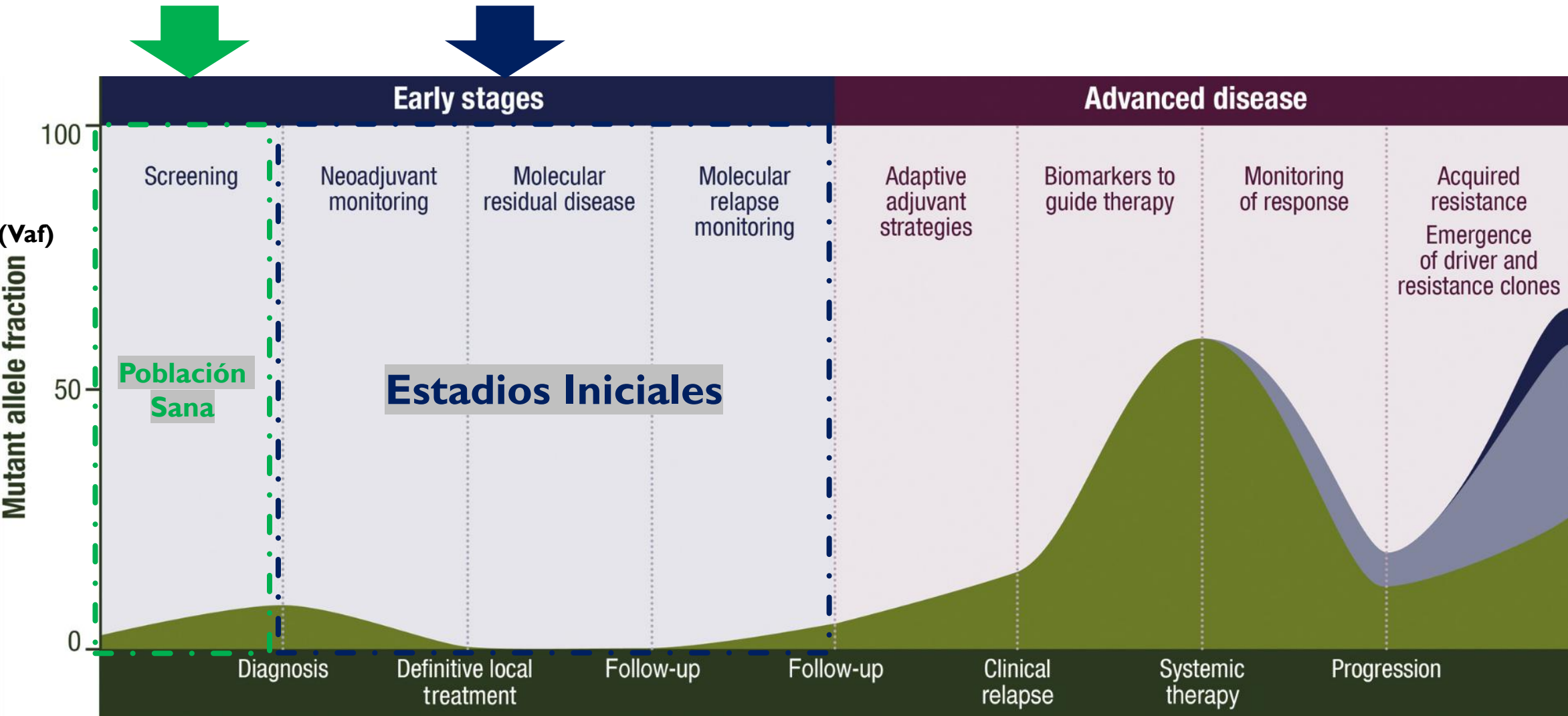
### 3. POTENCIALES APLICACIONES CLÍNICAS FUTURAS

- ENFERMEDAD MÍNIMA (MOLECULAR) RESIDUAL
- SCREENING



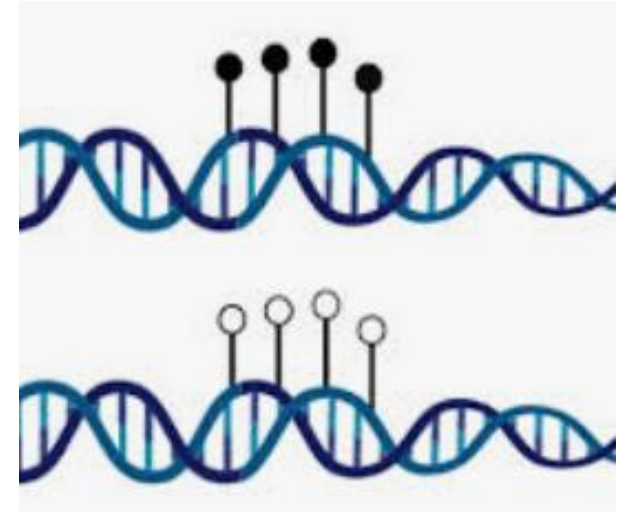
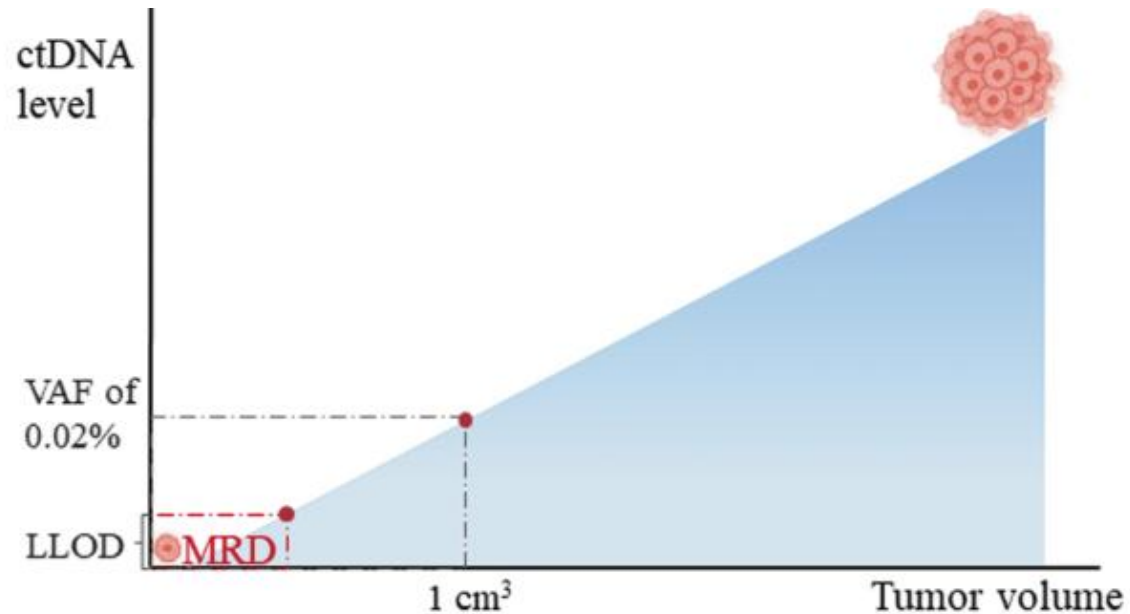


