

# IMPORTANCIA CLÍNICA DE LAS CÉLULAS TUMORALES CIRCULANTES EN EL PROCESO METASTÁSICO



Marta Lucas Fernández

## INTRODUCCIÓN

La metástasis es el proceso de diseminación de células cancerosas desde su lugar de origen hasta un órgano distante. **Fig.1**

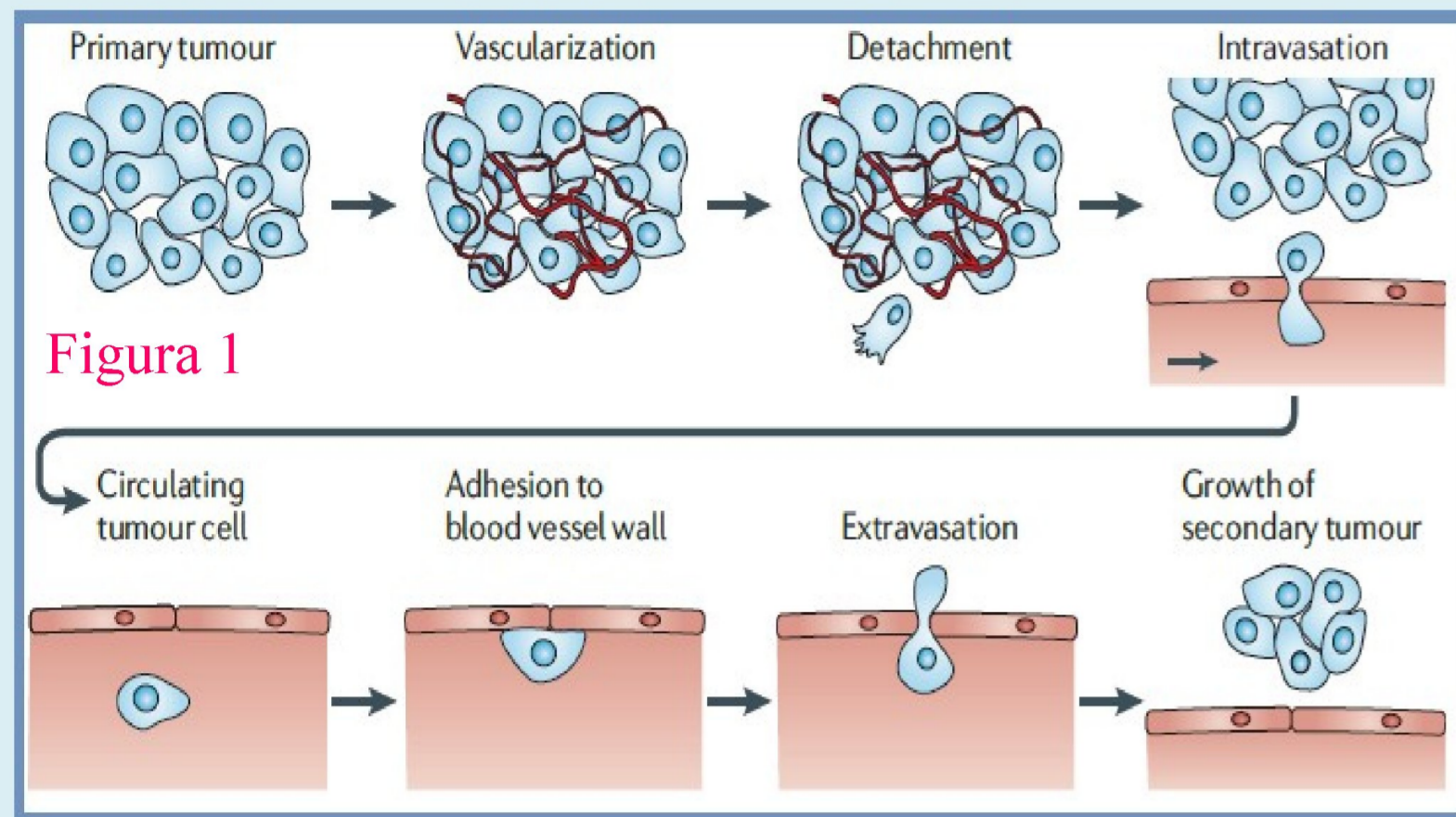


Figura 1

El proceso metastásico es un proceso complejo que comprende varias etapas: invasión de la matriz extracelular (MEC), intravasación, supervivencia en el transporte vascular, llegada a un órgano distante, extravasación, supervivencia en el nuevo microambiente y proliferación. **Fig. 2**

Las células tumorales que llegan a la circulación se conocen como **células tumorales circulantes (CTCs)** y son los **intermediarios metastásicos**.

