

Ana Armenta^{1,2,3}, María José Contreras^{1,2,3}, M.ª José Ortiz^{1,2,3}, M.ª Auxiliadora Gómez^{1,2,3}, Enrique Aranda^{1,2,3}.

¹Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

³Universidad de Córdoba (UCO)

Introducción

El perfil molecular del CCRM puede verse modificado a lo largo de la evolución de la enfermedad pudiendo aparecer mutaciones clonales en los genes RAS que conducen a la resistencia a la terapia anti-EGFR. Hasta ahora la determinación del estado de RAS se realiza sobre biopsia de tejido, bien del tumor primario o de la metástasis.

La incorporación de la biopsia líquida (BL) permite de forma mínimamente invasiva conocer el estado de RAS en diferentes momentos de la enfermedad^{1,2}.

Actualmente, una de las cuestiones a resolver es la posibilidad del retratamiento con anti-EGFR³, aunque necesitamos de mayor evidencia selección adecuada del paciente y del momento óptimo para la reintroducción de dicho tratamiento. Presentamos el caso de un largo superviviente de CCRM donde la monitorización con BL de la mutación RAS nos ha apoyado en la toma de decisiones terapéuticas en la evolución de la enfermedad.

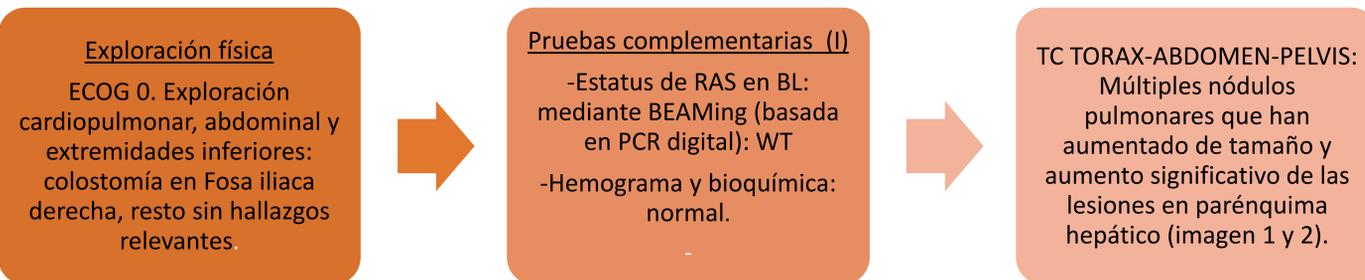
Descripción del caso

Varón de 54 años, sin antecedentes personales de interés diagnosticado en junio 2015 de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de recto localmente avanzado tratado con radioquimioterapia preoperatoria, intervenido mediante resección abdominoperineal (pT3b pN1c, GRT-3) y quimioterapia adyuvante con esquema XELOX. En TAC postcirugía realizado tras primer ciclo de XELOX se detecta progresión hepática, se determinó RAS en tejido que fue wild type (WT). Desde entonces como se refleja en la tabla 1 recibe varias estrategias de tratamiento y durante su evolución se realizaron de forma seriadas determinación de RAS en BL (tabla 2).

Fecha y evaluación de la enfermedad	Tratamiento
Junio 2015 Diagnóstico	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de recto medio intervenido tras neoadyuvancia con radioquimioterapia. Posteriormente, inicia primer ciclo de adyuvancia con XELOX.
Diciembre 2015 Progresión hepática (en TC postcirugía)	Se modifica tratamiento a FOLFOX - Panitumumab tras 2 meses → respuesta parcial → Se interviene mediante metastasectomía VI-VII y VIII (R0) en junio del 2016 y recibe FOLFOX complementario durante 4 meses.
Noviembre 2017 (ILE 17 meses) Progresión hepática	Intervenido mediante metastasectomía de segmento II y III (R0), perfil molecular: BRAF WT, MSS → Recibe FOLFOX complementario.
Agosto 2018 (ILE 9 meses) Progresión hepática	Inicia FOLFIRI-Aflibercept tras 3 meses → resección de las lesiones hepáticas (R0), continuando con FOLFIRI durante 3 meses.
Mayo 2019 (ILE 6 meses) Progresión hepática	Inicia Irinotecan y reintroducción de cetuximab, sustituyéndose por panitumumab por reacción infusional durante 17 meses.
Octubre 2020 (ILP 17 meses) Progresión hepática	Inicia 5FU-bevacizumab durante 3 meses
Enero 2021 (ILP 3 meses) Progresión hepática y pulmonar	Inicia TAS 102 durante 2 meses y medio.
Marzo 2021 (ILP 2.5 meses) Progresión hepática y pulmonar	Frunquitinib dentro de ensayo clínico (FRESCO 2) durante 3 meses
Junio 2021 (ILP 3 meses) Progresión hepática	Reintroducción de oxaliplatino (FUOX) durante 2 meses.
Septiembre 2021 (ILP 2 meses) Progresión pulmonar y hepática	Se propone retratamiento con anti-EGFR.

