

BENEFICIO EN SUPERVIVENCIA DE LAS TERAPIAS DIANA, DIRIGIDAS A MECANISMOS DE RESISTENCIA, EN UN PACIENTE CON ADENOCARCINOMA DE PULMÓN EGFR MUTADO

DRA. BEATRIZ ALONSO DE CASTRO
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Tutora: Dra. Silvia Antolín Novoa

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de pulmón continúa siendo uno de los principales desafíos sanitarios en la actualidad, a pesar de los avances en la biología tumoral y la medicina de precisión. En este sentido, **el 15% de los pacientes diagnosticados de un adenocarcinoma de pulmón presenta mutaciones en el receptor del EGFR**, un receptor transmembrana tirosina quinasa, cuya desregulación por mecanismos oncogénicos activa vías de señalización celular con la consiguiente proliferación tumoral. El 90% son mutaciones activadoras, siendo más frecuentes en mujeres, no fumadores y de raza asiática. Por lo general, estos tumores tienen mal pronóstico, aunque pueden beneficiarse de **tratamientos dirigidos con inhibidores tirosina-quinasa**, como osimertinib, que aumentan la supervivencia libre de progresión en primera línea. No obstante, inevitablemente, se van a desarrollar **mecanismos de resistencia** frente a estos fármacos, como ocurre en el caso que presentamos a continuación y, por ello, uno de los objetivos de la medicina de precisión debe basarse en la búsqueda de dianas terapéuticas sensibles a estas resistencias que mejoren la supervivencia de nuestros pacientes.¹

El cáncer de pulmón supone la principal causa de muerte por cáncer en España, con 22.930 fallecimientos en 2020.² Aproxima-

damente el **60%** de estos pacientes van a presentar **mutaciones driver**, alteraciones genéticas con una ventaja de crecimiento aberrante que se benefician de tratamientos dirigidos con inhibidores tirosina quinasa, siendo las más frecuentes las mutaciones activadoras del EGFR: la **deleción del exón 19 y la mutación L858R en exón 21**, presente esta última en nuestra paciente.^{1,3}

El **osimertinib**, un inhibidor tirosina quinasa de tercera generación, se ha convertido en el **estándar de tratamiento para el cáncer de pulmón con mutaciones sensibles del EGFR**, con una **mediana de supervivencia libre de progresión de 18.9 meses**, en el estudio FLAURA, muy similar a la de nuestra paciente.⁴

A pesar de la eficacia del osimertinib, las células tumorales van a desarrollar mecanismos de resistencia. Estos pueden basarse en la activación de vías alternativas de señalización (MET, HER2, PI3K, RAS/MAPK...), en la transformación histológica (hacia estirpe escamosa o microcítica) o en el desarrollo de mutaciones secundarias en el receptor del EGFR, siendo la más frecuente la mutación C797S en el exón 20.⁵

La combinación de osimertinib con un inhibidor de MET, como savolitinib, es una opción en investigación en estos casos, que ha demostrado un perfil aceptable de segu-

La combinación de osimertinib con un inhibidor de MET, como savolitinib, es una opción en investigación en estos casos, que ha demostrado un perfil aceptable de seguridad con una tasa de respuestas del 48% en el ensayo clínico TATTON.

ridad con una tasa de respuestas del 48% en el ensayo clínico TATTON.⁶ Este beneficio requiere confirmación posterior con estudios que se están llevando a cabo, como el SAVANNAH o el ORCHARD, donde participó nuestra paciente, con buena tolerancia, respuesta parcial y una supervivencia libre de progresión de 10 meses.⁷

