

## HETEROGENEIDAD MOLECULAR EN UNA PACIENTE CON TRES ADENOCARCINOMAS DE COLON METACRÓNICOS

Pablo Freijido Álvarez<sup>1</sup>, María Mateos González<sup>1</sup>, Nerea González García<sup>1</sup>, Elena Brozos Vázquez<sup>1</sup>, Rafael López López<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

### INTRODUCCIÓN

El estudio de las características moleculares del cáncer colorrectal (CCR) ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años, incluyendo ensayos clínicos; con el objetivo de mejorar los resultados tanto de las terapias dirigidas como de los tratamientos convencionales.<sup>1</sup>

Existe evidencia robusta de la conveniencia de la determinación de mutaciones en la vía de EGFR (KRAS, NRAS, BRAF) y del estado de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) dado su papel tanto pronóstico como a la hora de escoger el tratamiento con terapias dirigidas.<sup>2</sup>

En el caso clínico que exponemos se presenta a una paciente con tres CCR metacrónicos con especial interés dado el diferente perfil molecular de los mismos.

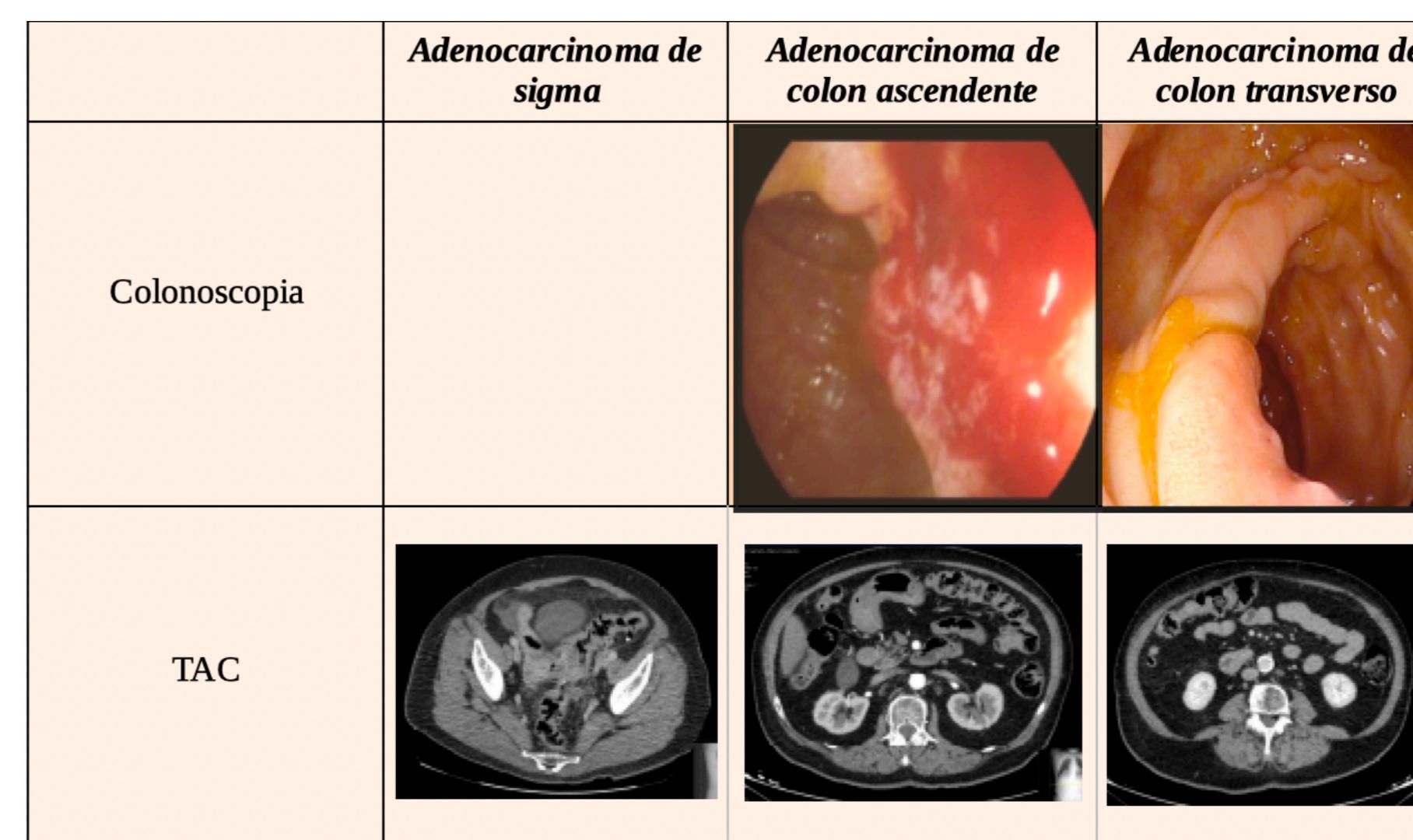


Tabla 2. Resumen de pruebas diagnósticas

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

#### HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 73 años. No antecedentes familiares de interés. Diabetes. Hipertensión arterial. Tiroidectomía. Tratamiento habitual: candesartán, levotiroxina, dapagliflozina-metformina, insulina glargina.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA

PS ECOG 1. Talla 160 cm. Peso 68kg. Cicatriz de laparotomía en buen estado. Resto de la exploración sin alteraciones.

#### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma: Hb 10,9 g/dl, resto sin alteraciones.
- CEA: 2,9 ng/ml.
- TC toraco-abdomino-pélvico: Sin enfermedad a distancia.

#### DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se explica en el **Esquema 1** los diagnósticos y tratamientos de la paciente desde su diagnóstico hasta el momento actual.

### DISCUSIÓN

La mayoría de los CCR se originan a partir de pólipos precursores benignos que, a raíz de diferentes mutaciones de genes de control de proliferación celular, inician un crecimiento epitelial descontrolado<sup>3</sup>. La existencia de mutaciones que activen la cascada de Wnt suele ser el evento inicial a partir del cual la célula puede seguir diferentes vías que generan mutaciones adicionales<sup>4</sup>. Por una parte (hasta el 85%), la instabilidad cromosómica (normalmente asociada a alteraciones en KRAS y a alteraciones en genes supresores de tumor tales como p53). Por otra parte (aproximadamente un 15% de los casos) nos encontramos con alteraciones en las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) que generan una alta inestabilidad de microsatélites<sup>5</sup>. El porcentaje de casos con alteración de microsatélites varía en función del estadio de la enfermedad, siendo más frecuente en estadíos precoces (aproximadamente un 20% en estadíos I y II y un 12 % en estadíos III), mientras que en la enfermedad metastásica únicamente en un 5 % de los casos.<sup>6</sup> Esta alteración de las proteínas reparadoras puede ocurrir de forma esporádica, relacionada con alteraciones en la metilación de islas CpG o bien por mutaciones somáticas en este tipo de proteínas (en este último caso frecuentemente asociado a mutaciones en BRAF<sup>7</sup>). Es también posible que las mutaciones en las proteínas reparadoras ocurran por mutaciones germinales dando lugar a fenómenos tales como el síndrome de Lynch (en un 3% de los casos aproximadamente).<sup>8,9</sup>

El caso que nos ocupa es de especial interés ya que, dentro de un mismo paciente, podemos observar ejemplos de las vías anteriormente descritas de génesis de CCR: inestabilidad cromosómica (KRAS G12V, en el primer tumor) e instabilidad de microsatélites asociado a BRAF mutado (ausencia de proteínas reparadoras MLH1 y PMS2, en el tercer tumor de la paciente).

