

EJEMPLO PRÁCTICO

Alrededor del 15 % de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado presentan mutaciones somáticas en el gen *EGFR* (OMIM 131550) lo que conduce a la activación constitutiva de la señalización de esta vía, siendo las más frecuentes las deleciones en el exón 19 (del19) y el cambio c.2573T>G ;p.L858R. Los pacientes con estas mutaciones, y que se encuentran en estadios avanzados, se benefician de la terapia con inhibidores del dominio tirosina kinasa de *EGFR* (TKI) de primera y segunda generación: Gefitinib, Erlotinib y Afatinib. Sin embargo, a pesar de las buenas respuestas iniciales, la mayoría de los pacientes progresan al cabo de 1-2 años. En el 60% de los casos, el mecanismo de resistencia se debe a una mayor afinidad del receptor para ATP que para el TKI, debido a la adquisición de la mutación de resistencia c.2369C>T; p.T790M en el gen *EGFR*. En estos casos, los pacientes pueden beneficiarse de TKIs de tercera generación como el Osimertinib.

Presentación del caso

Se presenta el caso de un varón de 62 años, fumador desde hace 40, 22 paquetes al año. No tiene antecedentes familiares de cáncer ni antecedentes médicos importantes.

Presenta dolor en el costado derecho que aumenta al respirar y ha sufrido una pérdida de peso de 3 kg en un mes por lo que el paciente decide ir a urgencias. A su llegada se le realiza una radiografía de tórax, en la cual se observa una masa en el lóbulo medio derecho, por lo que es ingresado para completar el estudio.

Se le realiza un TAC toraco-abdominal donde se confirma la presencia de una masa en el lóbulo derecho, así como la presencia de lesiones hepáticas, y lesión lítica, siendo ambas sugestivas de metástasis.

Paralelamente se lleva a cabo una broncoscopia, tomando muestra para biopsia. El servicio de Anatomía Patológica diagnostica el tumor como Adenocarcinoma de pulmón *EGFR* mutado positivo para la deleción del exón 19.

Con el diagnóstico de Adenocarcinoma de pulmón T2N2M1 (estadio IV por afectación hepática y ósea) *EGFR* mutado del19, se inicia el tratamiento de primera línea con Erlotinib, un TKI de primera generación.

La primera muestra de ADNtc corresponde con el inicio del tratamiento del paciente, estableciéndose un seguimiento del estudio de biomarcadores cada dos meses. Dicho estudio corresponde a una cuantificación del número de copias de ADNtc por mL de sangre. Las mutaciones a testar en este caso fueron la deleción del exón 19 (activadora), y la p.T790M (resistencia).

El resultado obtenido al inicio del tratamiento es de 1250 copias/mL de ADN mutado para la deleción del exón 19.

En las tres siguientes muestras de seguimiento, correspondientes a los 2,4 y 6 meses a partir del inicio del tratamiento, se observa una disminución del número de copias/mL de ADN mutado. Se llega incluso a no detectar dicha mutación. Tampoco se detecta la mutación de resistencia p.T790M.

A los 8, 10 y 12 meses de seguimiento el número de copias/mL mutadas aumenta de manera exponencial, pudiendo relacionarse con la progresión tumoral. Por el contrario, la mutación de resistencia p.T790M continúa saliendo negativa.

En la siguiente muestra (a los 14 meses del inicio del tratamiento) se sigue detectando la presencia de ADN tumoral mutado del19, llegando incluso a niveles superiores a los registrados con anterioridad.

Paralelamente en estas fechas se realiza un TAC al paciente, en el que se observa la progresión tumoral: existe un aumento de la masa en el lóbulo derecho, así como un aumento de la lesión hepática.

Al haberse evidenciado la progresión, y siguiendo los criterios RECIST, se decide cambiar el fármaco de Erlotinib a Afatinib, un TKI de segunda generación.

Se continúa con la monitorización, tomando la primera muestra desde el cambio de tratamiento. La disminución del número de copias mutadas es significativa, pasando a 650 copias/mL. Además, la mutación de resistencia p.T790M continúa indetectable, lo que es compatible con una buena respuesta al nuevo fármaco.

