

Personalización del tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas

Alma Delia Campos-Parra,¹ Graciela Cruz-Rico,¹ Óscar Arrieta^{1,2}

* Laboratorio de Oncología Experimental, ** Clínica de tumores torácicos, Instituto Nacional de Cancerología.

CASO CLÍNICO

A. Mujer de 58 años de edad con antecedentes heredo-familiares de cáncer de tiroides en hermana. Tabaquismo desde los 20 a los 30 años con cinco cigarros al día, índice tabáquico de 2.5 y tabaquismo pasivo durante 17 años. Histerectomía a los 43 años por miomatosis uterina con tratamiento hormonal por 15 años. Colocación de implantes mamarios. Colectomía diez años previos. Diagnóstico principal: cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico, manifestado por disnea, dolor cervical y lumbar. El diagnóstico histopatológico de biopsia de hueso mostró adenocarcinoma poco diferenciado estadio IV. Se detectaron múltiples metástasis óseas por gammagrafía ósea, también se determinó enfermedad metastásica pulmonar por tomografía axial computarizada (TAC).

CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

El cáncer de pulmón se divide en dos grupos: cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP); este último es el subtipo más frecuente en la población, ya que representa aproximadamente 75% de todos los tumores pulmonares. El CPCNP a su vez se divide principalmente en tres tipos histológicos: carcinoma escamoso, adenocarcinoma y carcinoma de células grandes.¹

Esta neoplasia tiene un pronóstico pobre de sobrevida por la baja efectividad de los tratamientos

asociada con el desarrollo de resistencia tumoral intrínseca y adquirida, manifestada clínicamente por progresión temprana y respuestas transitorias. La principal causa del cáncer de pulmón es el tabaquismo; sin embargo, existen otros factores de riesgo: factores genéticos, hormonales, exposición a metales pesados y al humo de leña.³

La carcinogénesis pulmonar es un proceso crónico que involucra múltiples alteraciones genéticas, celulares y tisulares, resultado de modificaciones en genes que regulan el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis, lo que finalmente lleva al desarrollo de cáncer invasivo o metastásico. Esta neoplasia es la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial tanto en hombres como en mujeres.¹ En 2009 se registraron 200,000 nuevos casos de cáncer de pulmón. A nivel mundial, en 2010 se pronosticaban 1,300,000 casos diagnosticados. De los pacientes con cáncer pulmonar, sólo 16% sobrevive a cinco años [*surveillance epidemiology and end result (seer) statistics*. (Available from: <http://seer.cancer.gov>)], por lo que es un grave problema de salud.²

Diferentes estudios moleculares han reportado modificaciones en vías de señalización que contribuyen a la tumorigénesis del pulmón. Algunas de ellas involucran a las proteínas como el EGFR, KRAS, CMET y AKT. El receptor de factor de crecimiento epidérmico, mejor conocido como EGFR, se ha asociado con la carcinogénesis y progresión del tumor a través de diferentes mecanismos como la sobreexpresión del receptor y el ligando, así como también a través de diferentes mutaciones, las cuales se

asocian con la activación de distintas vías de señalización.

Caso clínico

B. Debido al pobre estado funcional, la paciente recibió, dos ciclos de quimioterapia (monodroga) a base de carboplatino, con deterioro clínico y toxicidad hematológica significativa.

TRATAMIENTO PARA EL CPCNP

Existen diferentes opciones para el tratamiento del CPCNP: radioterapia, cirugía y quimioterapia, dependiendo del estadio del tumor. La combinación del cisplatino con agentes de tercera generación (como el paclitaxel) ha alcanzando respuestas objetivas del 20-35%, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de cuatro a cinco meses y una supervivencia global (SG) de ocho a 11 meses.¹³ Los regímenes actuales de quimioterapia tienen una eficacia limitada, con un modesto beneficio en términos de supervivencia y conllevan una toxicidad significativa que da lugar a que muchos pacientes no reciban este tratamiento, incluso en el marco de terapia de primera línea.

De acuerdo con esto, es necesario proporcionar a los pacientes agentes menos tóxicos, como las novedosas terapias dirigidas, con el potencial de mejorar la eficacia y mantener una buena calidad de vida con una baja toxicidad.

La inhibición de receptores con actividad de cinasa de tirosina (TK) mediante la administración de anticuerpos monoclonales, RNAs de interferencia y/o inhibidores de cinasa de tirocina (TKIs) impiden la proliferación y la supervivencia de células neoplásicas induciendo el arresto celular y apoptosis.

Los tratamientos moleculares contra la vía del EGFR son una de las estrategias terapéuticas en el CPCNP. Los tratamientos con agentes biológicos (como anticuerpos monoclonales y TKIs) son la opción para ser usados como tratamientos de primera y segunda línea en pacientes con CPCNP avanzado, ya que presentan una toxicidad aceptable y han mostrado resultados sorprendentes en un grupo particular de pacientes. Los anticuerpos como el cetuximab,¹⁴ se unen competitivamente al dominio extracelular del EGFR inhibiendo la asociación de su ligando e impidiendo su dimerización, fosforilación y activación. Además, la inhibición del receptor induce su baja regulación y eventualmente su internalización y degradación, proceso que explica la actividad antitumoral de estos anticuerpos.¹⁵

Caso clínico

C. La tomografía después de tratamiento con carboplatino mostró progresión de la enfermedad a nivel pulmonar y hepático (Figura 1).

RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

El gen del EGFR se localiza en el brazo corto del cromosoma 7 y codifica para una proteína transmembranal con un tamaño molecular aproximado de 170 kDa. Pertenece a una familia de cuatro receptores de membrana con actividad de cinasa de tirosina:

- ErbB1 (EGFR, HER1).
- ErbB2 (HER2/neu).
- ErbB3 (HER3).
- ErbB4 (HER4).

Todos los miembros de esta familia presentan una estructura similar que consta de tres regiones:⁵

- **Región extracelular.** Donde se localiza el dominio de unión al ligando.
- **Región transmembrana.** Donde se ancla a la membrana plasmática.
- **Región intracelular.** Donde se encuentra el dominio de TK.

En respuesta a la unión de diferentes ligandos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α), beta-celulina, epiregulina y amfiregulina, el EGFR es capaz de dimerizar con otro receptor del mismo tipo (homodimerización), o bien, con otros receptores de la misma familia (hetero-dimerización) para inducir la activación de su dominio de TK y llevar a cabo su autofosforilación en cinco residuos de tirosina (Tyr 1173, 1148, 1086, 1068 y 992).⁷ La autofosforilación permite la activación de múltiples vías de señalización río abajo como la vía de RAS-RAF-MAPK, la PI3K y la vía STAT, que inducen la regulación de la proliferación e invasión celular, angiogénesis, inhibición de la apoptosis y metástasis⁸ (Figura 2).

La vía de RAS-RAF-MAPK activada constitutivamente por el EGFR influencia la adquisición de un fenotipo maligno a través de la síntesis de DNA y la proliferación celular descontrolada.⁵ Por otra parte, se han reportado mutaciones en KRAS que aparecen en eventos tempranos del CPCNP, principalmente en adenocarcinomas. Estas mutaciones son recíproca-

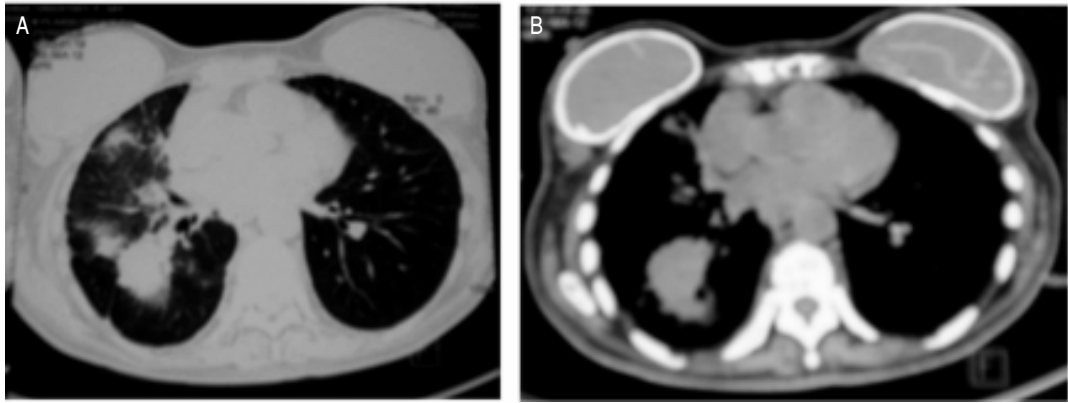


Figura 1. Tomografía computarizada inicial de la paciente con CPCNP avanzado, se muestra la progresión de la enfermedad pulmonar. La paciente ingresó al Instituto Nacional de Cancerología e inició segunda línea de tratamiento con erlotinib, un inhibidor tirosina cinasa del EGFR.

mente excluyentes de las mutaciones del EGFR y se asocian con la resistencia a los TKIs.³

La actividad constitutiva del EGFR se ha observado en más de 60% de pacientes con CPCNP,¹⁰ y se debe a diferentes mutaciones presentes en el receptor. Estas mutaciones representan 50% en no fumadores respecto a 10% de fumadores, y al 40% en adenocarcinomas respecto a 3% de otras histologías.¹¹ Más de 90% de estas mutaciones se localizan en los exones 19 y 21 (deleciones y la mutación puntual L858R, respectivamente) del EGFR, donde se localiza el sitio de unión al ATP del dominio TK (Figura 1 y 2).¹² Tanto las deleciones del exón 19 como la mutación puntual L858R resultan ser mutaciones de respuesta a TKIs, como son el gefitinib y el erlotinib.^{11,16}

El marcador más usado y confiable para la selección de pacientes candidatos a ser tratados con TKIs es la detección de mutaciones en los exones 19 al 21 del EGFR. Desafortunadamente se ha observado que 50% de los pacientes tratados con TKIs desarrollan resistencia adquirida después de seis o 12 meses de tratamiento con dichos agentes, debido a que se genera la mutación T790M en el exón 20 del EGFR. Esta mutación reduce hasta cien veces la capacidad inhibitoria de los TKIs. Los estudios de modelado estructural han postulado que la mutación T790M genera un incremento de unión del ATP (adenosín-trifosfato) al EGFR por más de un orden de magnitud, lo que facilita la fosforilación del EGFR, especialmente cuando se encuentra en conjunto con la mutación L858R, lo que origina la resistencia al gefitinib o al erlotinib.⁵

ERLOTINIB, INHIBIDOR DE LA ACTIVACIÓN DEL EGFR

El erlotinib es una molécula pequeña que funciona como inhibidor del dominio intracelular con acti-

vidad de TK del EGFR, se une de manera reversible a este dominio compitiendo con el ATP e inhibiendo la transfosforilación de los residuos de tirosina del EGFR y bloquea las señales de transducción.^{17,18} El erlotinib ha mostrado considerables índices de respuesta en estudios clínicos fase II en pacientes con CPCNP avanzado que recibieron tratamiento previo. Basado en un estudio clínico randomizado fase III,¹⁹⁻²¹ el erlotinib fue aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de CPCNP localmente avanzado o metastásico que haya fallado al menos a una primera línea de quimioterapia.