# RECOMENDACIONES ESMO



# RETOS TÉCNICOS EN ESTADIOS INICIALES (Y SCREENING)

- La cantidad de material tumoral circulante es mucho menor
- Identificar solamente ctDNA no es suficientemente sensible
- Hay que añadir otras señales: **epigenética**, principalmente **metilación**



## ESTADIOS INICIALES DEL CÁNCER – INTENCIÓN CURATIVA

- 1 Monitorizar la respuesta al tratamiento neoadyuvante
- 2 Detectar enfermedad mínima (molecular/medible) residual
- 3 Detección molecular (precoz) de una recidiva

Falta demostrar la utilidad clínica

## I

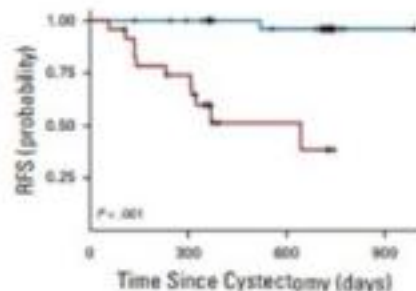
## RESPUESTA A LA NEOADYUVANCIA

## Baseline

ctDNA detected in 41%

ctDNA +: 42% (10/24) recurred  
ctDNA -: 3% (1/35) recurred

*Baseline ctDNA+ pts have  
inferior RFS*

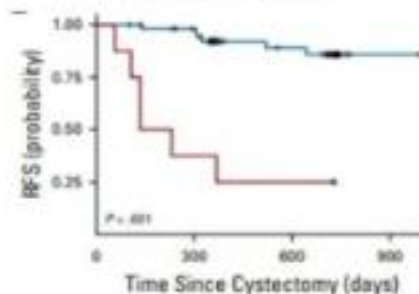


## Post NAC

ctDNA detected in 13%

ctDNA +: 75% (6/8) recurred  
ctDNA -: 11% (6/55) recurred

*post NAC ctDNA+ pts have  
inferior RFS*

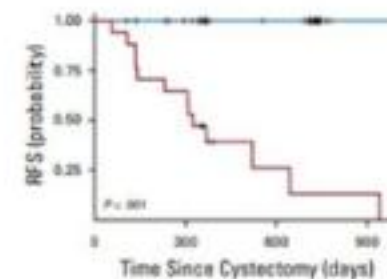


## Surveillance

ctDNA detected in 27%

ctDNA +: 76% (13/17) recurred  
ctDNA -: 0% (0/47) recurred

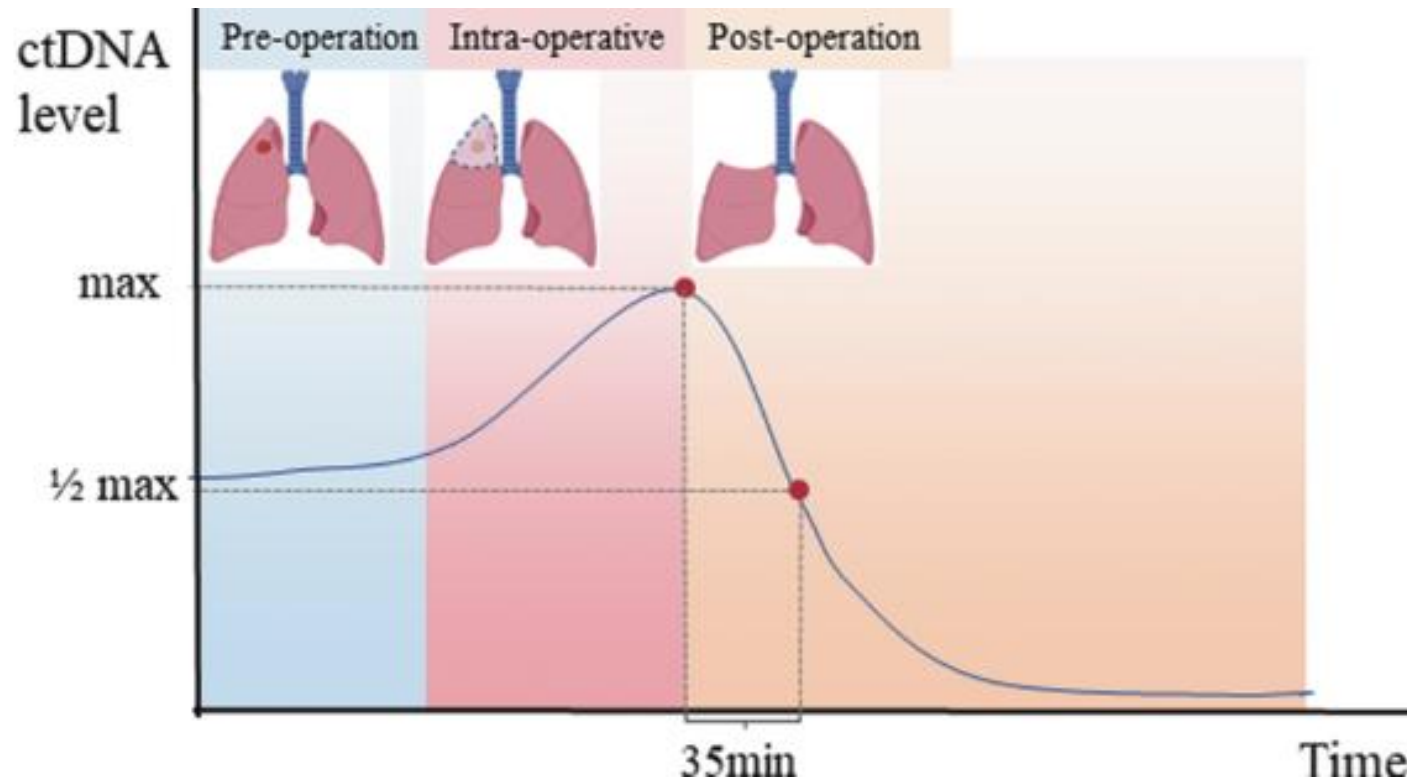
*ctDNA+ post cystectomy was  
the strongest predictor of RFS*



## 2 ENFERMEDAD MÍNIMA (MOLECULAR) RESIDUAL

### DEFINICIÓN:

Enfermedad residual que **no** se detecta con las herramientas diagnósticas habituales tras tratamiento con intención curativa



# TIPOS DE TECNOLOGÍAS PARA DETECTAR MRD

## Dependientes del tumor primario

- Identifican mutaciones específicas del tumor
- Ofrecen mayor precisión
- TAT más larga (+ 3 o 4 semanas)



