

LA IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

Oscar Ivan Pérez López¹, Julia Alcaide García¹, Carmen Reyna Fortes¹, Juan Luis Moreno Vergel¹, Ismael Mehamed Mohamed¹
1. Hospital Regional Universitario de Málaga

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tercero más común en ambos sexos en todo el mundo y ocupa el segundo lugar en mortalidad. Hasta el 30% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico y del 20% al 50% de los pacientes con enfermedad inicialmente localizada desarrollarán metástasis. En el estadio IV, es fundamental conocer el estado mutacional de RAS-RAF antes de decidir la mejor opción terapéutica, ya que, aproximadamente la mitad de los pacientes presentarán mutación en dichos genes, no siendo subsidiarios de tratamiento con anti-EGFR (1). Habitualmente, estas mutaciones se pueden estudiar en el tejido y en la biopsia líquida.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 69 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diagnosticada en septiembre de 2020 de adenocarcinoma de colon izquierdo estadio IIC (pT4b N0 M0), CDX2 negativo, con estabilidad de microsatélites. Recibe quimioterapia adyuvante con 8 ciclos de XELOX finalizando en junio de 2021, con neurotoxicidad residual persistente por oxaliplatino. En marzo de 2022, se objetiva recidiva, identificándose una lesión adyacente al uréter izquierdo junto con otros implantes tumorales a nivel peritoneal, en pared abdominal, y metástasis hepática en TAC abdomino-pélvico complementado con PET-TC. Se realiza el análisis molecular de KRAS, NRAS y BRAF en tejido tumoral con la técnica Idylla donde no se detectaron mutaciones y se solicita biopsia líquida. Tras debatir el caso en el comité de tumores, se inicia protocolo FOLFIRI-Cetuximab con intención paliativa. Sin embargo, en los resultados de la biopsia líquida basal se identifica de forma preliminar mutación de KRAS, mediante PCR a tiempo real (Idylla). Por tanto, se decide repetir el análisis molecular para mutaciones de KRAS tanto en plasma, como en tejido tumoral.

Los resultados de la biopsia líquida confirmaron la mutación en el codón 12 de KRAS con la técnica Beaming, con una fracción alélica del 0.44%. En el tejido, se volvió a estudiar el bloque utilizado en el primer análisis, confirmándose el estado nativo de RAS-RAF. Sin embargo, en otro bloque diferente del tumor primario resecado, sí que se encontró la mutación de KRAS G12C, concluyendo que se trata de un tumor heterogéneo para KRAS.

Ante los hallazgos se decide continuar con esquema FOLFIRI, suspendiendo cetuximab. En septiembre de 2022, tras 6 ciclos de tratamiento, se confirma progresión de la enfermedad en el TAC de reevaluación. Ante el deterioro del estado general de la paciente se consensúa optar por tratamiento de soporte exclusivo.

TEJIDO TUMORAL:
KRAS nativo

DIAGNÓSTICO:
- Resultado del Test (1) Dispositivo médico de diagnóstico in vitro. Para uso en procedimientos de diagnóstico.
Idylla™ KRAS Mutation Test
GENOTIPO KRAS: NO SE DETECTÓ MUTACIÓN EN LOS CODONES 12,13,59,61,117,146 DE KRAS.
- Resultado del Test (1) Dispositivo médico de diagnóstico in vitro. Para uso en procedimientos de diagnóstico.
Idylla™ NRAS-BRAF Mutation Test
GENOTIPO NRAS: NO SE DETECTÓ MUTACIÓN EN LOS CODONES 12, 13, 59, 61, 117, 146 DE NRAS.
GENOTIPO BRAF: NO SE DETECTÓ MUTACIÓN EN EL CODÓN 600 DE BRAF.
Cq DEL CONTROL DE NRAS: 32.6.

KRAS	Mutado	KRAS2 Cdn 12	Beads: 882	MAFs:0,44%
NRAS	No mutado			
BRAF	No mutado			

BIOPSIA LÍQUIDA:
KRAS mutado

Nuevo bloque de tejido tumoral tras biopsia líquida:
KRAS mutado

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA:

Se repite estudio molecular sobre nuevo bloque de la misma biopsia

DIAGNÓSTICO:

Resultado del Test (1) Dispositivo médico de diagnóstico in vitro. Para uso en procedimientos de diagnóstico.
Idylla™ KRAS Mutation Test
GENOTIPO KRAS: MUTACIÓN DETECTADA EN EL CODÓN 12 DE KRAS Mutación G12C
Proteína p.Gly12Cys
Cambio nucleotídico c.34G>T

DISCUSIÓN

En el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es obligatorio determinar las mutaciones de RAS antes de iniciar tratamiento por tener un valor predictivo negativo de respuesta para el uso de terapia anti-EGFR (1). Solo los CCRm con RAS nativo se benefician de dicha terapia, aunque hasta el 35 % de estos casos no responden al tratamiento anti-EGFR (2). El análisis de RAS se puede realizar en muestras de tejido y plasma, existiendo una concordancia elevada (3). Las discrepancias de RAS entre plasma/tejido pueden deberse a heterogeneidad espacial y temporal del tumor, implicando resistencia primaria a los antiEGFR (3). La heterogeneidad tumoral puede medirse mediante la evaluación cuantitativa de la frecuencia de alelos mutantes (MAF), donde incluso niveles bajos de MAF podrían indicar resistencia a anti-EGFR (4).

Hasta en el 25% de los casos, la biopsia de tejido inicial no es informativa o no es posible realizar el perfil genómico tumoral a la progresión (5). Por ello, una alternativa es la biopsia líquida que permite establecer el perfil molecular tumoral al inicio del tratamiento y a la progresión, permitiendo además capturar la heterogeneidad genómica en el mismo paciente (5). Gracias a la biopsia líquida se pudo identificar la mutación RAS en nuestro paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* (2022).
- Jeantet, Marion; Tougeron, David; Tachon, Gaëlle; Cortes, Ulrich; Archambaut, Céline; Fromont, Gaëlle; Karayan-Tapon, Lucie (2016). *High Intra- and Inter-Tumoral Heterogeneity of RAS Mutations in Colorectal Cancer. International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2015-. doi:10.3390/ijms17122015
- Vidal, J; Muinelo, L; Dalmases, A; Jones, F; Edelstein, D; Iglesias, M; Orrillo, M.; Abalo, A; Rodríguez, C; Brozos, E; Vidal, Y; Candamio, S; Vázquez, F; Ruiz, J; Guix, M; Visa, L; Sikri, V; Albanell, J; Bellosillo, B; López, R; Montagut, C (2017). Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*.
- Martinelli, E.; Ciardiello, D.; Martini, G.; Troiani, T.; Cardone, C.; Vitiello, P.P.; Normanno, N.; Rachiglio, A.M.; Maiello, E.; Latiano, T.; De Vita, F.; Ciardiello, F. (2020). *Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives. Annals of Oncology*, 31(1), 30–40. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.007
- Álvarez-Alegret R, Rojo Todo F, Garrido P, Bellosillo B, Rodríguez-Lescure Á, Rodríguez-Peralta JL, Vera R, de Álava E, García-Campelo R, Remon J. Biopsia líquida en oncología: Consenso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) [Liquid biopsy in oncology: A consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology]. *Rev Esp Patol*. 2020 Oct-Dec;53(4):234-245. Spanish. doi: 10.1016/j.patol.2019.12.001. Epub 2020 Mar 2. PMID: 33012494.