El estudio internacional BR.21 randomizó 731 pacientes con CPCNP avanzado que fallaron previamente a uno o dos regímenes de quimioterapia a re-

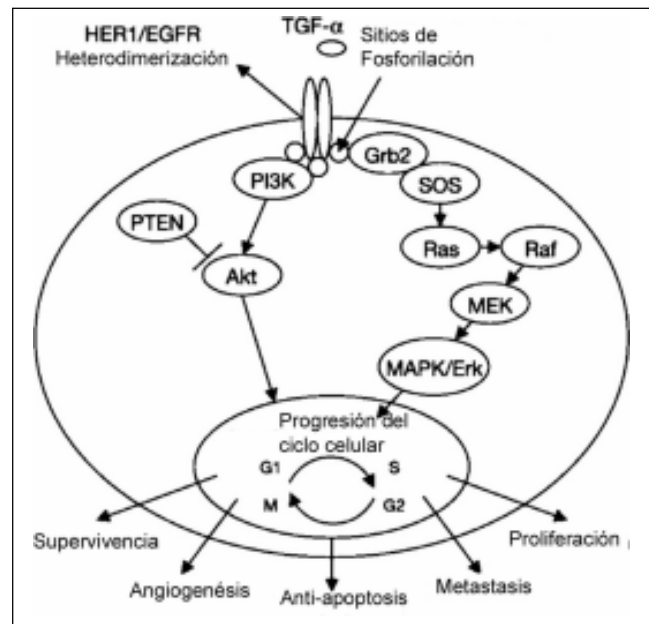


Figura 2. Representación esquemática de la vía de señalización del EGFR. Tomado y modificado de referencia 9.

cibir erlotinib o placebo (estudio NCIC-CTG BR.21).²¹ Tanto la respuesta al tratamiento (8.9% vs. < 1%, p < 0.001), la SG (6.7 vs. 4.7 meses, p < 0.01) y la calidad de vida de los pacientes mejoró significativamente en el grupo que recibió erlotinib.²¹ El género femenino, el origen asiático sin historia de tabaquismo y el adenocarcinoma se asociaron con la respuesta; la ausencia de historia de tabaquismo fue la única característica clínica asociada con un beneficio en la supervivencia. Las tasas de respuesta y tolerancia a erlotinib fueron confirmadas en 6,708 pacientes dentro del estudio TRUST.²² Los análisis multivariados que evalúan características clínico-patológicas sugieren que los pacientes con adenocarcinomas, sin antecedentes de tabaquismo y con expresión de EGFR correlacionan con las respuestas al erlotinib.²³ Sin embargo, en el estudio BR.21 la expresión, el número de copias y el análisis de mutaciones del EGFR no muestran

una asociación significativa con la supervivencia de los pacientes cuando se hacen análisis multivariados, pero sugieren estudios prospectivos.²⁴

La adición de erlotinib a la quimioterapia estándar basada en platinos (como tratamiento de primera línea para CPCNP avanzado) no resulta benéfica.^{25,26} No obstante, estudios sugieren que la supervivencia puede aumentar cuando se administra erlotinib a los pacientes que tuvieron una enfermedad estable o respondieron a la quimioterapia.

Un estudio fase II en pacientes con carcinoma bronquioalveolar que recibieron erlotinib mostró una respuesta del 25% que correlacionó con tabaquismo negativo y con mutaciones en EGFR y no hubo respuesta en pacientes con mutaciones en KRAS.²⁷ En otro estudio fase II en el que se usó erlotinib en 150 pacientes con CPCNP se reportó una respuesta que correlacionó con las características clínicas asociadas: adenocarcinoma y la exposición