## Independientes de tumor

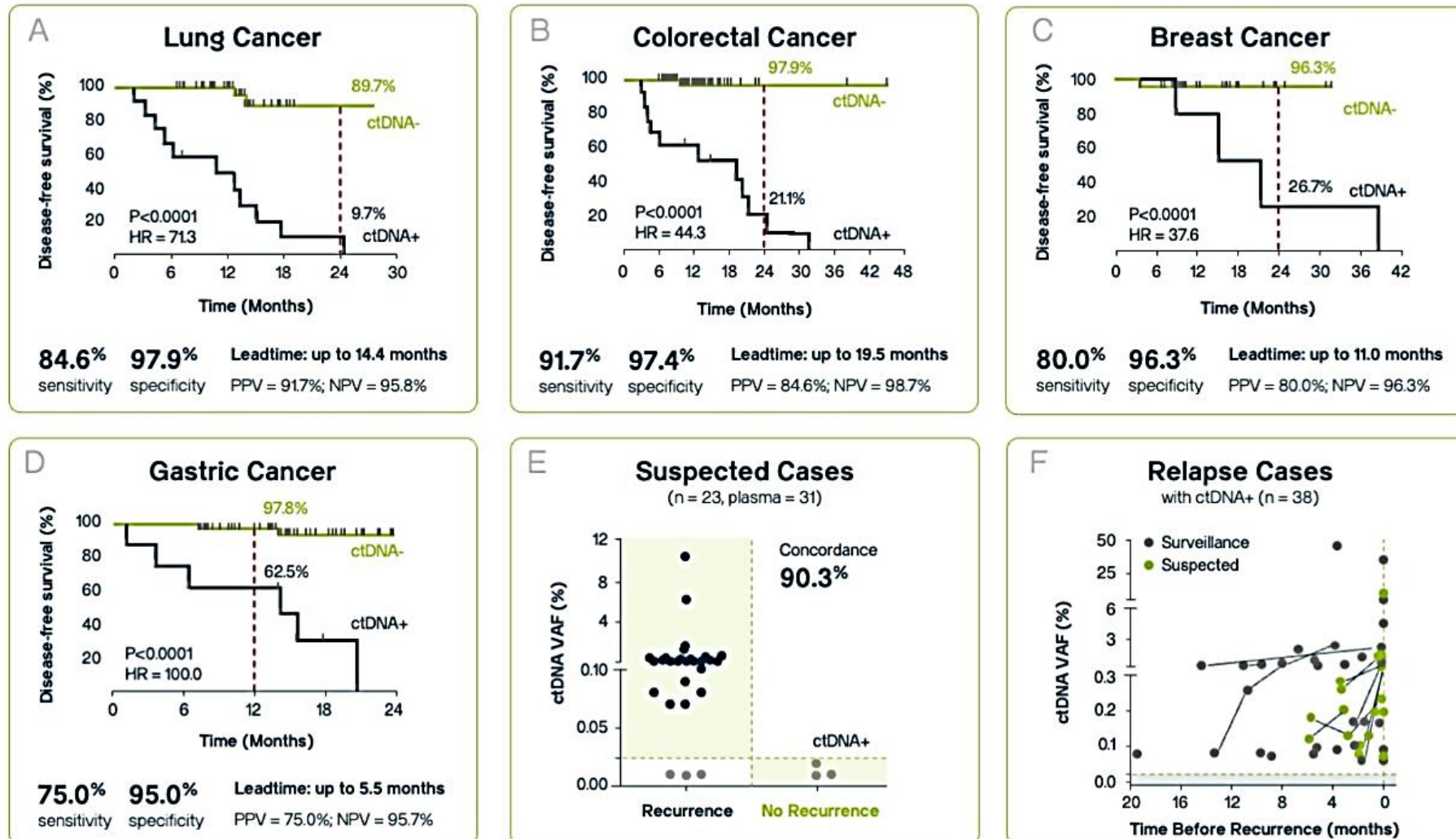
- Cubren alteraciones pre-establecidas.
- Tienen mayor aplicabilidad
- Ofrecen resultados más rápidos
- Potencialmente menos sensibles



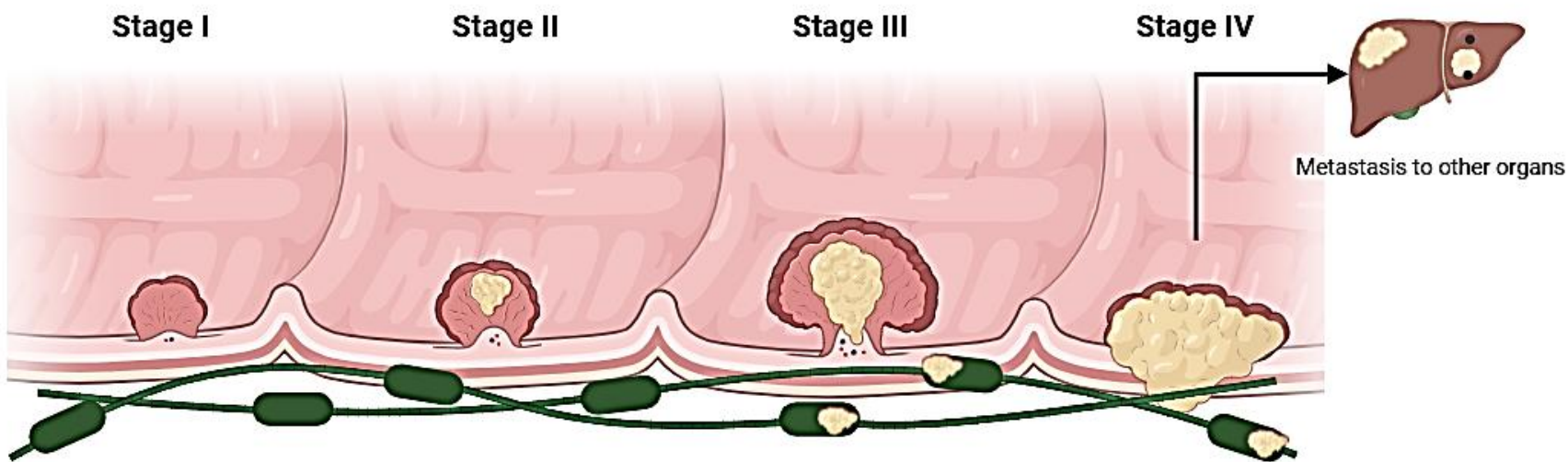
**Los ensayos clínicos activos exploran ambas estrategias**



