

BIOPSIA LÍQUIDA, TRATAMIENTO DIRIGIDO Y RECHALLENGE: HERRAMIENTAS BASADAS EN LA SELECCIÓN CLONAL PARA UNA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

Autores: Irene Solana López, Ana Manuela Martín Fernández de Soignie, Nadia Sánchez Baños, Carlos de Zea Luque, David Gutiérrez Abad

*Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Fuenlabrada

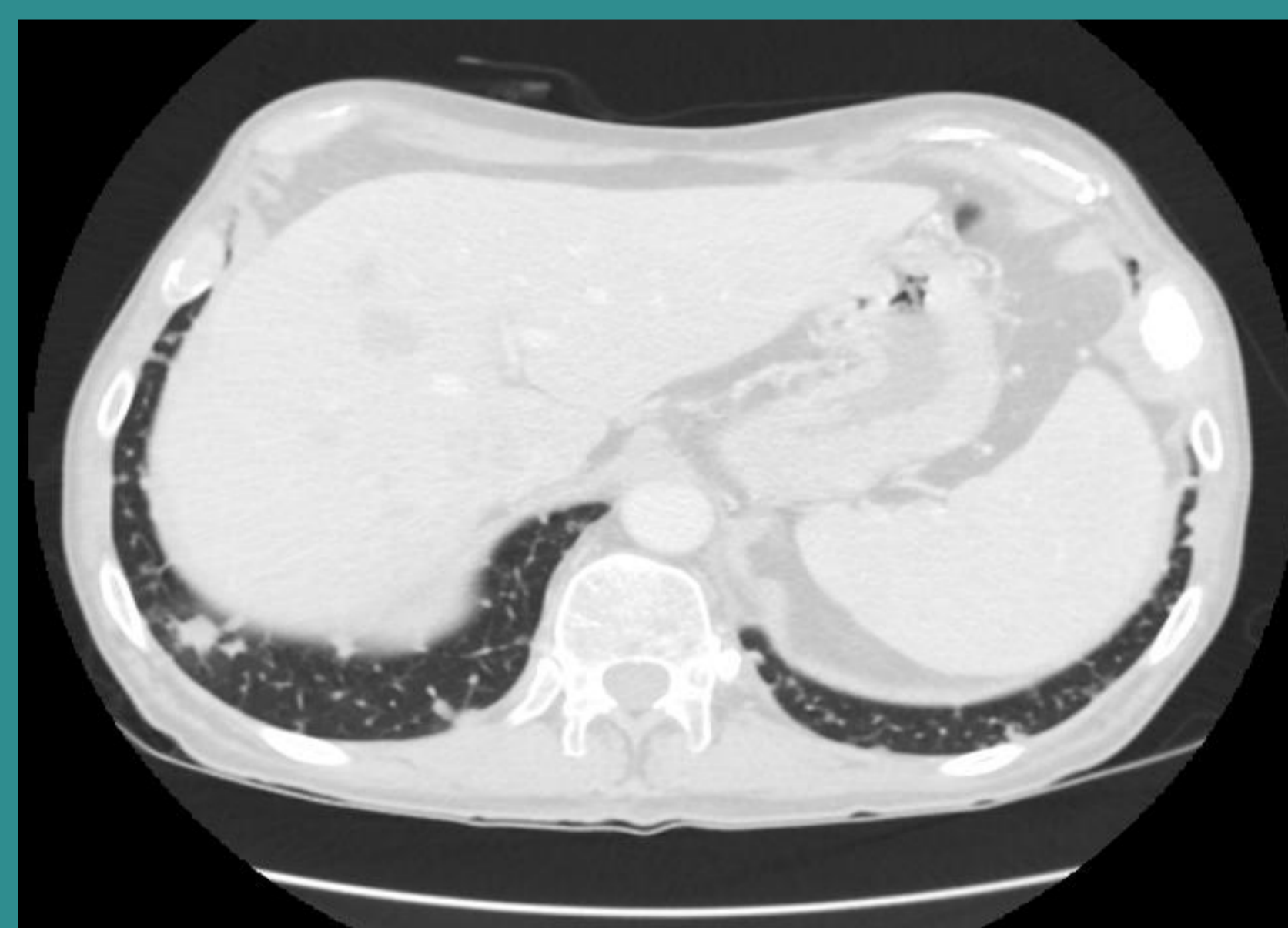
Introducción

El aumento de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y el limitado beneficio de los tratamientos estándar tras progresión a segunda línea de quimioterapia ha originado una búsqueda de alternativas terapéuticas basadas en la medicina de precisión.

