



LA IMPORTANCIA DE LA REBIOPSIA: LA TRANSFORMACIÓN HISTOLÓGICA COMO MECANISMO DE RESISTENCIA A ITK-EGFR



BEATRIZ HONRUBIA PERIS

Hospital Arnau de Vilanova

Tutor: Vicente Caraña Ballerani

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP) representa aproximadamente el 80% de todos los cánceres de pulmón, y un tercio de ellos presentan enfermedad localmente avanzada o metastásica en el momento del diagnóstico. La mutación EGFR se observa aproximadamente en el 15% de los CPNCP no escamoso. Pese a tener terapias dirigidas disponibles que han aumentado la supervivencia frente al tratamiento con quimioterapia convencional, estos tumores terminan desarrollando mecanismos de resistencia a los inhibidores tirosina kinasa (ITK), siendo la transformación histológica uno de ellos. El objetivo de este caso es revisar los mecanismos de resistencia a terapias dirigidas con ITK en el CPNCP y la importancia de la rebiopsia tisular como método diagnóstico de ciertos patrones de resistencia, en un momento en el que se está implementando cada vez más la biopsia líquida.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Antecedentes

Se trata de un paciente, mujer, de 55 años remitida a Neumología en septiembre de 2011 por cuadro de un año de evolución de tos seca irritativa con esputos hemoptoicos ocasionales. La paciente no presentaba antecedentes médico-quirúrgicos de interés y nunca había fumado. Presentaba buen estado general con performance status 1 y en la exploración física, como único hallazgo, había sibilancias en hemitórax izquierdo.

Diagnóstico y tratamiento

Septiembre de 2011, pruebas y diagnóstico: desde el servicio de Neumología, se realizó analítica completa sin alteraciones significativas. En la radiografía de tórax se objetivaba aumento de densidad en base izquierda compatible con atelectasia. Para completar estudio, se realizó tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica que objetivó atelectasia del lóbulo inferior izquierdo con masa hilar de unos 2,3 cm y adenopatía subcarinal de 1,9 cm. La fibrobroncoscopia mostraba una masa endobronquial izquierda a más de dos centímetros de carina que obstruía dos tercios de la luz bronquial e impedía el paso del fibroscopio. Los resultados de la biopsia fueron compatibles con CPNCP subtipo adenocarcinoma. (**Figura 1**)

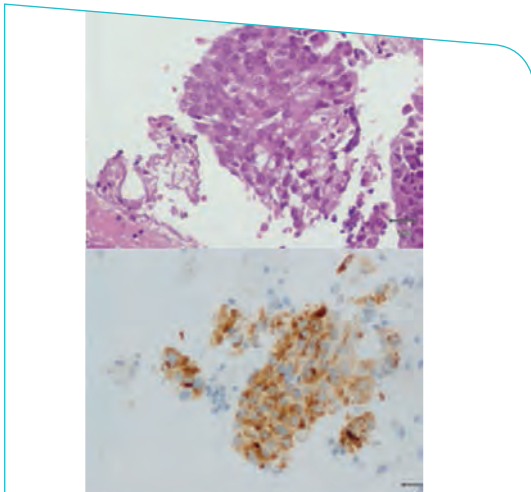


Figura 1 Estudio inmunohistoquímico con positividad en las células tumorales para la Napsina y negatividad para TTF1, P63 y citoqueratinas 5 y 6. Dichos resultados son compatibles con adenocarcinoma

Con estos hallazgos, se realizó tomografía por emisión de positrones (PET-TC) que mostró captación patológica hilar izquierda con extensión inferior paraórtica (SUV 18 g/ml) y focos hipermetabólicos mediastínicos en región paratraqueal inferior izquierda y subcarinal (SUV 6,9 g/ml).

Para completar estadificación de mediastino, se realizó ecobroncoscopia demostrándose infiltración ganglionar por adenocarcinoma en territorio 7 y 10R, siendo así el diagnóstico final de adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado (cT3 cN2 cM0, estadio IIIA en TNM 7ª edición).

Noviembre de 2011, primera línea de tratamiento: tras comentar el caso en Comité multidisciplinar, se propuso para tratamiento radical con quimio-radioterapia torácica concomitante dada la afectación ganglionar N2 de 2 niveles, con esquema de quimioterapia con Cisplatino-Vinorelbina oral.

Seguimiento y evolución

Tras completar cuatro ciclos de tratamiento y alcanzar dosis total de radioterapia torácica de 66 Gy, se realizó evaluación de respuesta con PET-TC evidenciándose una respuesta completa metabólica.

Tras un intervalo libre de progresión de 18 meses, la paciente ingresó en Neurología por cuadro brusco de disartria y crisis comiciales parciales en hemifacies izquierda.