# LA DETECCIÓN DE MRD: VALOR PRONÓSTICO EN ESTADIOS INICIALES



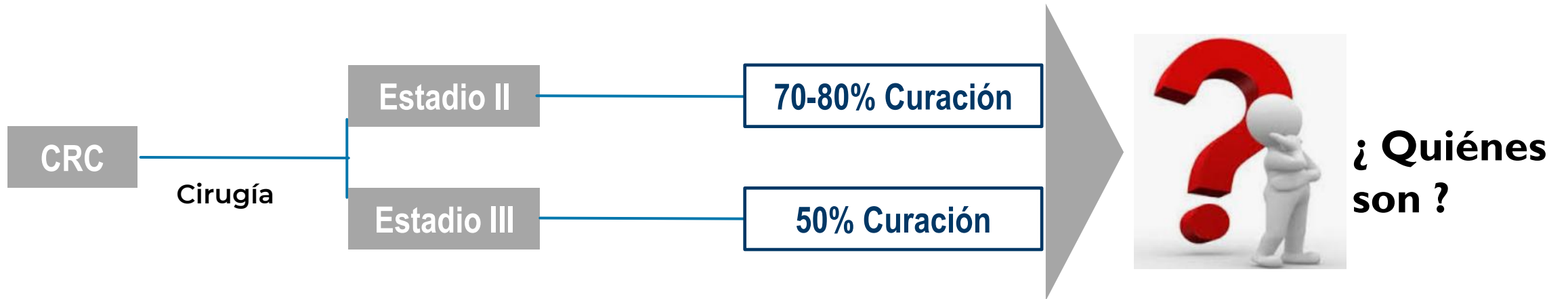
# CÁNCER CRC: TRATAMIENTO SEGÚN TNM



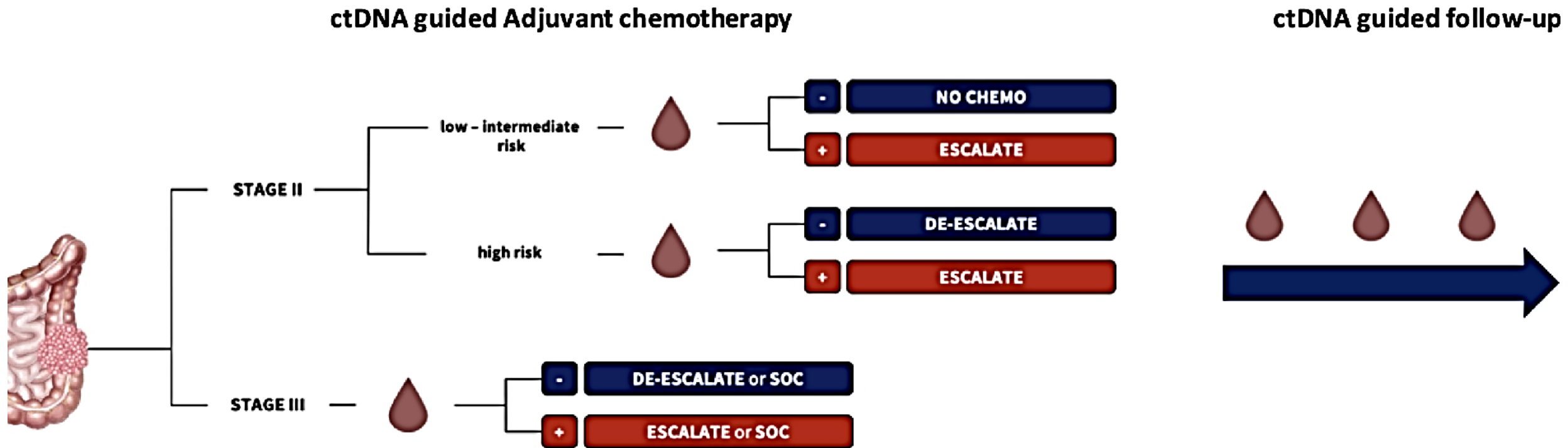
	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Tratamiento	Resección Tumoral	Resección Tumoral	Resección Tumoral	--
	--	+/- Quimioterapia adjuvante	+ Quimioterapia adjuvante	QUIMIOTERAPIA TTO DIANA INMUNOTERAPIA

# ENFERMEDAD MÍNIMA (MOLECULAR) RESIDUAL

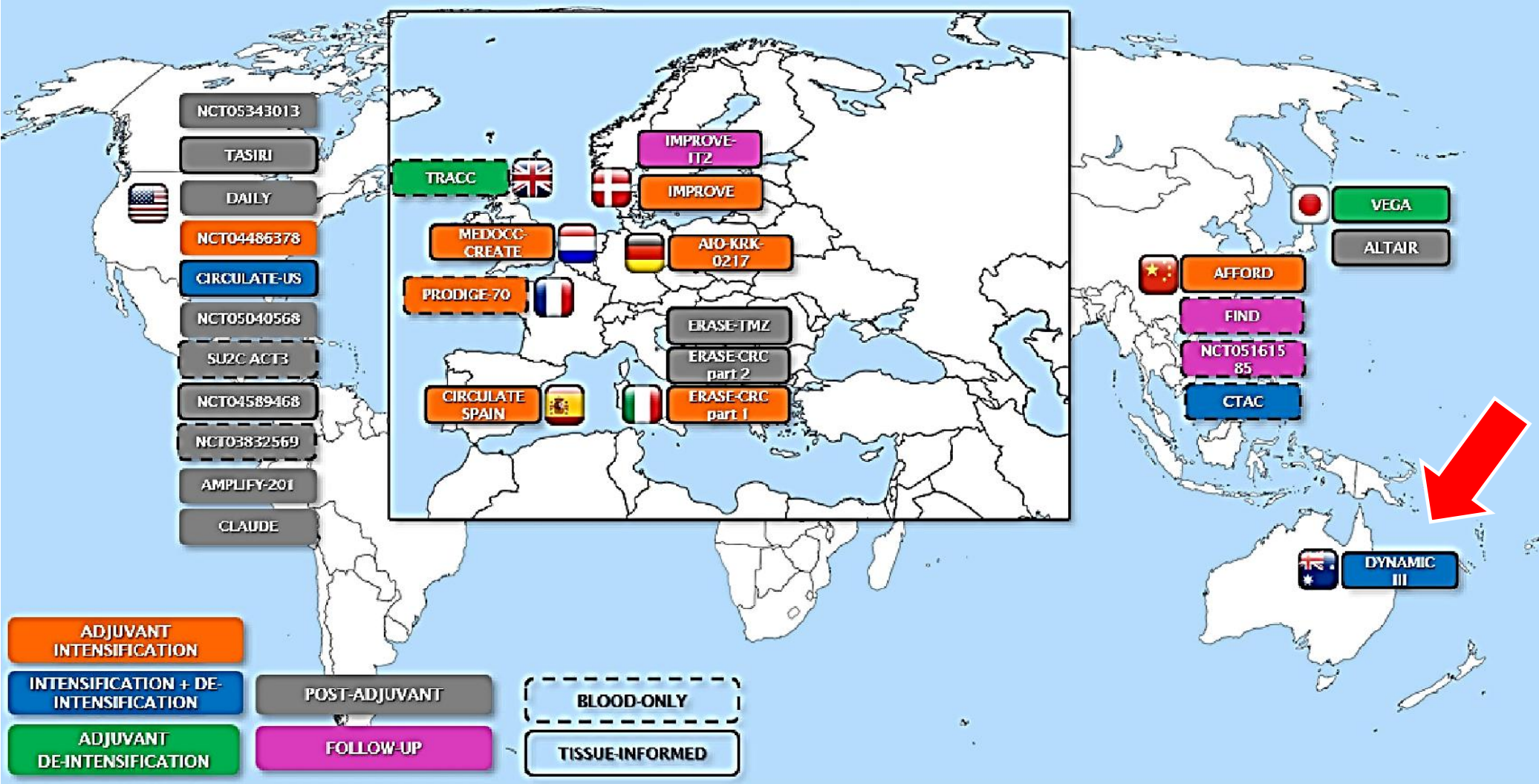
## NECESIDAD CLÍNICA (ejemplos): VALOR PREDICTIVO



