



SEGUNDO PREMIO

CUANDO LA NGS NO ES SUFICIENTE: EL VALOR DE MANTENER UNA ALTA SOSPECHA CLÍNICA EN LA ERA DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN

TEMA

Biología molecular

AUTOR PRINCIPAL

Ana Goás Gómez. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

COLABORADORES

María Martí Pi – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Alberto Romero Monleón – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Karla Andrea Osorio Macassi – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Marina Arribas Velas – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Sara Esteras Per – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Clara Gracia Cantero – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Cristina Fernández Simón – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Julia Jiménez Elbaile – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

SUPERVISIÓN

Dolores Isla Casado – Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza



CASO CLÍNICO:

Varón de 40 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés. No hábitos tóxicos, nunca fumador.

Diagnosticado en agosto/2024 por biopsia hepática de Adenocarcinoma (ADC) de pulmón T4N3M1c. Estadio IVb (metástasis hepáticas, peritoneales, óseas), PD-L1 negativo, estudio molecular (NGS) sin mutaciones accionables, CEA 689 ng/mL.

Derivado desde otro centro a nuestro Servicio en septiembre/2024, se completa estudio de extensión (incluyendo colonoscopia), se realiza asesoramiento genético y NGS en biopsia líquida, sin encontrar alteraciones genómicas accionables. Había comenzado tratamiento con nivolumab – ipilimumab + carboplatino – pemetrexed (2 ciclos de inducción), recibe 4 ciclos en total del 28/8/24 al 31/10/24. En la reevaluación de noviembre/2024, el PET-TC muestra una respuesta disociada (respuesta torácica y empeoramiento lesiones hepáticas) pero ante beneficio clínico y analítico se mantiene el mismo tratamiento.

En diciembre/2024 elevación progresiva del CEA a 2.546 ng/mL, por lo que se decide repetir biopsia hepática. En enero/2025 obtenemos los resultados de la biopsia, confirmando diagnóstico de ADC de pulmón, con NGS, de nuevo, sin alteraciones genómicas accionables.

En PET-TC de reevaluación de febrero/2025 describen respuesta parcial con estabilización hepática, pero persiste elevación del CEA a 5.207 ng/mL. Dada la alta sospecha clínica de la existencia de una mutación accionable no detectada previamente, se decide solicitar estudio genómico single-test: inmunohistoquímica de ROS-1 y ALK, y FISH de RET; con resultado positivo para ROS-1. En marzo/2025 comienza tratamiento con inhibidor de ROS-1, Entrectinib (-1 nivel de dosis por transaminitis). En el primer control clínico – analítico se objetiva reducción de transaminasas y CEA a 2.560 ng/mL. Se escala a dosis estándar de 600 mg/día. En el momento actual continua con Entrectinib, con excelente tolerancia y pendiente de nueva reevaluación con prueba de imagen. CEA actual 558 ng/mL.

DISCUSIÓN:

Las fusiones del gen ROS-1 están presentes en aproximadamente el 1-2% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, y son más frecuentes en individuos jóvenes, no fumadores y con histología de adenocarcinoma (1).

Aunque técnicas de estudio molecular como la NGS basada en análisis de ADN son herramientas fundamentales en la búsqueda y diagnóstico de biomarcadores, no están exentas de limitaciones y pueden presentar dificultades para detectar fusiones génicas debido a la presencia de intrones largos y secuencias repetitivas, lo que puede afectar la precisión del análisis y por tanto limitar su aplicabilidad clínica. Por otro lado, el estudio basado en ARN analiza y cuantifica directamente los transcritos de fusión siendo más preciso que los paneles de ADN en el tejido tumoral, pero puede verse limitado por la calidad y la cantidad del ARN (2). Es por ello que, en escenarios de alta sospecha clínica, técnicas complementarias como la inmunohistoquímica (IHQ) o FISH pueden ser determinantes para identificarlas.

Además, sabemos que los tumores presentan una gran plasticidad biológica que puede conducir a la aparición de nuevas alteraciones genómicas a lo largo del curso de la enfermedad, por lo que las pruebas moleculares deben repetirse en los casos en que la existencia o aparición de un mecanismo de resistencia en las mismas pueda conducir a opciones terapéuticas alternativas. En consecuencia, los oncólogos no sólo debemos decidir quién debe someterse a las pruebas, sino también cuántas veces y cuándo (3).

Por ello, en el caso de nuestro paciente, a pesar de la ausencia de mutaciones genómicas accionables en 3 estudios moleculares (2 NGS en muestra tumoral y 1 en biopsia líquida), la progresión clínica y la elevación del CEA llevaron a aplicar técnicas más directas para la detección de posibles mutaciones accionables sobre ROS-1, ALK y RET, confirmándose finalmente una fusión en ROS-1 mediante inmunohistoquímica. Este hallazgo ha tenido un impacto terapéutico crucial, permitiendo cambiar a una terapia dirigida con un inhibidor de ROS-1 (Entrectinib), consiguiendo una llamativa y temprana respuesta en los marcadores tumorales (CEA), manteniendo una buena tolerancia clínica en el paciente.

Así, con este caso queremos remarcar la importancia de mantener un alto nivel de sospecha clínica en pacientes con adenocarcinoma de pulmón que presentan un perfil característico, como edad joven, ausencia de factores de riesgo convencionales y una evolución agresiva o errática frente a tratamientos estándar. Todo ello nos debe llevar a una búsqueda exhaustiva y dirigida de alteraciones genómicas accionables que puedan tener implicaciones terapéuticas significativas y nos permitan llevar a cabo una medicina de precisión en los pacientes oncológicos. ▶

► **CONCLUSIÓN:**

- La NGS puede no detectar todas las alteraciones genéticas. Pruebas complementarias como la IHQ y/o FISH son clave en casos seleccionados.
- Mantener una alta sospecha clínica en pacientes seleccionados es crucial para alcanzar un diagnóstico óptimo y preciso.
- La rebiopsia en progresión atípica es una estrategia fundamental para optimizar el manejo terapéutico.
- La medicina de precisión y el abordaje multidisciplinar mejoran el pronóstico y calidad de vida del paciente oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yang J, Pyo JS, Kang G. Clinicopathologic characteristics of patients with ROS1 fusion gene in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Oncol.* 2018;2018:2789860
2. Bruno R, Fontanini G. Next Generation Sequencing for Gene Fusion Analysis in Lung Cancer: A Literature Review. *Diagnostics (Basel).* 2020 Jul 27;10(8):521
3. De la Haba-Rodriguez J, et al. SEOM-GETTHI clinical guideline for the practical management of molecular platforms (2021). *Clin Transl Oncol.* 2022 Apr;24(4):693-702