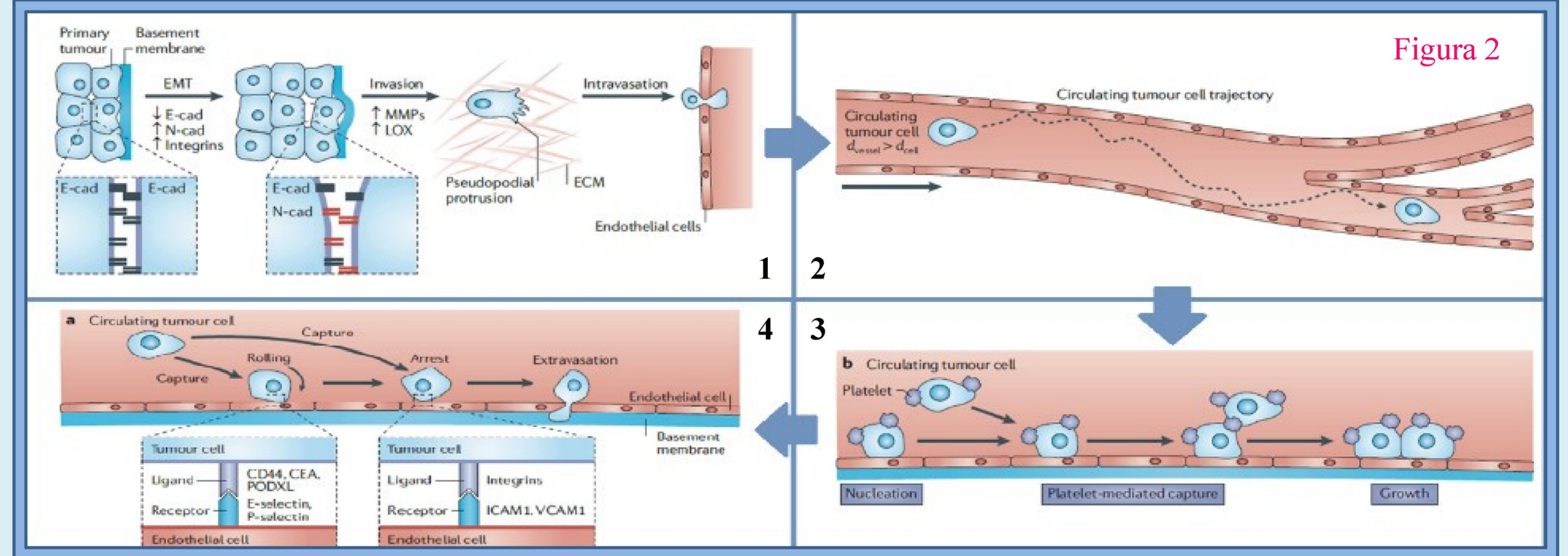


Figura 2

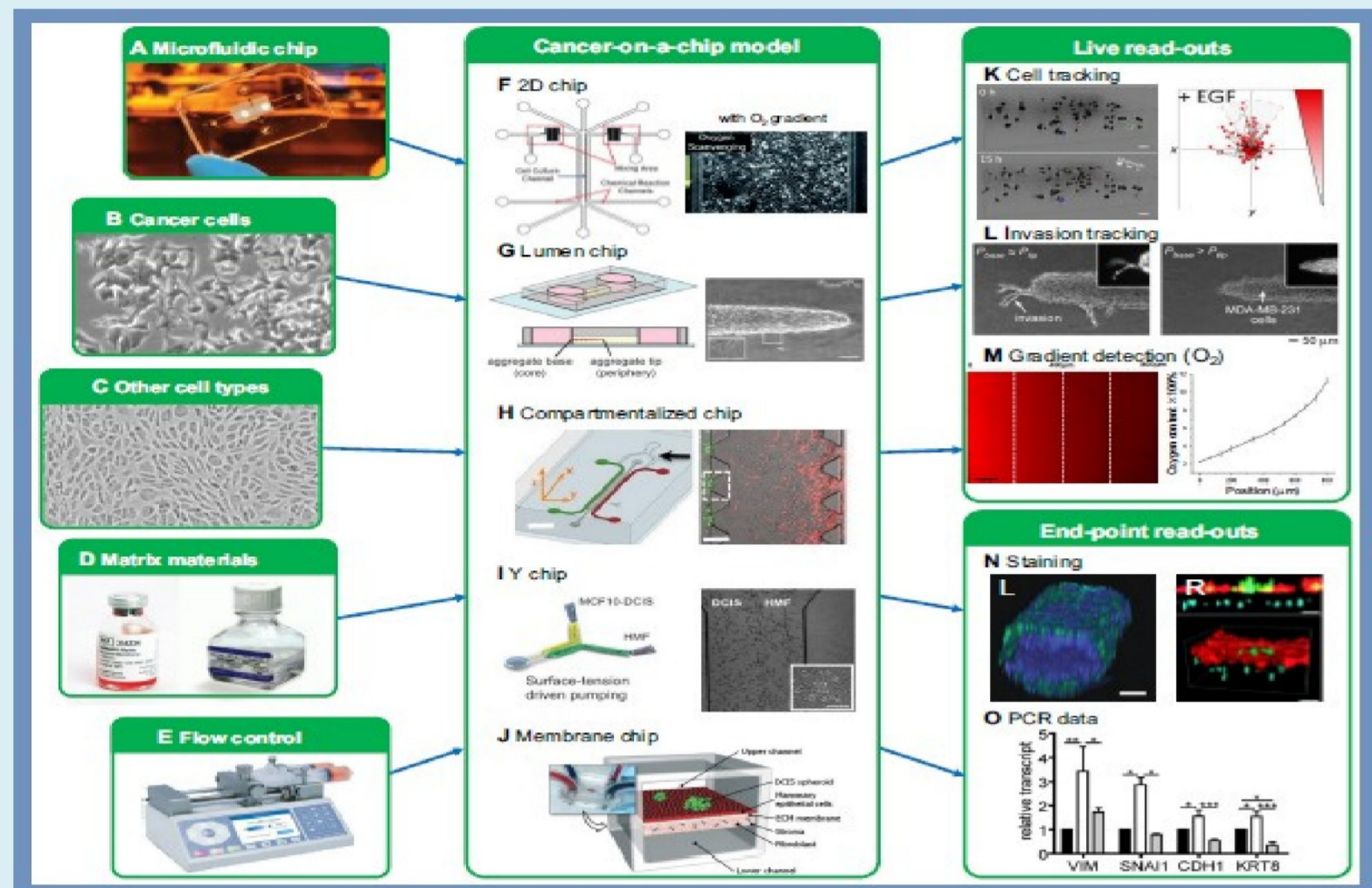


Figura 3

“Cáncer-on-a-chip”: técnica novedosa que permite conocer la interacción entre un tumor y su microambiente. Son chips microfluídicos con microcanales con fluido controlado que reproducen las condiciones en las que los tumores pueden desarrollarse. Componentes básicos: chip microfluídico, células cancerosas, otros tipos de células, materiales de matriz y un equipo para controlar el flujo de fluido. **Fig.3**