En resonancia magnética cerebral (RM) se observaron cuatro lesiones compatibles con metástasis, la mayor de ellas de 12 x 20 x 18 mm en el hemisferio cerebeloso izquierdo y el resto, en lóbulo parietal y frontal homolaterales. Con estos hallazgos y manteniendo respuesta completa metabólica por PET-TC a nivel torácico, se propuso para tratamiento con radioterapia holocraneal con protección de hipocampo alcanzado una dosis total de 30Gy, sin presentar nuevos episodios comiciales.

Julio de 2013, segunda línea de tratamiento: al mismo tiempo, se solicitó estudio de biomarcadores, con hallazgo de mutación EGFR L858R y mutación BRAF V600E, por lo que tras finalizar radioterapia holocraneal, inició Erlotinib a dosis de 150 mg/día, con astenia multifactorial como principal toxicidad, sin precisar reducción de dosis.

Enero de 2016, progresión: tras mantener respuesta parcial a nivel cerebral y completa a nivel torácico, se sospecha de oligoprogresión cerebral de lesiones ya irradiadas, confirmándose en RM con difusión y espectroscopia, así como en SPECT cerebral. Se realiza radiocirugía cerebral sobre le-

siones frontal y cerebelosa (dosis total 20Gy), prosiguiendo Erlotinib.

Abril de 2017, rebiopsia: se inicia la monitorización de la enfermedad en biopsia líquida detectándose la mutación de sensibilidad en exón 21 (índice SQI 8%), sin detectarse mutación de resistencia T790M en sangre periférica.

Noviembre de 2017, intervención: tras 22 meses desde la radiocirugía, se evidencia en PET-TC de actividad tumoral en tres de las cuatro lesiones conocidas. Tras valorar el caso conjuntamente con Neurocirugía y Radioterapia, se decide retratar con radiocirugía las tres lesiones. Así mismo, se solicitó estudio molecular por PCR digital ultrasensible y Next Generation Sequencing en biopsia líquida para valorar detección de T790M y otros mecanismos de resistencia, con resultado negativo.

Septiembre de 2018, progresión: tras 5 años y 2 meses en tratamiento con Erlotinib con buena tolerancia, la paciente presenta progresión de enfermedad por aumento de tamaño de la masa en región parahiliar izquierda y afectación ganglionar paraórtica-subaórtica, sin evidencia tumoral en broncoscopia, decidiendo control por TC en dos meses. Dado el aumento progresivo de la tumoración y tras confirmarse en PET-TC, (**Figura 2**) se solicita ecobroncoscopia lograr acceder a la tumoración.

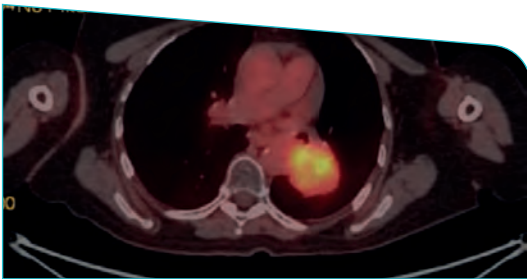


Figura 2 PET-TC de diciembre de 2018, con masa hipermetabólica (SUV 6,1) con centro ametabólico necrótico en región hilar izquierda, compatible con progresión de enfermedad

Enero de 2019, rebiopsia: se solicita biopsia transbronquial, con resultado anatomopatológico de carcinoma indiferenciado de células pequeñas, (**Figura 3**) manteniendo la mutación EGFR L858R en sangre periférica sin detección de T790M.

Febrero de 2019, tercera línea de tratamiento: tras permanecer con estabilidad a nivel cerebral, se propone tratamiento de quimioterapia con esquema Carboplatino-Etopósido, además de valorar reirradiación de masa hilar.

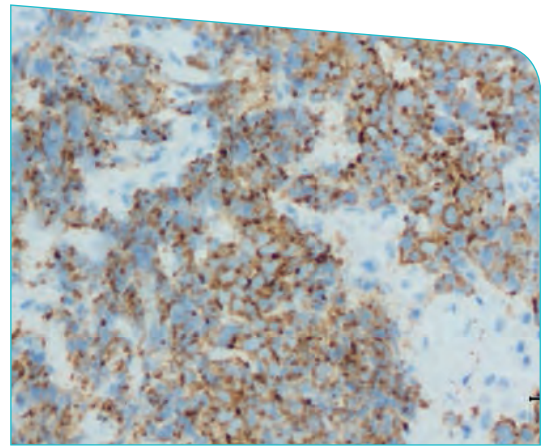


Figura 3 Estudio positivo para CK AE1/AE3, sinaptofisina y focalmente para cromogranina, compatible con carcinoma indiferenciado de células pequeñas