# POTENCIAL USO DE MRD (CTDNA ) PARA GUIAR EL TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CRC (II/III)



# ESPERANDO LA “LIQUID REVOLUTION” EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CRC. ENSAYOS CLÍNICOS ACTIVOS





# ctDNA-Guided Adjuvant Chemotherapy De-Escalation in Stage III Colon Cancer

Primary Analysis of the ctDNA-Negative Cohort from the Randomised  
AGITG DYNAMIC-III Trial (Intergroup Study of AGITG and CCTG)

**Jeanne Tie**

Peter MacCallum Cancer Centre and Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne, Australia

**On behalf of the AGITG DYNAMIC-III Investigators**

Yuxuan Wang, Jonathan Loree, Joshua Cohen, David Espinosa, Rachel Wong, Timothy Price, Niall Tebbutt, Matthew Burge, Sam Harris, Belinda Lee, James Lynam, Lorraine Chantrill, Chris O'Callaghan, Daniel Breadner, Chetan Bettegowda, Nickolas Papadopoulos, Kenneth Kinzler, Bert Vogelstein, Peter Gibbs



## BERLIN AUDITORIUM - HUB 27



# DYNAMIC-III Study Design

Randomised Phase II/III (ACTRN12617001566325)

## Stage III Colon Cancer

- R0 resection
- ECOG 0 – 2
- Fit for at least a fluoropyrimidine (FP)
- Staging CT within 12 weeks
- Provision of adequate tumor tissue < 6 weeks post-operation
- No synchronous colorectal cancer

**Tumour-Informed  
ctDNA Analysis**  
(SaferSeqS<sup>1</sup>  
targeted CRC panel)



W5-6

**R  
1:1**

**Clinicians  
nominate  
SoC Chemo**

## ctDNA-Informed Management

➤ **ctDNA-Negative → De-escalate**

➤ **ctDNA-Positive → Escalate**

*1 cycle of pre-planned chemotherapy allowed prior to  
ctDNA-informed regimen*

## Standard Management

**Treatment per clinician's choice  
(blinded to ctDNA result)**

*Stratified by clinical risk (low vs high) and sites*

## Pre-Planned SoC → De-escalation

6M FP → No chemo or 3M FP

3M Oxaliplatin + FP → 3-6M FP

6M Oxaliplatin + FP → 3M Oxaliplatin + FP  
or 6M FP

*FP = fluoropyrimidine*

## Primary Analysis of ctDNA-Negative Cohort: Endpoints to be Presented Here

Primary: 3-year recurrence-free survival (RFS)

Secondary: treatment adherence, safety

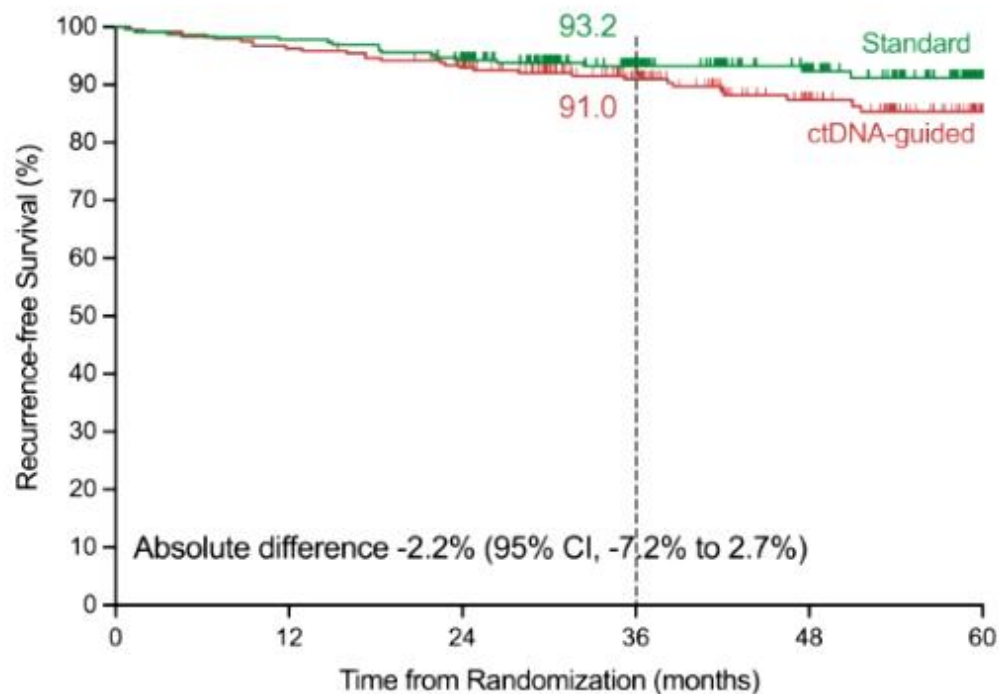
Jeanne Tie

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

1. Cohen, J.D. et al. Nat Biotechnol 39, 1220–1227 (2021)

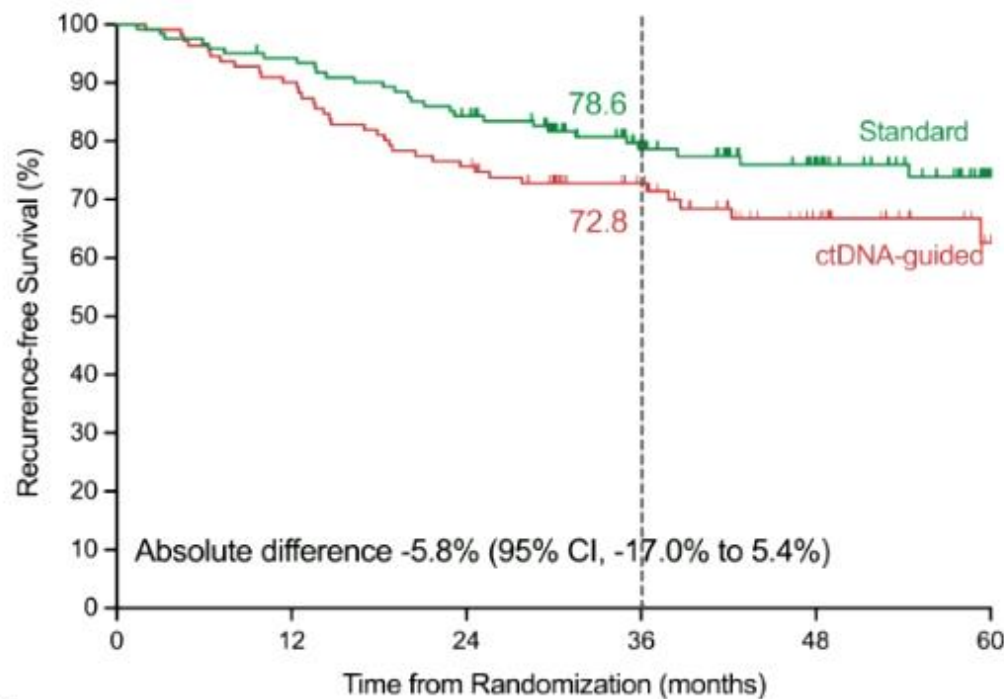
# RFS by Clinical Risk

## Clinical Low Risk (T1-3N1)



No. at Risk						
ctDNA-guided	242	233	219	160	93	39
Standard	227	222	209	152	95	32