## OBJETIVOS

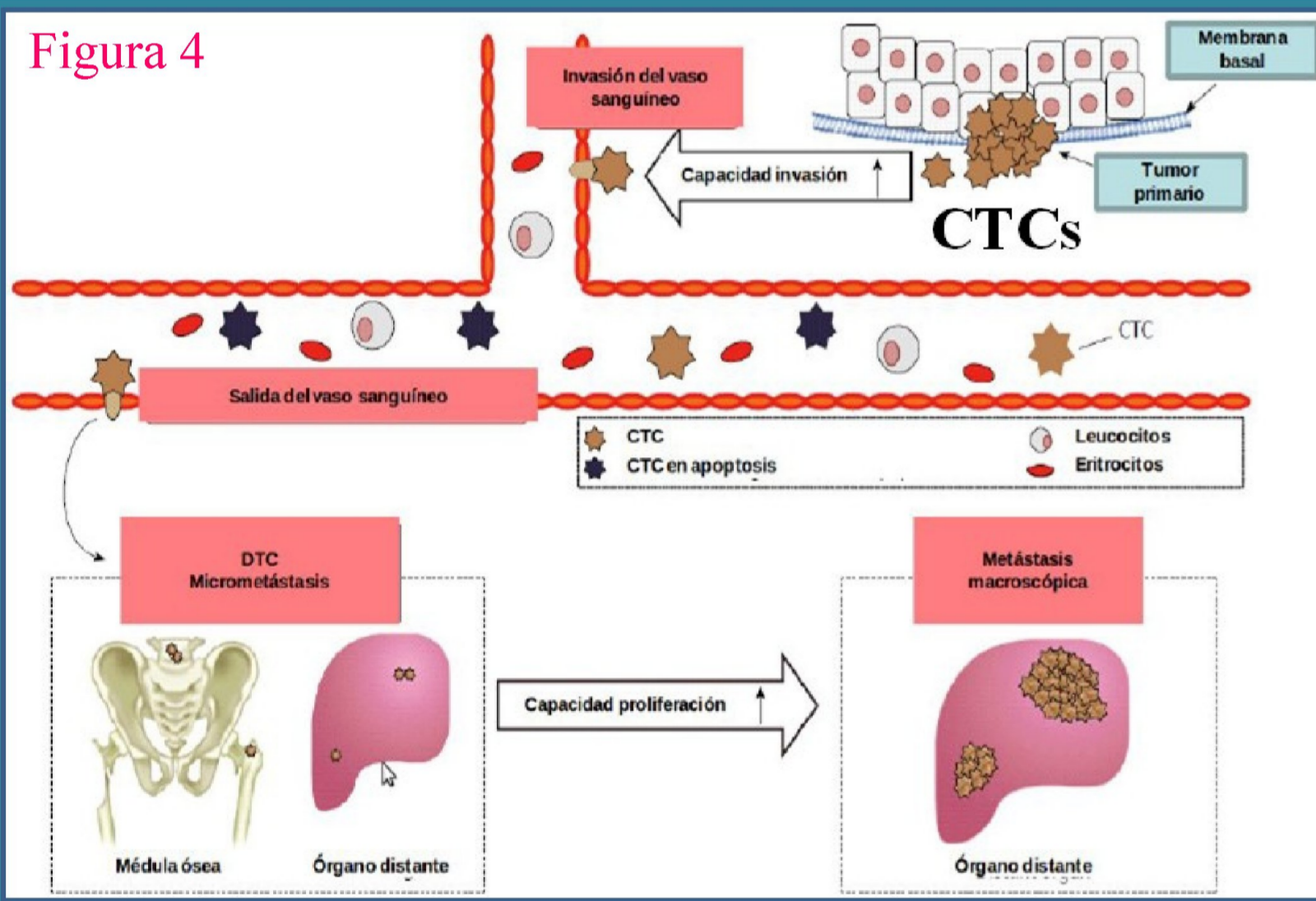
- ❖ Conocer las fases implicadas en el desarrollo de la metástasis a partir del tumor primario.
- ❖ Valorar el actual conocimiento que se tiene acerca de las CTCs y sus características más importantes.
- ❖ Comprobar como puede influir el conocimiento de las CTCs en mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la metástasis.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos referentes a CTCs y metástasis, publicados en los últimos diez años. Para ello, se ha realizado una búsqueda sistemática en la base de datos online de PubMed.