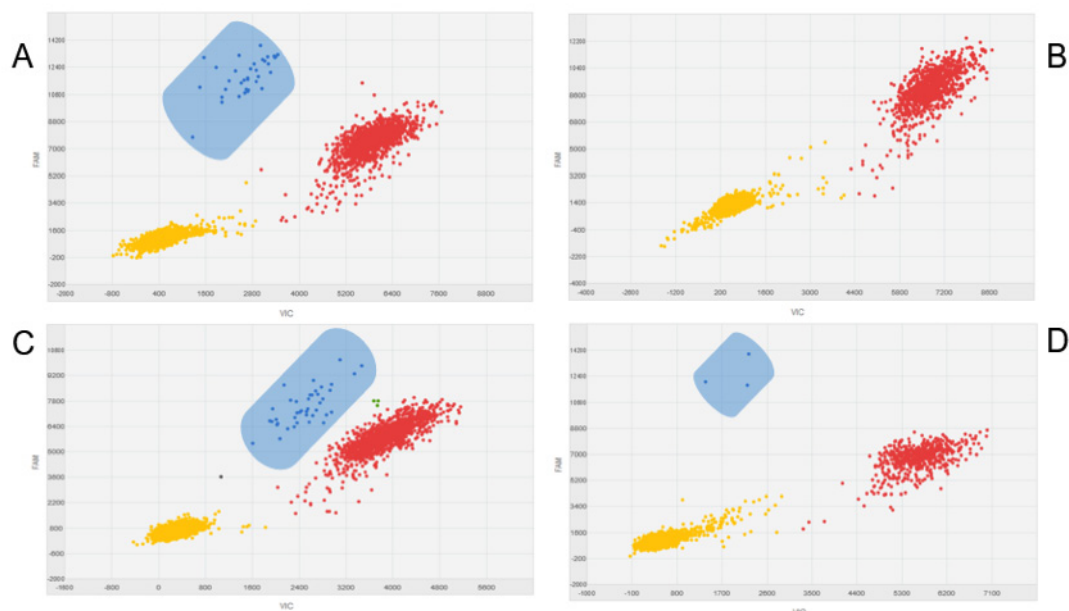


Figura 3: Diagrama de dispersión de 4 muestras. Cada color corresponde a una sonda diferente: azul corresponde a la sonda FAM que identifica el ADN mutado, rojo corresponde a la sonda VIC que identifica el ADN wild-type y verde corresponde a la mezcla de ambas sondas cuando convergen en un mismo pocillo ADN mutado y ADN wild-type. El color amarillo corresponde a los pocillos no amplificados.

Las diferentes imágenes corresponden a: 3A inicio del tratamiento; 3B disminución; 3C progresión; 3D descenso debido al cambio de tratamiento.

En conclusión, la monitorización del tratamiento a través del estudio de ADN tumoral circulante por PCR digital, ha permitido un seguimiento continuo del estado tumoral, siendo un elemento de apoyo importante para la toma de decisiones clínicas y terapéuticas.

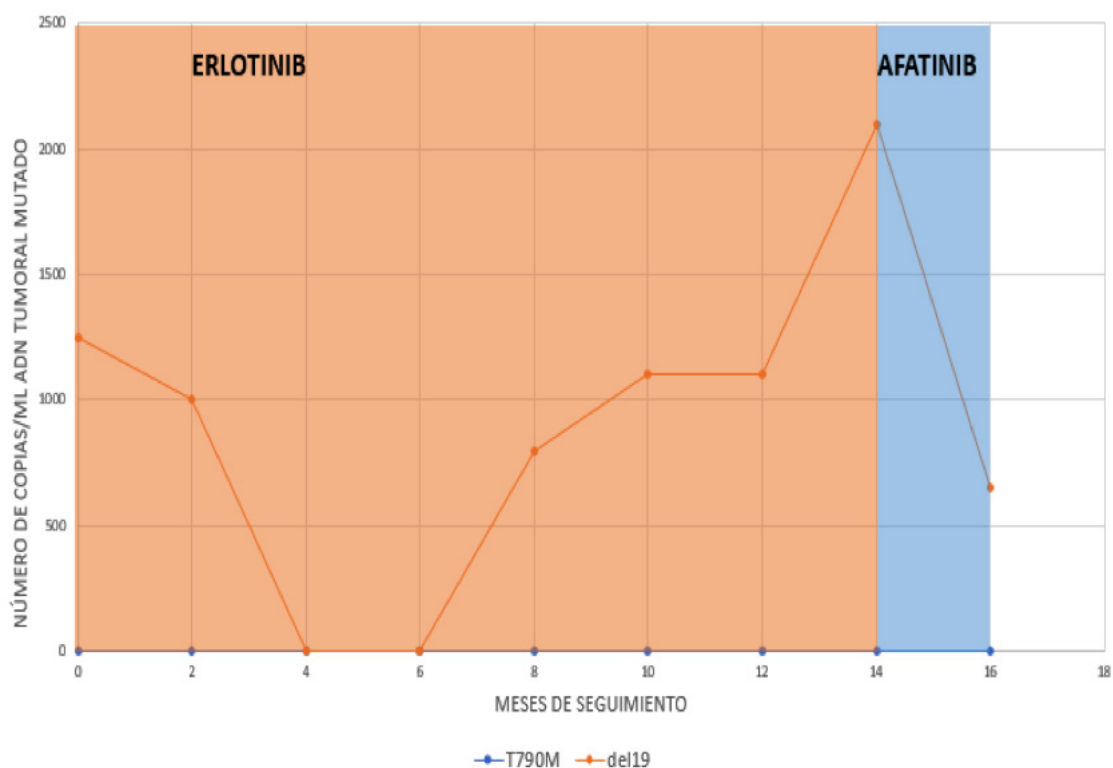


Figura 4: Gráfica donde se observa el descenso inicial del número de copias/ mL, el aumento por la progresión, y el posterior descenso del número de copias con la mutación del 19.