## Clinical High Risk (T4 and/or N2)



No. at Risk						
ctDNA-guided	111	100	84	54	31	12
Standard	122	114	101	71	48	14

Jeanne Tie

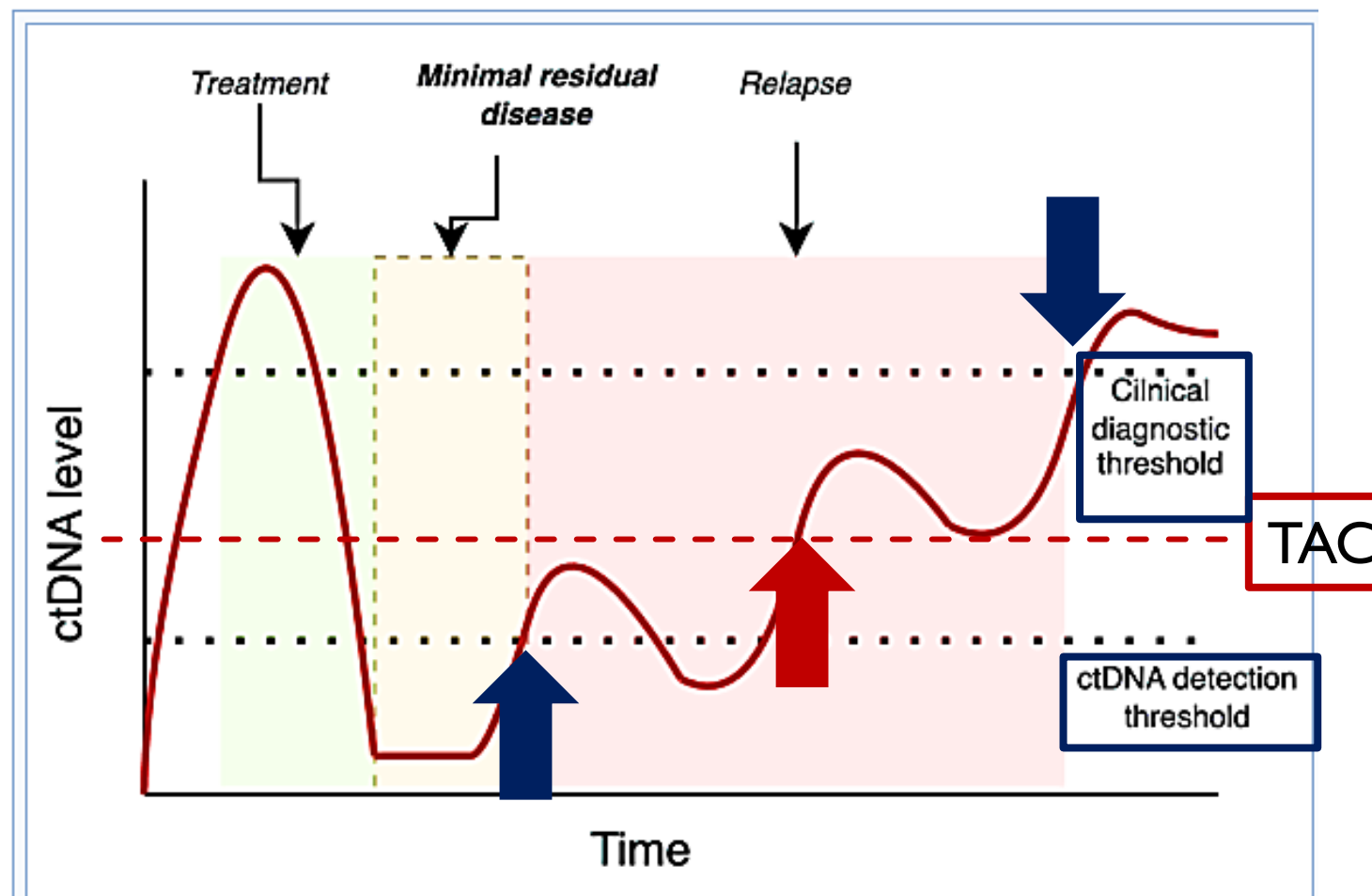
Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

# Conclusions

## For patients with ctDNA-negative stage III colon cancer post-surgery

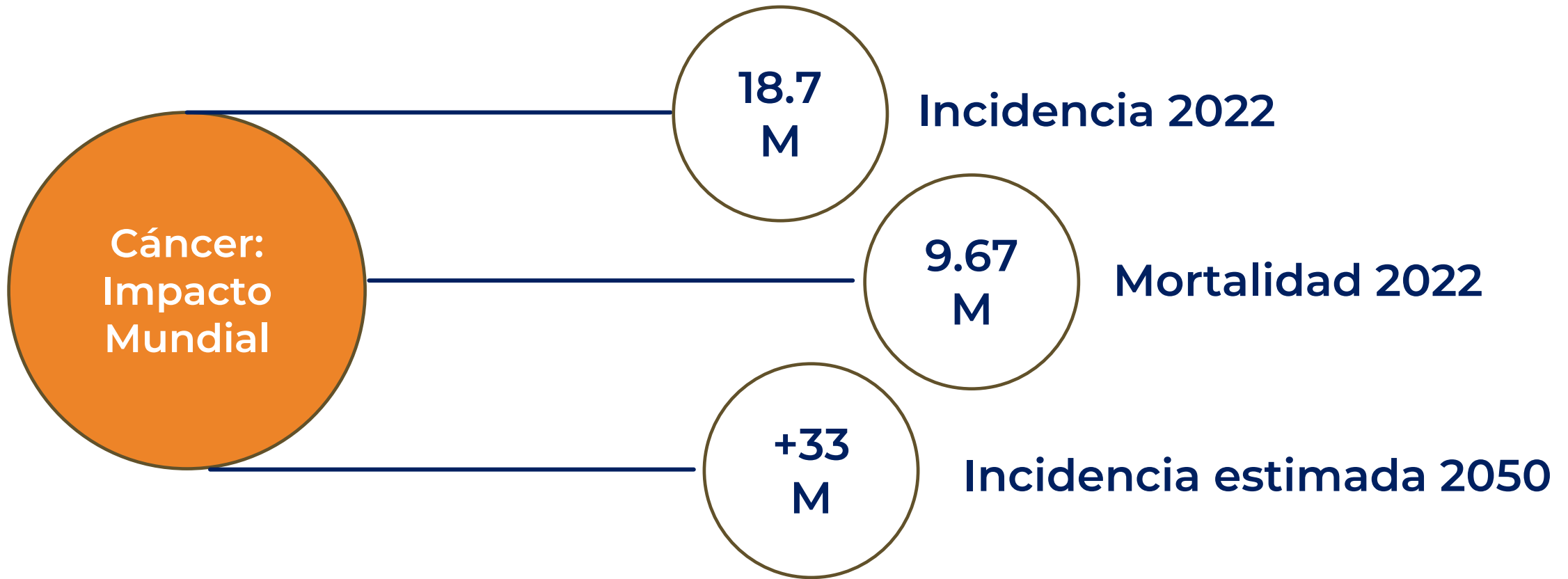
- Recurrence risk is low, with 3-year RFS of 87%
- ctDNA-informed treatment de-escalation was feasible with high adherence (90%)
  - Markedly **reduced oxaliplatin** exposure (88.6% → 34.8%)
  - **Better safety** profile: fewer treatment-related hospitalisations and grade  $\geq 3$  adverse events
  - Non-inferiority versus SoC was not confirmed, though outcomes were close (3-yr RFS 85.3% vs 88.1%), particularly in low-risk (T1-3N1) disease (3-yr RFS 91.0% vs 93.2%)
  - Could inform **risk-benefit** discussions for individual patients
- ctDNA-informed de-escalation strategies warrant further investigation