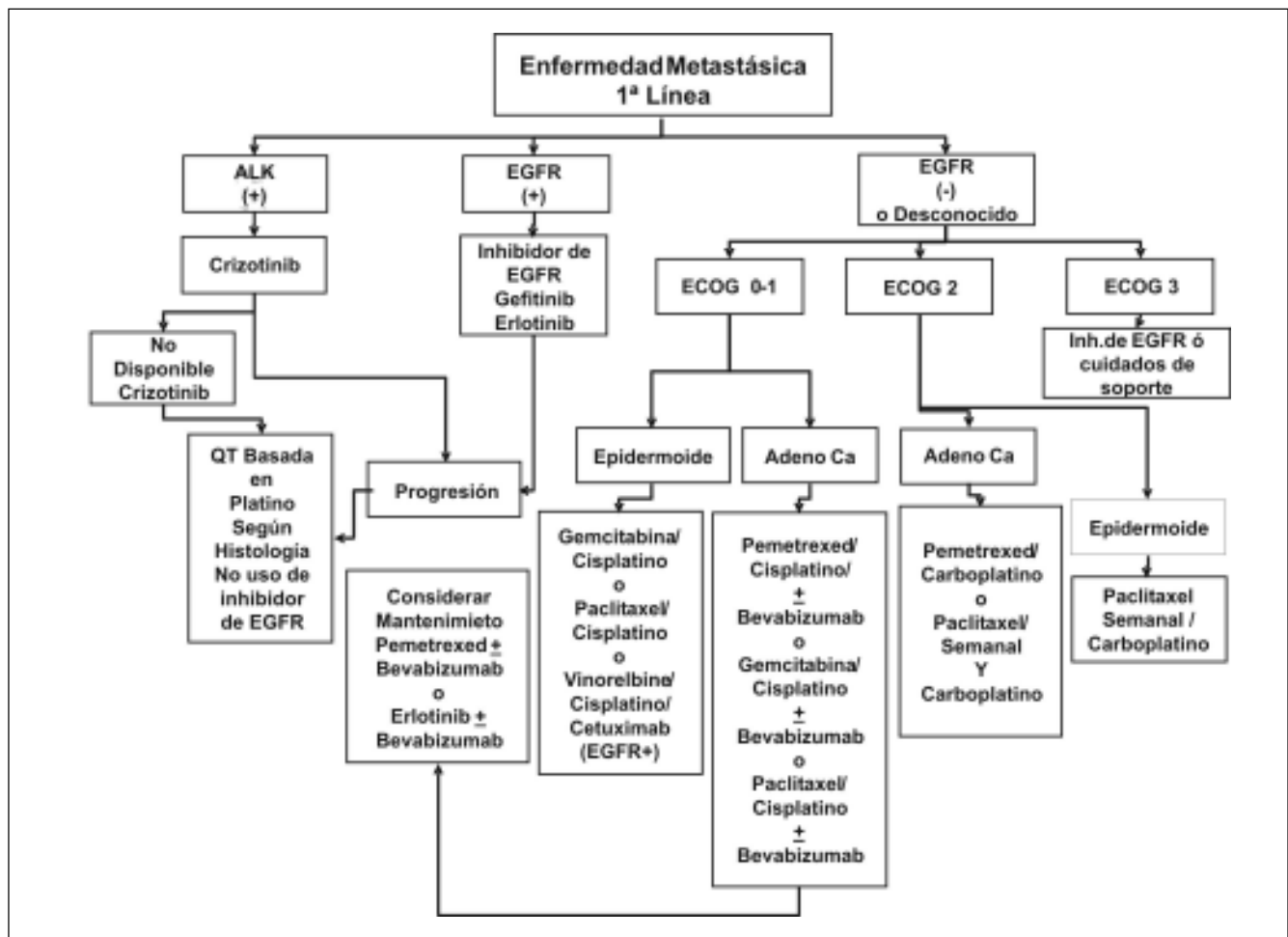


Figura 3. Primera línea de tratamiento para CPCNP con terapias blanco.

al humo de leña, lo que permitió concluir que la exposición al humo de leña está asociada con una mejor respuesta al erlotinib mejorando la progresión libre de enfermedad en pacientes con CPCNP.²⁸

Otros TKIs del EGFR (como el gefitinib) se han evaluado en la clínica. Este inhibidor ha mostrado ser efectivo como primera línea de tratamiento en pacientes asiáticos con CPCNP avanzado y con características clínicas favorables como el género femenino, sin antecedentes de tabaquismo y con adenocarcinoma. Sin embargo, la resistencia a gefitinib invariablemente se presenta en alguna etapa del tratamiento. La eficacia del erlotinib después del fallo a la primera línea de gefitinib se determinó en un estudio retrospectivo en pacientes con CPCNP que recibieron una primera línea de tratamiento con gefitinib y posteriormente recibieron tratamiento de rescate con erlotinib. Los pacientes con CPCNP con características clínicas favorables tuvieron un buen control de la enfermedad asociado con el uso de gefitinib, pero fue independiente del uso de quimioterapia, por lo que se sugiere que el erlotinib es efectivo en pacientes que tuvieron un previo control de la enfermedad con primera línea de gefitinib.³⁰

Un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en grupos paralelos, multicéntrico, fase III, ISEL (Evaluación de Sobrevida en Cáncer Pulmonar con GEFITINIB, por sus siglas en inglés), se diseñó para investigar el efecto de sobrevida de gefitinib 250 mg/día más el tratamiento paliativo en pacientes con CPCNP que eran refractarios o intolerantes a su esquema de quimioterapia más reciente. El punto final primario de ISEL fue la supervivencia en las poblaciones de pacientes en general y con adenocarcinoma.³¹ Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir gefitinib o placebo, además de tratamiento paliativo de acuerdo con las prácticas locales. En una mediana de seguimiento de 7.2 meses (rango 3-15 meses) ocurrieron 976 muertes en el estudio ISEL y la tasa total de mortalidad fue de 58%. En la población general la mejoría en la sobrevida con gefitinib no alcanzó significancia estadística en comparación con placebo (razón de riesgos de rangos logarítmicos [RR] 0.89; 95% IC de 0.77, 1.02; $p = 0.087$). No obstante, un análisis de riesgos proporcionales de Cox sugirió significancia estadística a favor de gefitinib (RR 0.86; 95% IC del 0.76, 0.99; $p = 0.030$). La mediana de la sobrevida en la población general fue de 5.6 meses para gefitinib en comparación con 5.1 meses para el placebo. En la población en general las tasas estimadas de sobrevida a un año para gefitinib y placebo fueron de 27 y 21%, respectivamente.³¹

