

EGFR parece, BRAF también puede ser

EGFR appears to be, and BRAF may be too

Marina Fernández-Ochoa^{1,2*}, Marina Fernández², Andrea Pérez², Arantxa Agulleiro², Diego Martín²,
Elisa Guadalupe² e Inés Domingo²

¹Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid; ²14.º Curso de Competencias en Cáncer de Pulmón, Doctaforum y el Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECPC). España

Resumen

Introducción: La adquisición de alteraciones en BRAF constituye un mecanismo infrecuente de resistencia adquirida a los inhibidores de EGFR en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). La aparición de BRAF V600E asociada a la pérdida aparente de la mutación inicial de EGFR representa un fenómeno excepcional y escasamente descrito. **Presentación del caso:** Varón de 69 años, nunca fumador, diagnosticado en 2020 de adenocarcinoma pulmonar estadio IB, tratado mediante lobectomía. Tras una recaída metastásica en 2022, el análisis molecular retrospectivo de la pieza quirúrgica identificó una mutación EGFR L858R, iniciándose tratamiento con osimertinib, con control de la enfermedad durante más de tres años. En octubre de 2025 presentó progresión pulmonar y suprarrenal. La biopsia de la recaída confirmó adenocarcinoma pulmonar con expresión de PD-L1 > 50% y reveló una mutación BRAF V600E, sin detectarse la mutación EGFR previamente identificada. **Discusión:** Ante la sospecha de resistencia adquirida mediada por evolución clonal, se inició tratamiento con carboplatino y pemetrexed, manteniendo osimertinib, alcanzándose una respuesta morfológica completa tras cuatro ciclos. **Conclusiones:** Este caso describe un mecanismo inusual de resistencia a osimertinib, caracterizado por la aparición de BRAF V600E y la pérdida aparente de la mutación original de EGFR. La rebiopsia en el momento de la progresión resulta fundamental para identificar mecanismos de escape y orientar la estrategia terapéutica.

Palabras clave: Adenocarcinoma pulmonar. EGFR. BRAF V600E. Resistencia adquirida. Heterogeneidad tumoral. Evolución clonal.

Abstract

Introduction: Acquired BRAF alterations are an uncommon mechanism of resistance to EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC). The emergence of BRAF V600E together with the apparent loss of the original EGFR mutation is exceptionally rare and has been only sporadically reported. **Case presentation:** A 69-year-old never-smoker was diagnosed with stage IB lung adenocarcinoma in 2020 and underwent lobectomy. Following metastatic recurrence in 2022, retrospective molecular testing of the surgical specimen identified an EGFR L858R mutation, and treatment with osimertinib was initiated, resulting in disease control for more than three years. In October 2025, the patient developed pulmonary and adrenal disease progression. Biopsy of the recurrent lesion confirmed lung adenocarcinoma with PD-L1 expression > 50% and identified a BRAF V600E mutation, while the previously detected EGFR mutation was no longer identified. **Discussion:** Suspecting acquired resistance driven by clonal evolution, treatment with carboplatin and pemetrexed was started while osimertinib was

*Correspondencia:

Marina Fernández-Ochoa
E-mail: m.fdez.ochoa@gmail.com

Recibido: 01-05-2026
Aceptado: 22-05-2026
DOI: 10.24875/GECPLC.M26000015

Available online: 23-07-2026
Lung Cancer Clin. Res. J. 2026;2(1):24-26
www.lccrjournal.com

3081-6335 / 2026 © Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*continued, leading to a complete metabolic and radiological response after four cycles. **Conclusions:** This case highlights an unusual mechanism of resistance to osimertinib, characterized by the emergence of BRAF V600E and the apparent loss of the original EGFR mutation. Repeat tumor biopsy at the time of progression remains essential to identify resistance mechanisms and guide treatment decisions.*

Keywords: Lung adenocarcinoma. EGFR. BRAF V600E. Acquired resistance. Tumor heterogeneity. Clonal evolution.