CONCLUSIONES

- Los recientes avances en el funcionamiento de los mecanismos moleculares en el desarrollo del CPNPC, han permitido realizar una clasificación con diferentes características clínicas y biológicas. El descubrimiento de la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) como factor predictivo de la sensibilidad a ITK, ha revolucionado la actitud terapéutica en este subgrupo, que representa entre el 10% y el 15% de los pacientes con CPNPC avanzado. Actualmente, los ITK de primera y segunda generación son el estándar de tratamiento de primera línea de enfermedad avanzada en los pacientes con CPNPC EGFR mutado,¹ siendo aprobado recientemente en primera línea Osimertinib, un ITK de tercera generación.
- Desafortunadamente, la mayoría de los pacientes que inicialmente responden a tratamiento anti-EGFR con ITK, adquieren resistencias desarrollando progresión de enfermedad. Las causas de este proceso no son bien conocidas, siendo las más estudiadas por el momento las mutaciones secundarias en el EGFR, las ampliaciones de MET y las transformaciones histológicas.² La aparición de resistencias ocurren de forma variable entre los 9 y 14 meses tras el inicio de la terapia, siendo la más frecuente la que está mediada por la mutación T790M, que ocurre aproximadamente en el 50% de los casos.^{3,4}

- Entre el 3 y el 10% de las resistencias adquiridas, están asociadas a la transformación histológica a carcinoma de célula pequeña (CPCP), siendo necesario la rebiopsia para su diagnóstico, como ocurre en el caso presentado anteriormente. Las características basales de los pacientes son similares a la del adenocarcinoma EGFR mutado, como el alto porcentaje de mujeres nunca fumadoras. En cuanto a las bases biológicas de la transformación histológica, están por determinar y son de gran interés dado que cambia completamente la actitud terapéutica. Hasta el momento, se sabe que mutaciones en el TP53, PIK3CA y Rb1 (retinoblastoma) están presentes en la transformación a CPCP, siendo infrecuente que se exprese la mutación T790M, aunque se ha descrito en algunos casos que todavía mantienen clonas de adenocarcinoma.⁴
- Los tumores con este mecanismo de resistencia tienen un alto porcentaje de respuesta a esquemas de quimioterapia basados en platino y Etopósido y también a taxanos.⁴⁻⁶ Tras la transformación a CPCP, la mediana de supervivencia son 10,9 meses aproximadamente.⁴
- Como conclusión, hay que destacar la importancia de la rebiopsia, permitiéndonos detectar cambios moleculares en el tejido tumoral que nos condiciona la actitud terapéutica y el pronóstico. No hay que obviar que la biopsia es una técnica invasiva con potenciales com-

plicaciones, por ello, es necesario desarrollar medidas no invasivas como la biopsia líquida que nos permitan detectar mutaciones de manera más segura.

COMENTARIOS DEL TUTOR

El avance en el campo de la biología molecular del cáncer de pulmón con mutación de EGFR en los últimos años ha permitido un mayor conocimiento de los mecanismos de resistencia que aparecen tras el tratamiento con ITK de primera y segunda generación, así como, el desarrollo de terapias dirigidas a estos mecanismos de resistencia, como es el caso de los TKIs de 3ª generación frente a la mutación T790M. En los últimos años, también se ha implementado la biopsia líquida como un método de detección válido de las alteraciones moleculares que aparecen en el momento de la progresión, adelantándose estos eventos moleculares, incluso, varios meses a la progresión radiológica. Sin embargo, existen ciertos mecanismos de resistencia, como la transformación histológica, que son difícilmente identificables mediante la biopsia líquida. El caso presentado ilustra la importancia de la rebiopsia para identificar los mecanismos de progresión a la terapia dirigida con el objetivo de seleccionar la siguiente línea de tratamiento en este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sara Baglivo, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma Transformation and EGFR-T790M Mutation as Coexisting Mechanisms of Acquired Resistance to EGFR-TKIs in Lung Cancer. *Mayo Clin Proc.* August 2017;92(8):1304-1311.
2. Jean-Charles Soria, et. al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.
3. Lilenbaum RC. [internet] Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. Uptodate Jan 2018, disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor>
4. Marcoux N, et al. EGFR-Mutant Adenocarcinomas that transform to Small-Cell Lung Cancer and other neuroendocrine carcinomas: Clinical Outcomes. *J Clin Oncol.* Feb 2019;37(4):278-285.
5. Lecia V. Sequist, et al. Genotypic and Histological Evolution of Lung Cancers Acquiring Resistance to EGFR Inhibitors. *Sci Transl Med.* March 2011;3(75):75ra26
6. Helena A. Yu, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR TKI therapy in 155 patients with EGFR mutant Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* April 2013;19(8):2240-2247.