El estudio TRUST sugiere que la tasa de respuesta y la seguridad en pacientes con CPCNP no seleccionados son similares en primera, en segunda y tercera línea de quimioterapia.³² Hasta la fecha no se han realizado estudios comparativos fase III entre pemetrexed, docetaxel *vs.* erlotinib, pero analizando las evidencias actuales los expertos indirectamente infieren que para tratamientos de segunda línea el erlotinib es tan efectivo como el docetaxel en términos de sobrevida. A pesar de la carencia de estudios comparativos, el pemetrexed podría ser al menos tan efectivo como el docetaxel, y el erlotinib tan efectivo como ambas drogas. En tratamientos de primera línea la toxicidad de la quimioterapia es considerada superior a la del erlotinib, y en tratamientos de tercera línea el erlotinib es el tratamiento más efectivo. Sin embargo, para los tratamientos de segunda línea se requiere una selección cuidadosa de los pacientes. Considerando la eficacia, si se concluye que estas drogas son similares, la decisión de administrarlas podría tomarse de acuerdo con aspectos individuales para cada caso. Por ejemplo, en un fumador sin comorbilidades probablemente la quimioterapia es preferible. En contraste, en una mujer con adenocarcinoma sin historia de tabaquismo el tratamiento con erlotinib es la opción más factible puesto que el erlotinib parece beneficiar a estos subgrupos.³³

Las evidencias muestran que las opciones para tratamientos de segunda línea parecen ser comparables en lo que concierne a respuesta. Para seleccionar la terapia más conveniente los expertos evalúan las condiciones para cada caso junto con el paciente, quien está bien informado de la toxicidad de cada droga. Los datos parecen sugerir que el perfil de seguridad del erlotinib es más favorable que el de drogas de uso general de segunda línea. En estudios internacionales aplicados en otros países se compara la rentabilidad del uso del erlotinib con las otras dos opciones para el tratamiento de segunda línea, los cuales muestran ventajas más altas para el uso del erlotinib.

En América Latina se hicieron dos estudios donde analizaron la rentabilidad y consideraron no sólo la medicación y costo del servicio médico sino también el costo de las complicaciones que pueden presentarse en cada administración, generalmente neutropenia por quimioterapia y diarrea o *rash* por erlotinib.

De acuerdo con la investigación realizada con docetaxel y pemetrexed, que consideró todos los costos hasta medicación adicional y principalmente costos

de hospitalización, los costos de docetaxel fueron mucho más altos en comparación con los de pemetrexed.³³ No hay conocimiento de análisis de rentabilidad del erlotinib realizados por instituciones locales. Sin embargo, una empresa consultora independiente realizó un análisis local centrado en mujeres con adenocarcinoma y comparó la rentabilidad del erlotinib con la del docetaxel y demostró una ventaja de rentabilidad para el erlotinib.³² Por lo tanto, el erlotinib es una opción efectiva para ser usado como tratamiento de segunda línea.

Caso clínico

D. El resultado de la evaluación molecular del tumor pulmonar de la paciente fue positivo para la mutación en EGFR (deleciones en el exón 19) y negativo para KRAS. La paciente presentó mejoría del estado funcional, y respuesta casi completa a nivel pulmonar por imagen.

PERSONALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los datos recientes acerca de la selección molecular de los pacientes con mutaciones en el EGFR que favorece la respuesta a erlotinib han mejorado el conocimiento acerca del uso adecuado de estos agentes. En un estudio prospectivo llevado a cabo por el Grupo de Cáncer de Pulmón de España se determinaron mutaciones en el EGFR en 2,105 pacientes con CPCNP avanzado, 350 de ellos fueron positivos para mutaciones en el EGFR (16.6%) y la mutación más frecuente fue la L858R (62.2 vs. 37.8%).³⁴ Las mutaciones en EGFR fueron más comunes en mujeres (69.7%), en pacientes no fumadores (66.6%) y con histología de adenocarcinoma (80.9%); 217 pacientes con mutaciones en EGFR fueron tratados con erlotinib y estos presentaron una SLP y SG de 14 y 27 meses, respectivamente. En el análisis multivariado se encontró una asociación entre SLP pobre, género masculino (HR 2.94, 95% CI 1.72-5.03, $p < 0.001$) y presencia de la mutación L858R (HR 1.92, 95% CI 1.19-3.10; $p = 0.02$).³⁴

Aunque el tabaquismo es considerado el principal factor de riesgo para desarrollar CPCNP, otros factores de riesgo como la exposición al humo de leña tienen gran importancia en el desarrollo de esta neoplasia. El humo de leña es un carcinógeno humano, pero se desconoce su mecanismo de acción en la carcinogénesis pulmonar. El cáncer pulmonar asociado a tabaquismo respecto al asociado al humo de leña presenta comportamientos clínicos distintos con

características moleculares y biológicas únicas y específicas. Esto sugiere que los tumores pulmonares asociados con la exposición al humo de leña podrían tener un patrón de expresión genética distinto al de los tumores asociados con tabaquismo. En el presente estudio el grupo de investigación encontró mayores tasas de respuesta al tratamiento con erlotinib comparado con lo reportado a nivel internacional (34 vs. 9%) en pacientes con CPCNP avanzado refractario a quimioterapia,³³ lo que sugiere una mayor frecuencia de mutaciones de EGFR en nuestra población.

GENOTIPIFICACIÓN DE PACIENTES CON CPCNP EN EL INCAN

El grupo de trabajo del presente trabajo determinó el estatus de mutaciones de los genes EGFR y KRAS de 381 pacientes con CPCNP que a la fecha acudían al INCAN, con la finalidad de proveer el tratamiento adecuado al paciente oncológico y mejorar su calidad de vida. A dichos pacientes se les tomó la biopsia por tru-cut y posteriormente se aisló el DNA para finalmente detectar mutaciones en los genes mencionados previamente mediante PCR en tiempo real.