Tabla 1. Resumen de historia oncológica

➤ Septiembre de 2021



Fecha	RAS (BL)	MAF (%)
Agosto 2018	WT	--
Mayo 2019	WT	--
Octubre 2020	WT	--
Enero 2021	Mutado Codón 12	3,748
Marzo 2021	Mutado Codón 12	0,229
Junio 2021	Mutado Codón 12	0,097
Septiembre 2021	WT	---

Tabla 2. Resultados de BL realizadas en diferentes momentos evolutivos

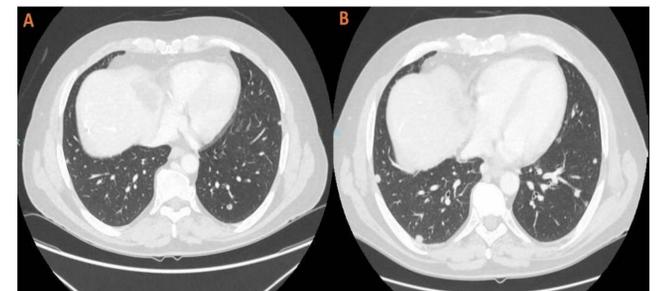


Figura 1. Imágenes de TC: A) Nódulos pulmonares bilaterales en junio 2021, B) Progresión pulmonar septiembre 2021

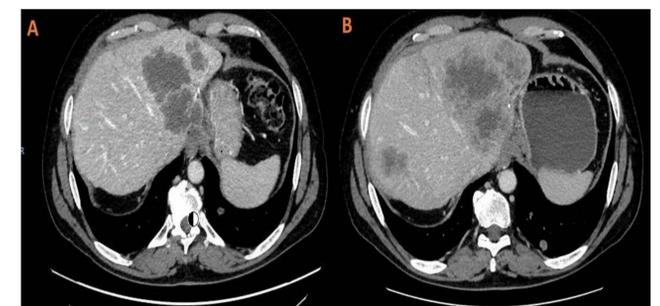


Figura 2. Imágenes de TC: A) Metástasis hepáticas en Junio 2021, B) Progresión hepática en Septiembre 2021

Tratamiento y evolución

En octubre del 2021, dado el buen estado general del paciente, descartada la inclusión dentro de ensayo clínico y tras resultado de BL, se propone retratamiento con anti-EGFR.

Breve discusión

La terapia anti-EGFR se incluyen dentro de las opciones de tratamiento para pacientes con CCRM que no presenten mutaciones en la vía RAS, bien en combinación con quimioterapia o en monoterapia. El 40% de los pacientes, desarrollarán mutaciones en esta vía que pueden detectarse en sangre y que como hemos comentado, se asocian a resistencia a dichos tratamientos a pesar de una buena respuesta inicial y mantenida^{1,4}.

Nuestro paciente al diagnóstico, no presentaba mutaciones en la vía RAS, pero en BL sucesivas, se detectó una mutación en el codón 12 del gen KRAS. Teóricamente, durante el tratamiento dirigido se produce una supresión predominante de los clones WT y la selección indirecta de los mutados, que desaparecerían tras la interrupción de la inhibición del EGFR y el inicio de nuevo esquema de tratamiento⁵. Concretamente, en nuestro caso, la disminución y la desaparición de la carga mutacional (MAF) se confirmó en BL a los 10 meses tras el fin del tratamiento con anti-EGFR, orientándonos sobre el momento adecuado para valorar su retratamiento.

Por tanto, realizar una visión a tiempo real, mediante BL de las modificaciones en RAS nos ha permitido añadir información predictiva de respuesta a la terapia anti-EGFR en un paciente con CCRM de larga evolución.

Referencias:

- 1.Thomsen CB, Andersen RF, Lindebjerg J, et al. Plasma dynamics of RAS/RAF mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy and anti-EGFR treatment. *Clinical colorectal cancer*. 2019; vol. 18, no 1, p. 28-33.
- 2.Elez E, Chianese C, Sanz - García E, et al. Impact circulating tumor DNA mutant allele fraction on prognosis in RAS-mutant metastatic colorectal cancer. *Molecular Oncology*. 2019; vol. 13, no 9, pág. 1827-1835.
- 3.Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Mar 1;5(3):343-350.
4. Thierry AR, El Messaoudi S, Mollevi C, et al. Clinical utility of circulating DNA analysis for rapid detection of actionable mutations to select metastatic colorectal patients for anti-EGFR treatment. *Ann Oncol*. 2017; 28(9):2149-2159.
5. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Evolución clonal y resistencia al bloqueo de EGFR en la sangre de pacientes con cáncer colorrectal. *Nat Med*. 2015; 21 (7).