Descripción del caso

Varón de 61 años sin antecedentes de interés. En marzo de 2019, a raíz de síndrome constitucional, es diagnosticado de un **adenocarcinoma** de tercio superior de **recto estadio IV** (pulmonar y hepática múltiple) T3-T4aN2M1; **KRAS, NRAS y BRAF nativo sin inestabilidad de microsatélites**. Inicia tratamiento en 1ªL con **FOLFOX-Panitumumab** (EC SEQUENCE). Recibe 27 ciclos, simplificado a 5FU-Panitumumab por neuropatía. Con respuesta parcial como mejor respuesta y tras 14 meses, en julio 2020 progresa a nivel pulmonar iniciando dentro del protocolo 2ªL con **FOLFIRI-Bevacizumab** (17 ciclos con respuesta parcial, SLP: 11 meses). Acude a reevaluación.

Pruebas complementarias



TC toraco-abdomino-pélvico Mayo/2021:

Progresión de la enfermedad hepática y pulmonar. Aparición de lesiones óseas costales, sacras y vertebrales compatibles con metástasis.

En el corte se visualizan metástasis hepáticas y un nódulo pulmonar.

	RESULTADOS BIOPSIA LÍQUIDA
KRAS	Exón 2: Codón 12 y 13 → Nativo Exón 3: Codón 59 y 61 → Nativo Exón 4: Codón 117 y 146 → Nativo
NRAS	Exón 2: Codón 12 y 13 → Nativo Exón 3: Codón 59 y 61 → Nativo Exón 4: Codón 117 y 146 → Nativo
BRAF	Exón 11: Codón 464, 466 y 469 → Nativo Exón 15: Codón 600 → Mutado (V600E)

Evolución

El cambio en las características moleculares del tumor permite emplear en 3ªL **Encorafenib + Cetuximab**. Recibe 8 ciclos con respuesta parcial pero precisa detener el tratamiento por perforación de tumor primario que requiere resección anterior baja de recto.

Tras el postoperatorio por progresión clínica y bioquímica, se decide inicio de 4ªL con **5FU-Aflibercept** en Octubre de 2021. Al 7º ciclo y sin haber sido reevaluado oncológicamente, el paciente ingresa por una sepsis de origen abdominal que finaliza en exitus.



Discusión

La oncología de precisión consiste en la individualización del abordaje terapéutico en base a las características moleculares de cada tumor, redundando en mejores supervivencias y menores efectos adversos.

La **biopsia líquida** detecta mejor la heterogeneidad intratumoral, al analizar material genético vertido al torrente sanguíneo desde todas las localizaciones tumorales.¹

La presión farmacológica ejercida sobre el tumor, favorece la plasticidad tumoral y la selección clonal. En el caso clínico expuesto, la biopsia líquida cobra un papel fundamental en la detección de dianas moleculares emergentes en una enfermedad que es dinámica.¹

Este es el caso de los fármacos anti-EGFR que se emplean en pacientes RAS nativos, favoreciendo la selección clonal de las cepas RAS-mutadas. Con el cambio de línea, disminuyen los clones RAS mutados, aumentando nuevamente la sensibilidad a anti-EGFR, lo que posibilita el **rechallenge** con dichos fármacos.² Previamente, es recomendable valorar la realización de biopsia líquida para comprobar la ausencia de mecanismos de resistencia por ct-DNA (ensayo CHRONOS, fase 2).³

En este caso, gracias a la biopsia líquida se detectó el **cambio del estatus de BRAF** que permitió emplear Encorafenib y Cetuximab (combinación que ha demostrado aumento en SLP, tasa de respuesta y supervivencia global en casos de BRAF V600E)⁴, evitando así el posible fracaso terapéutico de haber optado por un rechallenge con anti-EGFR sin esta reevaluación.

Bibliografía

- Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Sep;14(9):531-548. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.14.
- Ciardello D et al. Biomarker-Guided Anti-Egfr Rechallenge Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers.* 2021;13(8):1941. doi: 10.3390/cancers13081941.
- Sartore-Bianchi, A., Pietrantonio, F., Lonardi, S. et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med* 28, 1612-1618 (2022). doi: 10.1038/s41591-022-01886-0.
- Tabernero J et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E- Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):273-284. doi: 10.1200/JCO.20.02088.