Los resultados fueron los siguientes: de 381 pacientes evaluados, 191 (31.2%) presentaron mutaciones en el EGFR, de los cuales 11 (9.2%) mostraron mutaciones en el exón 18; 76 (63.9%) presentaron deleciones en el exón 19; 31 (26%) presentaron la mutación L858R en el exón 21; diez (8.4%) mostraron la mutación S768I en el exón 20; 11 (9.2%) albergaron mutaciones complejas, y únicamente ocho pacientes (2.1%) presentaron la mutación T790M. Todas las mutaciones mencionadas anteriormente presentaron una asociación independiente con la histología de adenocarcinoma, la edad avanzada y con ausencia de historia de tabaquismo.

La presencia o ausencia de mutaciones en el gen KRAS se evaluó sólo en 202 pacientes, de los cuales 34 (16.8%) albergaron la mutación. Aunque la mayoría de los informes indicaron que las mutaciones en EGFR y KRAS se excluyen entre sí, los resultados del presente estudio muestran que mutaciones del gen KRAS pueden coexistir con mutaciones en el EGFR, similar a un reporte anterior.³⁵ Los resultados sugieren una mayor frecuencia de mutaciones del gen KRAS en fumadores que en no fumadores, como se ha mostrado en reportes anteriores.³⁶ Pacientes con mutación en EGFR y ausencia de mutación en KRAS (pacientes que responden a terapias biológicas con TKIs) recibieron tratamiento a

base de terapias biológicas con TKIs en primera, tercera y cuarta línea de tratamiento. Los resultados clínicos fueron: respuesta completa 7,1%, respuesta parcial de 55.4% (tasa de respuesta global de 62.5%) y enfermedad estable en 37.5%. SLP y SG fueron de 15.1 [95% IC: 12.4-17.9] y de 16.4 meses (12.4-20.6), respectivamente. No se encontraron diferencias en la SG entre los pacientes portadores de deleciones en el exón 19 (16.5 meses [10.4-22.7]) o L858R (16.0 meses [11.1-20.9], $p = 0.612$), resultados similares fueron reportados en pacientes tratados con gefitinib como terapia de primera línea en pacientes con mutaciones en EGFR.³⁷

Caso clínico

E. La paciente mejoró de manera importante en cuanto a los síntomas asociados a neoplasia con mínima toxicidad al erlotinib (diarrea grado I y rash grado I). Después de 12 meses de tratamiento se documentó progresión de la enfermedad con aumento de lesiones hepáticas, por lo que se realizó la prueba molecular mediante la cual se detectó la presencia de la mutación T790M y ausencia de la translocación de EML4-ALK. La paciente inició tratamiento con un nuevo inhibidor del EGFR, afatinib. Después de seis semanas de tratamiento con este nuevo fármaco la paciente mantuvo la enfermedad estable con estado funcional (ECOG 0-1).

RESISTENCIA A INHIBIDORES DEL EGFR

El 50% de la resistencia adquirida a los TKIs se debe a la presencia de la mutación T790M, la cual reduce los mecanismos de afinidad del erlotinib o del gefitinib a su sitio de unión.⁵ El otro 50% de esta resistencia se debe a múltiples factores como la sobreexpresión del receptor c-met, por mencionar alguno. Es importante indicar que sólo 1 o 2% de los pacientes presentan la mutación T790M antes de iniciar el tratamiento con algún TKI. En el INCan únicamente ocho pacientes (2.1%) presentaron esta mutación. El afatinib, un inhibidor nuevo del EGFR que a diferencia de gefitinib o erlotinib se une de manera irreversible a este receptor, es capaz de bloquear su actividad a pesar de la presencia de la mutación de resistencia T790M.^{38,39} Este nuevo TKI se investiga en el programa de LUX-Lung que evalúa al afatinib como tratamiento de primera línea en pacientes con mutaciones que activan el EGFR (LUX-Lung 2, 3 y 6) y como tratamiento de segunda o tercera línea en

pacientes que han adquirido resistencia al gefitinib y/o erlotinib (LUX-Lung 1, 4 y 5). Dentro de sus grupos respectivos LUX-Lung 1 y 2 han demostrado un aumento significativo en la tasa de control de la enfermedad de 58 y 86%, respectivamente, y una prolongación significativa de supervivencia libre de progresión.

FUSIÓN DEL ONCOGEN EML4-ALK

En 2007 se describió una nueva mutación asociada con el CPCNP que involucra al gen de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK) fusionado con el gen de la proteína 4 asociada a microtúbulos equinodermos (EML4), generando el gen de fusión EML4-ALK, el cual conduce a la expresión de la proteína quimérica EML4-ALK con actividad de cinasa de tirosina que induce el crecimiento constitutivo de las células, por lo tanto, esta proteína posee actividad oncogénica.

Diversos estudios han reportado la expresión de esta proteína quimérica en pacientes con CPCNP entre 3 y 13%, las características clínicas asociadas a esta mutación son pacientes jóvenes, no fumadores y con predominancia histológica de adenocarcinomas cabe mencionar que los pacientes con EML4-ALK no presentan mutaciones de EGFR y del gen KRAS puesto que son mutaciones mutuamente excluyentes. Es importante mencionar que dependiendo del punto de ruptura del gen EML4 existen diferentes variantes o isoformas de la fusión EML4-ALK, las cuales se han confirmado por diferentes grupos de investigación.

Por otra parte, se conoce que la frecuencia de esta proteína quimérica al menos en la población asiática es de 7%. En México poco se conoce sobre la frecuencia de esta nueva alteración genética en pacientes con cáncer de pulmón, por lo que el impacto de la predicción sobre la frecuencia del gen de expresión de EML4-ALK en diferentes poblaciones étnicas es motivo de estudio, además es importante porque es un criterio de diagnóstico para tomar decisiones respecto al tratamiento terapéutico con inhibidores específicos.