Antecedentes

Varón de 69 años, trabajador de hostelería, nunca fumador, sin antecedentes relevantes ni tratamiento habitual. Diagnosticado en septiembre de 2020 de adenocarcinoma de pulmón en el lóbulo superior derecho (cT2N0M0) tras un cuadro de fiebre y disfonía. En octubre de 2020 se le realizó lobectomía superior derecha con linfadenectomía mediastínica (4R, 8, 9, 10R, 13S2). Anatomía patológica: adenocarcinoma con patrón lepidico pT2aN0M0 (estadio IB), sin factores de riesgo. No recibió tratamiento adyuvante. No se realizó estudio molecular inicial. Seguimiento con tomografía computarizada (TC) y antígeno carcinoembrionario (CEA) sin recidiva hasta junio de 2022, cuando se evidenció recaída perihiliar derecha y metástasis ósea única en hueso ilíaco, confirmadas por tomografía por emisión de positrones (PET-TC) con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) y elevación del CEA a 78 ng/ml. No se obtuvo muestra diagnóstica en dos intentos de biopsia broncoscópica y la lesión ósea no era accesible. Se realizó estudio molecular retrospectivo sobre la pieza quirúrgica (Idylla™) y se identificó una mutación EGFR L858R, con BRAF, ALK y ROS1 *wild-type* y PD-L1 15%. En agosto de 2022 inició tratamiento con osimertinib 80 mg/día. Presentó enfermedad estable como mejor respuesta, con normalización del CEA, manteniéndose en control hasta octubre de 2025, cuando consulta por disfonía.

Exploración física

Ningún hallazgo patológico.

Exploraciones complementarias

Elevación del CEA a 65 ng/ml (normal el mes previo). TC de tórax, abdomen y pelvis: crecimiento de nódulo hiliar derecho en el lóbulo inferior derecho (22 mm), sugestivo de recidiva. PET-TC con 18F-FDG: nódulo hiliar derecho adyacente a la bifurcación del bronquio lobar inferior (24,8 × 22,4 mm; SUVmáx 7,87), nódulo de 7 mm adyacente al bronquio lobar

superior (SUVmáx 3,37), nódulo subcarinal (SUVmáx 2,38) y engrosamiento suprarrenal izquierdo (28,3 × 18,2 mm; SUVmáx 9,3). Lesión ósea ilíaca estable y sin captación. Resonancia magnética cerebral: sin metástasis. Biopsia con aguja gruesa del nódulo perihiliar derecho: adenocarcinoma pulmonar con PD-L1 > 50% (TPS 65%). Estudio molecular de la recaída (FoundationOne CDx): EGFR *wild-type* y BRAF p.V600E (c.1799T>A; VAF 11%). Resto de genes analizados: sin alteraciones. Biopsia líquida (FoundationOne Liquid CDx): ctDNA < 1%, sin alteraciones accionables. El paciente mantuvo el osimertinib durante todo el proceso diagnóstico, incluidas las biopsias.

Diagnóstico

Nos encontramos ante un adenocarcinoma de pulmón en estadio IV, con afectación pulmonar, suprarrenal y ósea, en progresión tras la primera línea de tratamiento con osimertinib. El paciente presentó un intervalo libre de enfermedad de 3 años y 2 meses desde el inicio del tratamiento dirigido hasta la progresión radiológica y bioquímica. En el momento de la progresión se objetivó un cambio en el perfil molecular respecto al tumor inicial. En la pieza quirúrgica del año 2020 se había identificado una mutación en EGFR L858R, con BRAF *wild-type*. Sin embargo, en la biopsia de 2025 no se detectó mutación en EGFR y sí la presencia de BRAF V600E. Aunque no puede excluirse de manera absoluta la posibilidad de un segundo primario pulmonar –especialmente considerando que en la recaída de 2022 no se obtuvo confirmación histológica–, la localización de la progresión en el lecho quirúrgico y la evolución radiológica longitudinal apoyan con mayor probabilidad la hipótesis de un mecanismo de resistencia adquirida mediado por reprogramación clonal bajo presión terapéutica.

Tratamiento

La adquisición de mutaciones en BRAF, especialmente BRAF V600E, constituye un mecanismo

descrito, aunque infrecuente (1-5%), de resistencia adquirida en el cáncer de pulmón no microcítico con mutación inicial en EGFR tratado con inhibidores de la tirosina cinasa de tercera generación. Lo singular de este caso no es solo la aparición de BRAF V600E, sino la aparente pérdida de la mutación en EGFR en la biopsia de progresión. Es relevante considerar que el paciente continuó con osimertinib durante la realización de la biopsia, lo que pudo haber condicionado una presión selectiva favoreciendo la expansión de clones EGFR *wild-type* portadores de BRAF V600E como vía dominante de escape, sin poder excluir la persistencia subclonal de EGFR mutado no detectable. En noviembre de 2025 se decidió iniciar tratamiento combinado con carboplatino (AUC 5) y pemetrexed (500 mg/m²), manteniendo el osimertinib a 80 mg/día, siguiendo la estrategia del esquema COMPEL.

Evolución y seguimiento

Tras el primer ciclo de tratamiento se objetivó un descenso progresivo del CEA hasta valores cercanos a la normalidad. Tras completar cuatro ciclos, la PET-TC mostró respuesta morfometabólica completa. Actualmente el paciente continúa en fase de mantenimiento con

pemetrexed y osimertinib, con buena tolerancia y respuesta mantenida.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los protocolos de su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.