

Martín Núñez Abad¹, Miriam Lobo de Mena¹, Amaya Fernández Díaz¹, María José Safont Aguilera^{1,2}
Servicio de Oncología Médica ¹, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España. CIBERONC ².

INTRODUCCIÓN: El interés de este caso radica en la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) avanzado RAS nativo, tras progresión a varias líneas de tratamiento; así como la introducción de la biopsia líquida como herramienta en la ayuda de decisiones en la práctica clínica.

CASO CLÍNICO: Mujer de 78 años sin antecedentes médicos ni familiares de interés. Fumadora de 45 años/paquete.

Fecha	Historia oncológica	CEA	ADNtc
Enero 2019	Diagnóstico de adenocarcinoma (ADC) colon descendente E-IV (hepáticas múltiples, ganglionares, ascitis maligna) RAS y BRAF nativos, sin amplificación HER2, MSS . Sin polimorfismos DPYD ni UGTA1. Inicia tratamiento esquema FOLFOX-Panitumumab .	42 µg/l	
Abril 2019	Tras 6 ciclos: Respuesta parcial radiológica (reducción lesiones hepáticas y ascitis). Desde el 11º ciclo continuó QT sin oxaliplatino, manteniendo respuesta hasta completar 24 ciclos.	6.5 µg/l	
Marzo 2020	Progresión de enfermedad (nuevas lesiones hepáticas). Inició segunda línea con FOLFIRI-Bevacizumab .	12 µg/l	
Julio 2020	Tras 6 ciclos: Progresión hepática. Biopsia líquida: No mutaciones en RAS . Inició tercera línea con TAS-102 .	24 µg/l	1.83 ng/µL
Septiembre 2020	Tras 3 ciclos de TAS-102: Progresión clínica y radiológica.	33 µg/l	27.1 ng/µL

•**Exploración física:** ECOG 0. Exploración cardiopulmonar y neurológica normal. Abdomen distendido, molesto a la palpación, sin signos de irritación peritoneal ni ascitis a tensión.

•**Pruebas complementarias:**

TC-TAP: Aumento de lesiones hepáticas. Líquido ascítico peritoneal.

Analítica: Hemoglobina 11.2 g/dL. Hipertransaminasemia G1. **CEA 33 µg/l**.

Biopsia líquida: Se realiza una secuenciación masiva detectándose mutación somática en **TP53** y variaciones en el número de copias de **MET** y **EGFR**, **sin mutaciones en RAS**. Fracción de ADN tumoral circulante (**ADNtc**) de **27.1 ng/µL**.

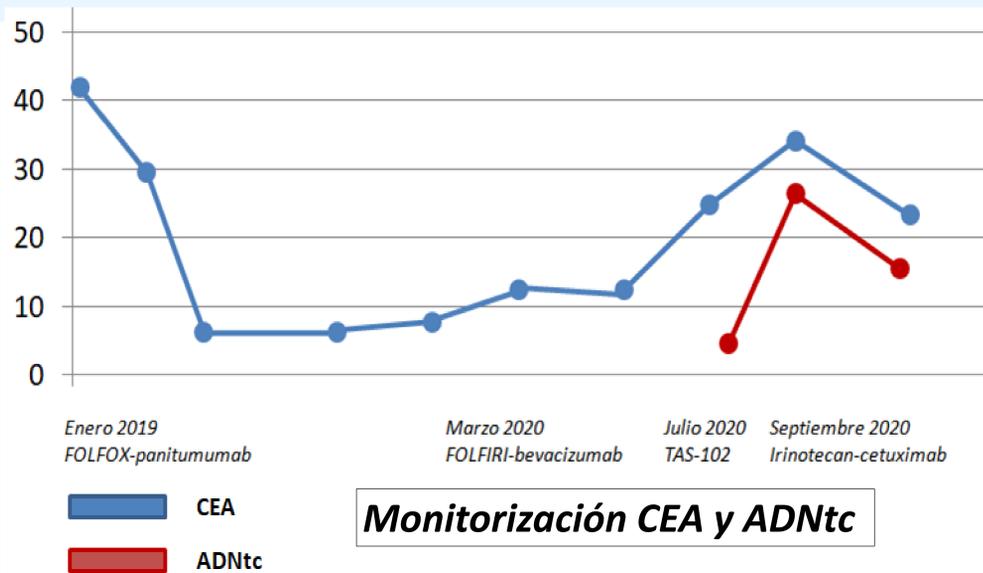


•**Diagnóstico:** ADC colon descendente E-IV (hepáticas y ganglionares) RAS y BRAF nativos, sin amplificación HER2, MSS, en progresión de enfermedad a 3ª línea de tratamiento.

•**Tratamiento y evolución:** Se inicia 4ª línea con irinotecan asociado a cetuximab (tras buena respuesta a anti-EGFR en 1ª línea). Tras 3 ciclos: Respuesta clínica y bioquímica (**CEA 24 µg/l**). Disminución de la fracción de **ADNtc a 16.8 ng/µL**.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN: KRAS/NRAS son protooncogenes frecuentemente mutados en el CCR (~40%). Las mutaciones activadoras en RAS son el principal factor predictivo negativo de eficacia en pacientes que reciben los anticuerpos monoclonales anti-EGFR cetuximab y panitumumab. Se ha observado que mutaciones de genes como BRAF, PI3K o MET pueden asociarse con mecanismos de resistencia a los anti-EGFR.

Actualmente, la biopsia líquida nos permite analizar el oncogen RAS sin necesidad de rebiopsiar las lesiones tumorales, por lo que es un instrumento de gran utilidad para monitorizar la aparición de mutaciones secundarias, así como la fracción de ADNtc y ayudarnos a decidir cuál es la mejor estrategia terapéutica en cada momento.



Monitorización CEA y ADNtc

- Moreira et al. GH CONTINUADA, 2010
- Heinemann et al. Cancer Treat Rv 2009
- Jimeno A et al. J Clin Oncol 2009
- Vitiello et al. Cancers 2019
- Palmirotta et al. Ther Adv Med Onc 2018