El inhibidor de la molécula de ALK (PF-02341066-crizotinib) ha mostrado buenos resultados en pacientes con cáncer de pulmón positivo para la translocación ALK, los cuales conducen a la muerte celular vía apoptosis *in vitro* y a la reducción del tumor *in vivo*. Los pacientes tratados con crizotinib presentan respuestas alrededor del 57% y control de la enfermedad a seis meses de 72%; no obstante, se han descrito ya mutaciones adquiridas dentro del

dominio cinasa del gen EML4-ALK que confieren resistencia al crizotinib.^{40,41}

CONCLUSIONES

La genotipificación de los pacientes con CPCNP es fundamental para diagnosticar el tratamiento adecuado al paciente oncológico puesto que el estatus de mutación para el EGFR, KRAS y/o EML4-ALK subdivide a los pacientes con CPCNP en grupos de respuesta, no sólo para el tratamiento a base de TKIs sino también para quimioterapia.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Patricio Santillán Doherty (Jefe del Departamento de Cirugía Experimental, Dirección de Medicina. Cirujano de Tórax, INCMNSZ). ¿Existe alguna evidencia de dar TKIs como tratamiento adyuvante en pacientes con CPCNP que presentan mutación de EGFR?
 - Dr. Óscar Arrieta (Coordinador de la Clínica de Tumores Torácicos, Instituto Nacional de Cancerología [INCan]). No. Aunque es claro el beneficio del tratamiento adyuvante en CPCNP con esquemas basados en platino, el beneficio absoluto a cinco años varía de 4.1 a 15%,^{1-5,42-46} y en los metaanálisis el valor absoluto que se da es de 5.4% a cinco años.^{6,47} En cuanto a los TKIs es muy claro el beneficio que obtienen los pacientes con CPCNP avanzado que presentan mutaciones en el EGFR, ya que tienen tasas de respuesta de 60-75%; no obstante, en adyuvancia la información es muy limitada. En un trabajo publicado recientemente por Janjigian, *et al.*, se analizó de manera retrospectiva a 167 pacientes portadores de mutación de EGFR y resecaos completamente en estadios I-III.^{7,48} De ellos, 56 pacientes recibieron TKIs de manera perioperatoria y fueron comparados con los restantes 111 pacientes que no recibieron TKIs, los resultados fueron 89 *vs.* 72%, respectivamente (HR 0.53, $p < 0.06$). Mientras que la supervivencia global fue de 96 *vs.* 90%, respectivamente (HR 0.62, $p < 0.296$). Un segundo estudio prospectivo, multicéntrico fase-II (SELECT Trial),^{8,49} está reclutando actualmente pacientes con estadios I-III resecaos completamente para recibir tratamiento adyuvante con erlotinib 150 mg/día por dos años posterior a resección a quimioterapia y tratamiento adyuvante estándar. No obstante, como la información es aún limitada para ofrecer tratamiento adyuvante con TKIs el tratamiento estándar ac-

tualmente sigue siendo la quimioterapia basada en platino.

2. Dr. Patricio Santillán Doherty. ¿Existe algún algoritmo de tratamiento personalizado de primera línea basado en el perfil de mutaciones en CPCNP avanzado?
 - Dr. Óscar Arrieta. Definitivamente sí. El abordaje actual de tratamiento en primera línea para CPCNP actualmente no sólo se basa en quimioterapia basada en platino en combinación con pemetrexed, paclitaxel, docetaxel, vinorelbine o gemcitabina \pm bevacizumab o cetuximab, sino que puede iniciarse en primera línea de tratamiento con terapias blanco de acuerdo con el perfil de mutaciones (figura 3).
3. Dr. Patricio Santillán Doherty. ¿Cómo se realiza en el INCan la genotipificación para personalizar el tratamiento de los pacientes?
 - Dr. Óscar Arrieta. Con la finalidad de genotipificar a los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, el primer paso a seguir es tomar biopsias guiadas por tomografía con tru-cut o por broncoscopia de los pacientes que llegan al INCan y en quienes existe la sospecha de posible cáncer pulmonar. Estas biopsias son analizadas por el Departamento de Patología para su diagnóstico histológico y en su caso para la cuantificación de la celularidad neoplásica ($> 50\%$), posteriormente son incrustadas en parafina hasta su procesamiento para la extracción de DNA. El DNA genómico es extraído mediante un procedimiento estándar a partir de ocho cortes de 5 a 8 μm de la biopsia embebida en parafina utilizando el QIAamp® Tissue Kit DNAFFPE (QIAGEN) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las mutaciones de EGFR (exones 18, 19, 20 y 21) y KRAS son detectadas por TheraScreen RGQ PCR Kit (Quiagen, Scorpions método ARMS) que combina dos tecnologías, ARMS y Scorpions, para detectar las mutaciones mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR). La RT-PCR en tiempo real se realiza en un Rotor-Gene® Q 5plex HRM (Quiagen) siguiendo las instrucciones del fabricante. De las mismas muestras se detecta mediante la técnica de FISH el reordenamiento del gen ALK, siguiendo el protocolo Vysis. Posterior a estos análisis si el paciente presenta alguna mutación en los genes EGFR, KRAS o ALK, entonces es candidato a diversos tratamientos que se muestran en el algoritmo de la figura 3.