### 3 MONITORIZACIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ DE RECIDIVAS MOLECULARES





## SCREENING (POBLACIÓN SANA)



## CRIBAJE DEL CÁNCER HOY

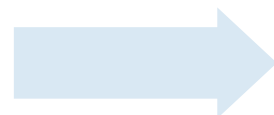
Tipo de Cáncer	EU	USA
Colorectal	✓ 160 - 200 M	✓ 60 - 70 M
Mama	✓ 80 - 100 M	✓ 70 M
Cervix	✓ 150 M	✓ 75 M
Pulmón (fumadores)	○ 17-35 M	✓ 28 M
Próstata	○ 100 M	✓ 35 - 40 M
Gástrico (población de riesgo)	○ 10 - 20 M <i>(estimado)</i>	○ 2 - 3 M <i>(estimado)</i>



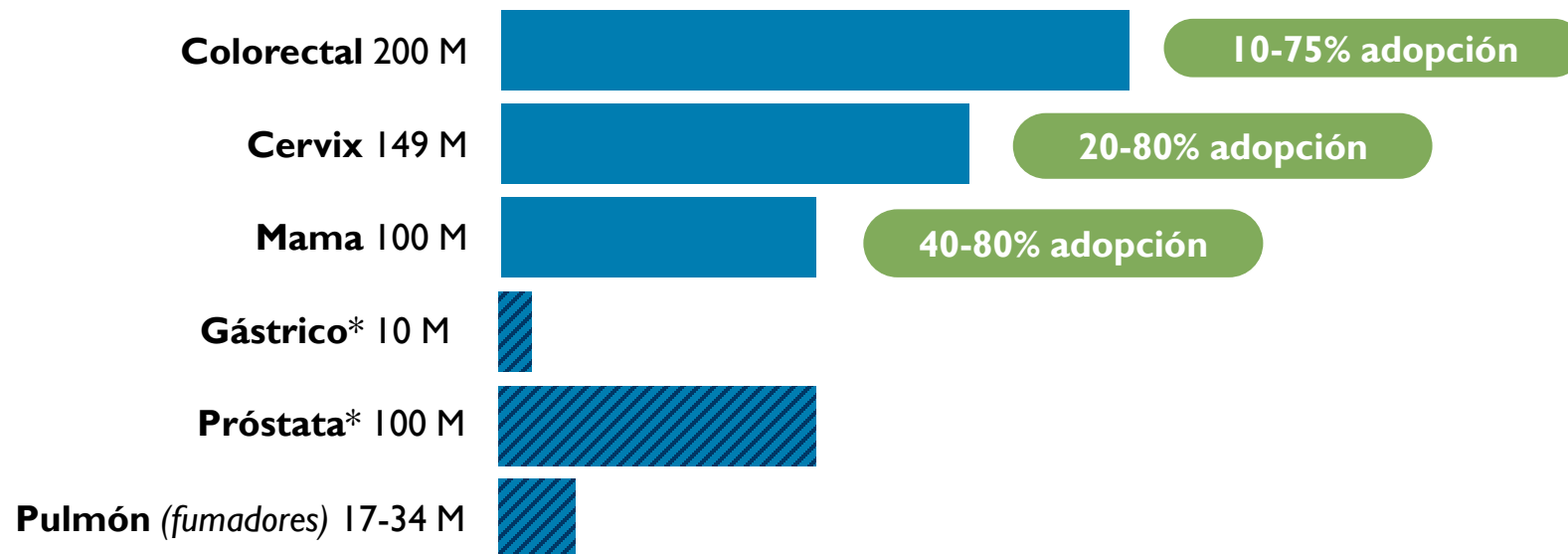
# SCREENING BASADO EN GUÍAS CLÍNICAS: LA ADHERENCIA DEBE MEJORAR



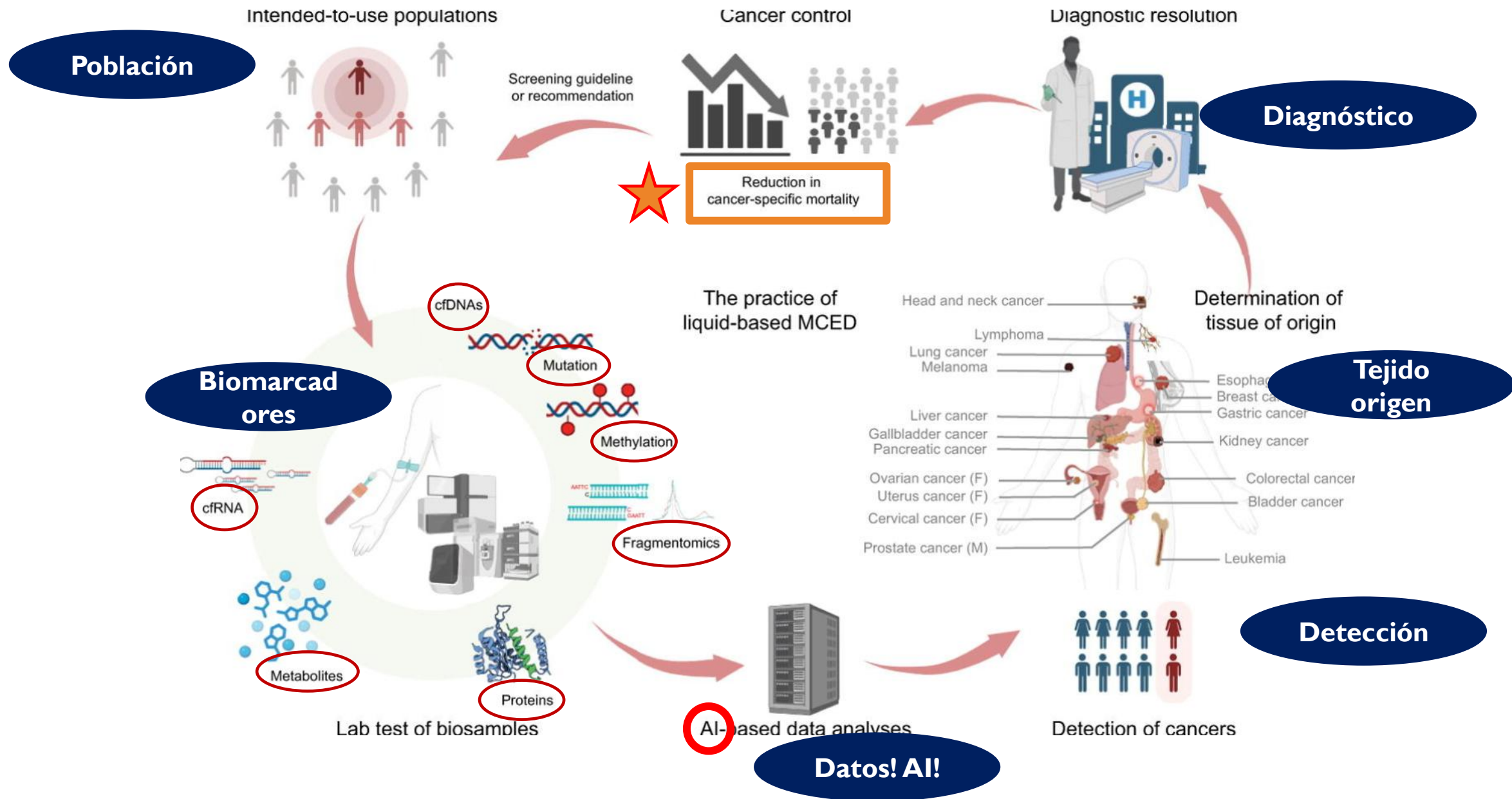
**POBLACIÓN CANDIDATA A SCREENING  
DE CANCER EN EU^**



**+ 225 MILLONES de ADULTOS**



# REQUERIMIENTOS A LA BX LÍQUIDA EN EL SCREENING POBLACIONAL



# REQUERIMIENTOS DE UN TEST DE SCREENING

		Sick	Healthy	
Test result:	Positive	True positive (TP)	False positive (FP)	→ PPV
	Negative	False negative (FN)	True negative (TN)	→ NPV
		↓ Sensitivity	↓ Specificity	

# SCREENING (POBLACIÓN SANA)

## TESTS APROBADOS POR LA FDA – CRC

- **Epi ProColon**  
(mSEPT9)
- **Shield™** (ctDNA +  
metilación)

En proceso: Simple  
Screen

## TESTS EN DESARROLLO – MCED – MULTI CANCER EARLY DETECTION

Ningún test multi-cancer está aprobado por la FDA en la actualidad

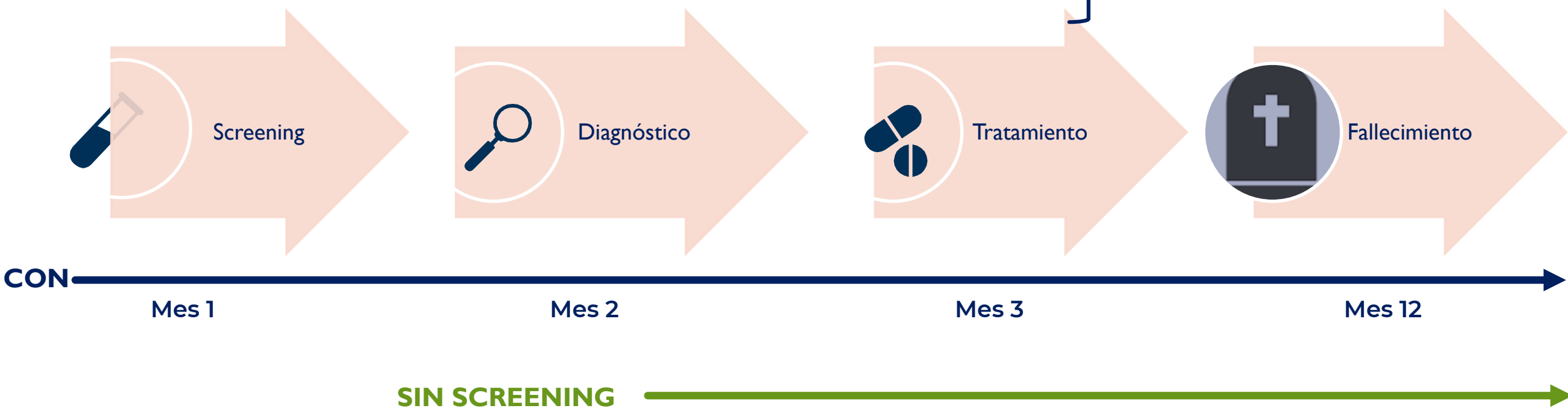
- **Galleri®** metilación, +50 tumores, LDT en USA
- **Cancerguard™** metilación y proteínas, +50 tumores, LDT en USA
- **Shield™ MCED** pendiente revisión por FDA