### CONCLUSIONES

En el presente caso, se pone de manifiesto la importancia de los estudios moleculares en los casos de CCR, dada la posibilidad de diferentes patrones moleculares dentro de un mismo paciente (por ejemplo en tumores metacrónicos) o incluso dentro de la evolución de un mismo tumor (como puede ser en el caso de desarrollo de enfermedad metastásica). Lo anterior es fundamental de cara a establecer el pronóstico y el tratamiento dirigido, contribuyendo de esta manera a un manejo individualizado y óptimo para cada paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

	Intervención quirúrgica	Adyuvancia	Perfil molecular
<b>Adenocarcinoma de sigma pT4a pN2a cM0 (estadio IIIIC)</b>	<b>01/07/14:</b> Resección anterior alta abierta con anastomosis colo-rectal termino-terminal urgente.	XELOX 12/08/2014 a: 19/01/2015  Neuropatía G2. Astenia G2. Aplazamientos del XELOX, requiriendo reducción de dosis de Oxaliplatino y retirada de Oxaliplatino por toxicidad hematológica y neurológica los últimos 5 ciclos.	Mutación en el codón 12 del gen K-RAS (G12V)
<b>Adenocarcinoma de bajo grado de colon ascendente pT3pN0 con invasión vascular (estadio IIA):</b>	<b>23/01/20:</b> Colectomía derecha		Proteínas Reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) conservadas.
<b>Adenocarcinoma de colon transverso pT2N0 (Estadio I)</b>	<b>26/09/22:</b> Hemicolectomía izquierda		Pérdida de expresión de proteínas reparadoras MLH1 y PMS2. BRAF mutado (BRAF V600E/E/D)

Tabla 1: Diagnósticos, tratamiento y evolución de la paciente desde su diagnóstico.

1. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, Kopetz SE, Lieu C, Lindor NM, Minsky BD, Monzon FA, Sargent DJ, Singh VM, Willis J, Clark J, Colasacco C, Rumble RB, Temple-Smalkin R, Ventura CB, Nowak JA. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1453-1486. doi: 10.1200/JCO.2016.71.9807. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165299. PMCID: PMC521891.
2. Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2021 Nov 6;20(1):143. doi: 10.1186/s12943-021-01441-4. PMID: 34742312. PMCID: PMC856256; PMC928113.
3. DeVita VT Jr, Rosenberg SA, Lawrence TS, DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology. 11a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
4. Zhao H, Ming T, Tang S, Ren S, Yang H, Liu M, Tao Q, Xu H. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. *Mol Cancer*. 2022 Jul 14;21(1):144. doi: 10.1186/s12943-022-01616-7. PMID: 3583256; PMC928113.
5. Afrásánie VA, Marince MV, Alexa-Stratulat T, Gaffon B, Pádárurra M, Adavidoiai AM, Miron L, Rusu C, KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol*. 2019 Sep 24;53(3):265-274. doi: 10.2478/rion-2019-0033. PMID: 31553708; PMCID: PMC6765160.
6. Battaglini F, Naseem M, Lenzi HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018 Nov;16(11):735-745. PMID: 30543689; PMCID: PMC7493692; 7. Sathin IH, Goyal S, Pampalova Y, Sonbol MB, Das H, Haraldsdóttir S, Ahn D, Ciombor KK, Chen Z, Draper A, Berlin J, Bekai-Saab T, Lesinski GB, El-Rayes BF, Wu C. Mismatch Repair (MMR) Gene Alteration and BRAF V600E Mutation Are Potential Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors in MMR-Deficient Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2021 Aug;26(8):668-675. doi: 10.1002/onco.13741. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33631043; PMCID: PMC8342606.
8. Castro-Muñiz MDC, Bartella-Carrillo C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos [Lynch syndrome: genetic, clinical and diagnostic aspects]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018 Jul-Sep;38(3):265-279. Spanish. PMID: 3054073.
9. De Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, Galani F, Negri F. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-S):97-101. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7960. PMID: 30561401; PMCID: PMC692181.