## RESULTADOS

Las CTCs son células tumorales epiteliales que ya están presentes en la sangre de pacientes con cáncer desde un estadio temprano. Los nuevos avances tecnológicos en métodos de detección han permitido la identificación y caracterización de estas células de forma reproducible. **Tabla 1**



## Cáncer de mama



Las CTCs difieren genéticamente de las células del tumor primario. No se debe esperar necesariamente que las CTCs procedentes de tumores de mama RH (receptor hormonal) positivos sean ER o RP (receptor de progesterona) positivos. Ocurre lo mismo en el caso del HER2.

La caracterización de las CTCs permite un mayor conocimiento del perfil genético del tumor.

**Hacer coincidir el medicamento correcto con el paciente correcto según las etapas de progresión de la enfermedad**

## CONCLUSIONES

- ❖ Las CTCs son intermediarios metastásicos y su diseminación por el torrente sanguíneo es el paso fundamental para el desarrollo de la metástasis.
- ❖ Los últimos avances tecnológicos han permitido conocer que las CTCs presentan características y biomarcadores diferentes a los de las células cancerígenas del tumor primario.
- ❖ Una mejora en el análisis molecular de CTCs es uno de los enfoques más prometedores para mejorar el pronóstico de los pacientes y para el diseño de un tratamiento antitumoral individualizado.

Las CTCs son capaces de sobrevivir en el torrente sanguíneo durante largos periodos de tiempo hasta que se infiltran en la médula ósea o en los órganos, produciendo micrometástasis que darán lugar a metástasis macroscópicas. **Fig 4**

- La presencia de CTCs es necesaria para el desarrollo de la metástasis.
- Las CTCs presentan un perfil molecular distinto a células del tumor primario.
- Se detectan en sangre periférica, fácil de obtener.

La detección y caracterización de CTCs es útil para facilitar el diagnóstico precoz de recaída o metástasis y mejorar la detección temprana y las decisiones de tratamiento apropiadas.

Tratamiento endocrino dependiente del estado de los RH del tumor primario. Las discrepancias entre el estado de los RH en el tumor primario y las CTCs podría ser una de las razones para el fallo de los tratamientos endocrinos y el desarrollo de la enfermedad metastásica.

## BIBLIOGRAFÍA

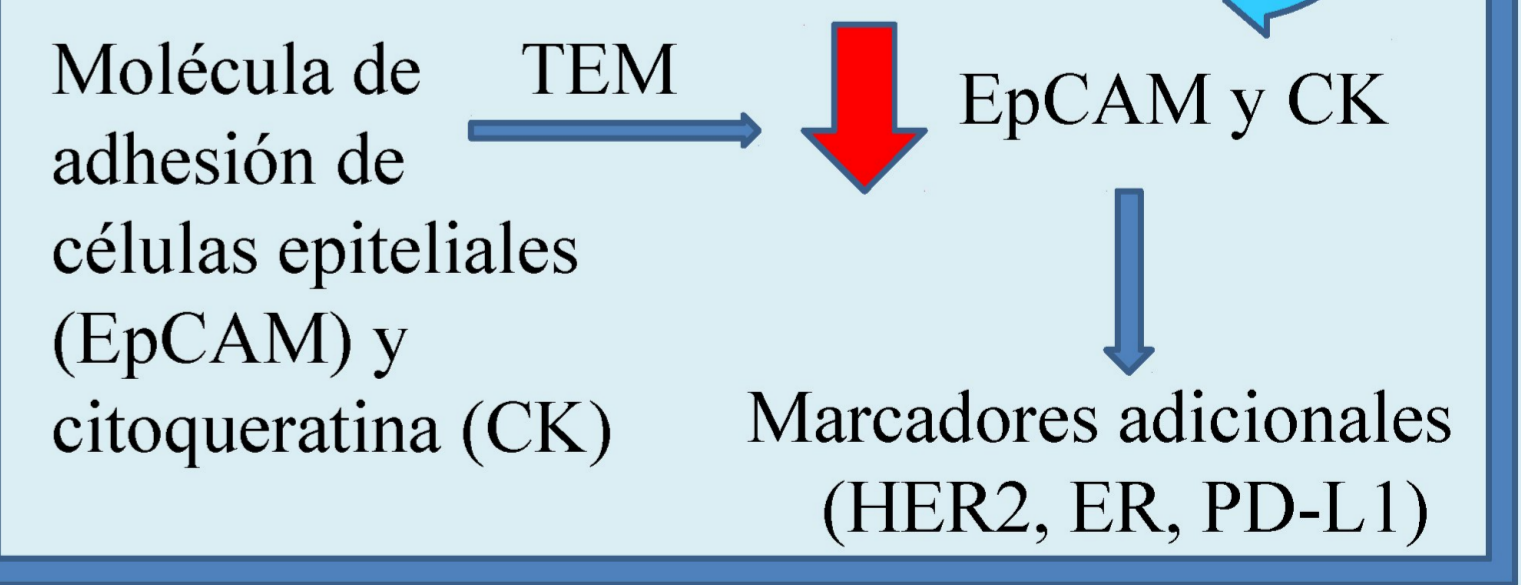
1. Wirtz D, Konstantopoulos K y Searson P. The Physics of Cancer: The Role of Physical Interactions and Mechanical Forces in Metastasis. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11: 511-522.
2. Sleeboom J.J, Amirabadi H.E, Nair P, Sahlgren C.M y den Toonder, J. M. Metastasis in context: modeling the tumor microenvironment with cancer-on-a-chip approaches. *Disease models & mechanisms*, 2018;11(3), dmm033100.
3. Sáenz Mateos L.F. Importancia de la detección de células tumorales circulantes en el cáncer de mama. *Rev Eubacteria*. 2012; 28: 1697-0071.
4. Masuda T, Hayashi N, Iguchi T, Ito S, Eguchi H, y Mimori K. Clinical and biological significance of circulating tumor cells in cancer. *Molecular oncology*. 2016;10(3):408-417.
5. Nadal Ríos R. Caracterización molecular de células tumorales circulantes en sangre periférica de pacientes con cáncer de mama [Tesis doctoral]. Barcelona: Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona; 2014.