REFERENCIAS

1. Ginsberg RI, Vokes EE, Rosenzweig K. Cancer of the lung. Non small-cell lung cancer. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds.). *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th. Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001, p. 925-83.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Thun. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
3. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Molecular origins of cancer. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008; 13(359): 1367-80.
4. Wistuba II, Mao L, Gazdar AF. Smoking molecular damage in bronchial epithelium. *Oncogene* 2002; 21: 7298-306.
5. Suda K, Onozato R, Yatabe Y, Mitsudomi T. EGFR T790M mutation. A double role in lung cancer cell survival? *J Thor Oncology* 2009; 4(1): 1-4.
6. Voldborg RL, Damstrup M, Spang-Thomsen H, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. *Ann Oncol* 1997; 8(12): 1197-206.
7. Hsuan JJ. Oncogene regulation by growth factors. *Anticancer Res* 1993; 13: 2521-2.
8. Kotsakis A, Georgoulis V. Targeting epidermal growth factor receptor in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11(14): 1-27.
9. Ray M, Salgia R, Everette E. The role of EGFR inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. VOKES the oncologist lung cancer. *The Oncologist* 2009; 14: 1116-30.
10. Sharma SV, Bell DW, Settleman J, et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169-81.
11. Rosel R, Taron M, Reguart N, et al. Epidermal growth factor receptor activation: How exon 19 and21 mutations changed our understanding of the pathway. *Clin Cancer Res* 2006; 12(24): 7222-31.
12. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350(21): 2129-39.
13. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4285-91.
14. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, et al. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer cell* 2005; 7(4): 301-11.
15. Yang XD, Jia XC, Corvalan JR, et al. Development of ABX-EGF, a fully human anti-EGF receptor monoclonal antibody, for cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 38: 17-23.
16. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 971-9.
17. Erlotinib. CP 358774, NSC 718781, OSI 774, R 1415. *Drugs R&D* 2003; 4(4): 243-8.
18. Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358,774, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Cancer Res* 1997; 57: 4838-48.
19. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [NCIC-CTG]. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-6.
20. Yung WK, Vredenburgh JJ, Cloughesy TF, et al. Safety and efficacy of erlotinib in first-relapse glioblastoma: a phase II open-label study. *Neuro Oncol* 2010 [Epub ahead of print].
21. Shepherd FA, Rodríguez-Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
22. Groen H, Arrieta O, Riska H, Horwood K, Mali P, Reck M. The global TRUST study of erlotinib in advanced non small-cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2008; Suppl. 2: S3.
23. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
24. Florescu M, Hasan B, Seymour L, et al. A clinical prognostic index for patients treated with erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group study BR.21. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 590-8.
25. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
26. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced nonsmall-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1545-52.
27. Kris MG, Sandler A, Miller V, et al. EGFR and KRAS mutations in patients with bronchioloalveolar carcinoma treated with erlotinib in a phase II multicenter trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7029.
28. Arrieta O, Martínez-Barrera L, Treviño S, et al. Wood-smoke exposure as a response and survival predictor in Erlotinib-treated non-small cell lung cancer patients: an open label phase II study. *J Thoracic Oncology* 2008; 3(8): 887-93.
29. Wheatley-Price P, Shepherd FA. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of lung cancer: reality and hopes. *Curr Opin Oncol* 2008; 20: 162-75.
30. Wong MK, Lo AI, Lam B, et al. Erlotinib as salvage treatment after failure to first-line gefitinib in non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010; 65(6): 1023-8.
31. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 4(366): 1527-37.
32. Gatzemeier A, Ardizzoni K, Horwood J, et al., Erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim safety analysis of the TRUST study. *J Clin Oncol* 2007; 1(25),18S: 7645.
33. Castagnari A. Conclusions of the expert panel: importance of erlotinib as a second-line therapeutic option. *BMC Proceedings* 2007; 2(Suppl. 2): S4.
34. Rosell R, Moran T, Queralt C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
35. Han SW, Kim TY, Jeon YK, et al. Optimization of patient selection for gefitinib in non-small-cell-lung-cancer by combined analysis of epidermal growth factor receptor mutation, K-ras mutation, and akt phosphorylation. *Clin Cancer Res* 2006; 12(8): 2538-44.
36. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, et al. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res* 2005; 65(12): 5076-83.
37. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8.
38. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 521-9.
39. Hirsh V. Afatinib (BIBW2992) development in non-small-cell-lung cancer. *Future Oncol* 2011; 7(7): 817-25.

40. Arrieta O, Cardona AF, Lopez AG, et al. Genotyping non-small cell lung cancer in Latinamerican patients. *J Thorac Oncology* 2011; 6: S325-S326.
41. Paik PK, Arcila ME, Fara M, Sima CS, Miller VA, Kris MG, et al. Clinical characteristics of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2046-51.
42. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
43. Winton T, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
44. Douillard JY, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (Adjuvant Vinorelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
45. Scagliotti GV, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II or IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
46. Waller D, et al. Chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer: The surgical setting of the Big Lung Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 173-82.
47. Pignon JP, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clinical Oncology* 2008; 26(21): 3552-9.
48. Janjigian YY, et al. Impact on disease free survival of adjuvant erlotinib or gefitinib in patients with resected lung adenocarcinomas that harbor EGFR mutations. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 569-75.
49. Pennell NA, et al. A multicenter phase II trial of adjuvant erlotinib (E) in patients with resected, early stage non-small cell lung cancer (NSCLC) and confirmed m mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR): *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl., abst. TPS209), ASCO 2011.

Reimpresos:

Dr. Óscar Arrieta

Coordinador de la Clínica de Tumores Torácicos

Instituto Nacional de Cancerología, (INCan)

Correo electrónico: ogar@servidor.unam.mx

Recibido el 4 de agosto 2011.

Aceptado el 11 de noviembre 2011.