# HAY QUE DEMOSTRAR QUE MEJORAMOS LOS RESULTADOS EN SALUD – ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Cuestiones clínicas ante un resultado positivo:

- ¿HAY UN PROCESO **DIAGNÓSTICO**?
- ¿AUMENTA LA **SUPERVIVENCIA**?
- ¿MEJORA LA **CALIDAD DE VIDA**?

**Diagnosticar antes NO  
significa vivir más y/o  
mejor**



# CONCLUSIONES SOBRE BIOPSIA LÍQUIDA EN ONCOLOGÍA

## ENFERMEDAD AVANZADA

- ✓ Es una herramienta muy poderosa para el diagnóstico de precisión
- ✓ Tecnologías validadas **complementan o sustituyen** el tejido en enfermedad avanzada
- ✓ Su **utilidad clínica (pronóstica y predictiva)** está bien establecida
- ✓ Se recomienda en **guías clínicas**
- ✓ Se ha iniciado el **reembolso**

## ESTADIOS INICIALES

- ✓ En la **enfermedad mínima residual** tiene **valor pronóstico**
- ✓ Estudios prospectivos informarán sobre su potencial **valor predictivo**
- ✓ Necesitaremos **fármacos activos**

## SCREENING

- ✓ La tecnología debe aumentar la sensibilidad y especificidad
- ✓ Hay que demostrar la **utilidad clínica (mejora de resultados en salud)**
- ✓ Algunos tests en sangre están aprobados por la FDA para el screening de **cáncer colorectal**
- ✓ Ningún test de screening **multi-cáncer** está recomendado en guías clínicas

“Los mejores tests diagnósticos son los que gustan a los profesionales de la salud, a los pacientes, y a los pagadores\*”



# MUCHAS GRACIAS

Iris Faull

[Iris.faull@synlab.com](mailto:Iris.faull@synlab.com)