Tabla 1

Metodología	Sistema	Método de enriquecimiento	Detección
Separación inmunomagnética positiva			
	CellSearch System	Bolas inmunomagnéticas conjugadas con un anticuerpo anti EpCAM	Inmunocitoquímica positiva para CK8, CK18, CK19, negativa para CD45, núcleo positivo para DAPI, además de criterios morfológicos
	MACS <sup>®</sup> technology/Dynal magnetic beads	Depleción de células CD45	Inmunocitoquímica positiva para CK mas criterios morfológicos
Selección Negativa			
	MACS <sup>®</sup> technology	Depleción de células CD45	Inmunocitoquímica positiva para CK mas criterios morfológicos
	EPISTO <sup>®</sup>	Rosette mas Ficoll: Depleción de células CD45	Detección de células epiteliales secretoras viables: CK19, MUC1, catenin D
	CTCs-Chips	Micropocillos: micropocillos conjugados con anticuerpos	Inmunocitoquímica positiva para CK8, CK18, CK19, negativa para CD45, núcleo positivo para DAPI, además de criterios morfológicos
	AdiTest	Bolas inmunomagnéticas conjugadas con un anticuerpo anti EpCAM y MUC-1	Biología Molecular: RT-PCR basada en la positividad de al menos one de los siguientes marcadores: mRNA MUC1, EpCAM y HER2
	MAINTRAC <sup>®</sup>	Lisis de glóbulos rojos	Inmunocitoquímica positiva para Ep-CAM y negativa para CD45
Selección basada en el tamaño			
	Screen cell	Filtración en microporo basado en el tamaño celular	Inmunocitoquímica positiva para marcadores epiteliales como EpCAM, para marcadores mesenquimales o perfil molecular
	ISET	Tamaño celular: filtro con poros de 8µm	Inmunocitoquímica positiva para marcadores epiteliales como EpCAM, para marcadores mesenquimales o perfil molecular

Aislamiento CTCs

- Propiedades físicas: mayor tamaño de CTCs que células sanguíneas
- Propiedades biológicas: **MARCADORES DE SUPERFICIE**



TEM (transición epitelio-mesénquima)  
HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano)  
ER (receptor de estrógenos)  
PD-L1 (Ligando 1 de muerte programada)