



## COEXISTENCIA DE DOS MUTACIONES EGFR EN UNA PACIENTE CON ADENOCARCINOMA DE PULMÓN LOCALIZADO



**DAVID VIÑAL LOZANO**

Hospital Universitario La Paz

Tutor: Andrés Redondo

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia de mutaciones en EGFR ronda el 10-20% de la población caucásica con adenocarcinoma de pulmón. El análisis molecular es de especial interés en mujeres, jóvenes, no fumadores y en población asiática, dado que la prevalencia de mutación en EGFR es mucho mayor. Existen multitud de mutaciones en EGFR que confieren diferente pronóstico y sensibilidad a los inhibidores tirosina-kinasa de EGFR.<sup>1</sup> El análisis molecular de EGFR está recomendado por las principales guías clínicas en pacientes metastásicos.<sup>1</sup> En pacientes localizados, la indicación del análisis continúa siendo controvertida<sup>2</sup> por la ausencia de beneficio en supervivencia global en estadios localizados, a pesar de un aumento significativo en la supervivencia libre de progresión.<sup>3,4</sup> Tras debatirlo con la paciente, se decidió realizar el tratamiento adyuvante.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### Antecedentes

Se trata de un paciente, mujer, de 58 años, bióloga de profesión, exfumadora de 15 paquetes/año desde hace 15 años y con asma inducido por el ejercicio como única enfermedad previa relevante.

### Diagnóstico y tratamiento

Junio de 2014, pruebas diagnósticas:

1. Radiografía de tórax (**Figura 1**) donde se objetiva de manera incidental una masa en cuadrante inferior derecho.



**Figura 1** Radiografía de tórax: masa en cuadrante inferior derecho

2. Tomografía computarizada (TC) torácica: donde evidencia una masa en segmento basal lateral del LID de aproximadamente 3 cm, (**Figura 2**) múltiples nódulos de atenuación en vidrio deslustrado en ambos campos pulmonares de tamaño subcentimétrico y una adenopatía mediastínica de 6 mm.



**Figura 2** Tomografía computarizada: masa en segmento basal lateral del LID de aproximadamente 3 cm.

3. PET-CT: destaca hipermetabolismo en la lesión principal y descarta enfermedad a otros niveles.
4. Punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por TC de la lesión: muestra un resultado histológico de adenocarcinoma.

**Agosto de 2014, lobectomía:** se lleva a cabo la lobectomía inferior derecha con linfadenectomía mediastínica.

El estudio histológico revela una tumoración principal de 2,5 cm y un área de consistencia aumentada de 0,7 cm a más de 1 cm de distancia de la primera.

**Diagnostico microscópico:** de adenocarcinoma invasivo predominantemente acinar (70%), con áreas de crecimiento lepidico (20%) y micropapilar (10%) con bordes quirúrgicos libres y un adenocarcinoma in situ no mucinoso de 7 mm de dimensión máxima, respectivamente. Asocia metástasis en 3 ganglios linfáticos en regiones 4 y 7. El estadio tumoral patológico fue pT3pN2M0.

**Estudio molecular:** revela una mutación de *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) en exón 18 (G719X) en la tumoración principal y una mutación de EGFR en exón 21 (L858R) en la lesión satélite. El perfil molecular diferente de las dos lesiones presupon un origen independiente de ambos tumores, lo que impacta en el estadio tumoral definitivo: adenocarcinoma pT2pN2 con mutación en exón 18 (G719X) de EGFR y adenocarcinoma in situ mutación en exón 21 (L858R) de EGFR.

### Seguimiento y evolución

**Octubre - Diciembre de 2014, primera línea de tratamiento:** la paciente completó 4 ciclos de tratamiento adyuvante con cisplatino-vinorelbina a dosis estándar y posterior radioterapia (dosis total 60Gy).

La paciente completó 2 años de tratamiento con gefitinib adyuvante, que finaliza en abril de 2017. En este tiempo se ha realizado TC de control cada 3 meses objetivándose cambios post-radioterapia en pulmón derecho y opacidades en vidrio deslustrado en LII estables durante el tratamiento adyuvante y en el seguimiento.

**Diciembre de 2018:** se objetiva en TC de control la aparición de un nódulo sólido subpleural en el segmento anterior del LSD así como varios micronódulos en LSD, LM y LII de origen incierto, (**Figura 3**) actualmente pendiente resultados de biopsia líquida y revaloración radiológica.



**Figura 3** Tomografía computerizada (12/2018): nódulo sólido subpleural en el segmento anterior del LSD

## CONCLUSIONES

- En el caso presentado, nos encontramos ante un ejemplo de como la caracterización molecular de los tumores nos aporta información relevante sobre el comportamiento y evolución de los mismos. El hecho de encontrar dos mutaciones diferentes de EGFR en 2 lesiones independientes nos cambió el estadio tumoral y con ello el pronóstico vital de la paciente. Existen casos descritos acerca de la coexistencia de mutaciones en EGFR en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico dentro de la misma biopsia<sup>5</sup> y esto se ha relacionado con peor pronóstico en pacientes metastásicos.<sup>6</sup> Nuevos métodos de detección de mutación de EGFR más sensibles han puesto de ma-

nifiesto que la mutación T790M del exón 20 podría coexistir como sub-clon menor al inicio de tratamiento anti-EGFR, resultando ser un factor de mal pronóstico bajo tratamiento de inhibidores de EGFR clásicos.<sup>7,8</sup> En la paciente presentada en este caso, el hecho de encontrar dos mutaciones diferentes en dos tumores diferentes, con histologías diferenciadas, reafirma que no se trata de heterogeneidad intratumoral o sub-clonalidad, sino de otros factores exógenos o endógenos que estén generando alteraciones moleculares independientes en el EGFR de la paciente.

- En conclusión, el conocimiento de la biología molecular tumoral nos ayuda a definir el diagnóstico y pronóstico e individualizar el tratamiento, dentro del marco de un abordaje multidisciplinar centrado en el paciente.

## COMENTARIOS DEL TUTOR

Se trata de un caso complejo y controvertido en el que la presencia de dos mutaciones de EGFR diferentes permitió establecer que las dos lesiones pulmonares probablemente correspondían a cánceres molecularmente distintos, en lugar de un único tumor primario con una metástasis pulmonar. Aunque en la actualidad las principales guías clínicas no recomiendan la realización de tratamientos con terapias dirigidas en el estadio III, en este caso, ante el diagnóstico mutacional comentado, se decidió realizarlo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl. 4):iv192-iv237
- Postmus PE1, Kerr KM2, Oudkerk M3, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv1-iv21.
- Zhong WZ, Wang Q, Mao WM et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):139-148.
- Huang Q, Li J, Sun Y et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a meta-analysis. *Chest* 2016; 149: 1384-1392.
- Belardinilli F, Gradilone A, Gelibter A, et al. Coexistence of three EGFR mutations in an NSCLC patient: A brief report. *Int J Biol Markers.* 2018; 00;0:1-4
- Wei Z, An T, Wang Z, et al. Patients harboring epidermal growth factor receptor (EGFR) double mutations had a lower objective response rate than those with a single mutation in non-small cell lung cancer when treated with EGFR-tyrosine kinase inhibitors. *Thoracic Cancer* 2014; 5: 126-132.
- Inukai M, Toyooka S, Ito S, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006 Aug 15;66(16):7854-7858.
- Yu HA1, Arcila ME, Hellmann MD. Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. *Ann Oncol.* 2014 Feb;25(2):423-8.