El tratamiento con **atezolizumab y bevacizumab** combinados con quimioterapia con doblete de platino demostró supervivencia, con una **tasa de respuestas del 70.6%**, en pacientes con mutación de EGFR previamente tratados con inhibidor tirosina quinasa.⁸ **Gefitinib**, un inhibidor tirosina quinasa de primera generación, ha mostrado **actividad contra la mutación de EGFR C797S**, sin embargo, carecemos de ensayos clínicos que prueben su eficacia y seguridad en este escenario.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Mujer de 64 años, al diagnóstico en **marzo de 2019**, nunca fumadora, exbebedora importante hasta **2014**, con cirrosis enólica CHILD B9. Madre con cáncer de ovario y padre fallecido por cáncer de páncreas. Acudió a Neu-

mología, en **marzo de 2019**, por molestias en hemitórax izquierdo, astenia y disnea grado II mMRC de dos meses de evolución.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En **marzo de 2019** se realizó una tomografía computarizada (TC) donde se observó una masa pulmonar en el lóbulo inferior izquierdo de 10,6 cm, con adenopatías mediastínicas contralaterales. En la tomografía por emisión de positrones (PET) complementaria, las adenopatías tenían un SUVmax 8,3 en relación con infiltración maligna.

Por este motivo, se realizó una broncoscopia en **abril de 2019**, observándose una lesión de aspecto neoplásico en el bronquio subsegmentario 6 izquierdo que se biopsió; y una videomediastinoscopia dirigida al estudio de las adenopatías.

Finalmente, el diagnóstico anatomopatológico fue **adenocarcinoma de pulmón**, con **mutación de EGFR L858R en exón 21**, detectada por COBAS 4800, con afectación adenopática mediastínica contralateral y estadaje basal T4N3M0, estadio IIIC (AJCC 8th Edition).

En **abril de 2019** fue valorada en Oncología, presentando la misma clínica, un ECOG-Performance Status (PS) 0 y una exploración física anodina. Tras explicarle las diferentes alternativas terapéuticas, optamos por **osimertinib** dentro del ensayo clínico ELIOS.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

La paciente presentó mejoría a las pocas semanas. Como efectos secundarios presentó diarrea grado 1 en el quinto ciclo y rash eritematoso grado 1-2 en el séptimo ciclo secundarios a osimertinib. A las 12 semanas, se realizó un TC, con respuesta parcial y posteriormente progresión del primario en **abril de 2020**.

En este momento, se realizó una biopsia pulmonar, detectándose amplificación de MET, por lo que inició en **mayo de 2020** tratamiento con **osimertinib** y **savolitinib** dentro del estudio ORCHARD.

20. Beneficio en supervivencia de las terapias diana, dirigidas a mecanismos de resistencia, en un paciente con adenocarcinoma de pulmón EGFR mutado

La tolerancia al tratamiento fue excelente, manteniendo ECOG-PS 0, con una elevación asintomática de transaminasas grado 1 y amilasa grado 2 en el tercer ciclo de tratamiento. En la primera tomografía axial computarizada (TAC), a las seis semanas, alcanzó una respuesta parcial con una supervivencia libre de enfermedad de 10 meses, hasta **marzo del 2021**, cuando se evidenció una nueva progresión del primario. En **abril de 2021** el comité de tumores decidió rescate quirúrgico, realizándose **lobectomía inferior izquierda con linfadenectomía** y detectándose la mutación de resistencia C797S en el exón 20 del EGFR. Dado que la cirugía fue ypT4 ypN2 M0, en **agosto de 2021** recibió **radioterapia** complementaria.

En **septiembre de 2021** recayó a nivel pulmonar bilateral, por lo que se incluyó en el ensayo clínico ABC-Lung con **atezolizumab, bevacizumab y pemetrexed**. Durante el tercer ciclo presentó dolor lumbar, EVA 7 y en la primera evaluación de respuesta, en **noviembre de 2021**, se mostró progresión pulmonar y ósea (**Figura 1**).

Se realiza secuenciación masiva sobre biopsia líquida de sangre periférica, detectándose nuevamente la mutación C797S, por lo que se inicia **gefitinib**, que mantiene en la actualidad con respuesta en el último TC de **enero de 2022** (**Figura 2**).

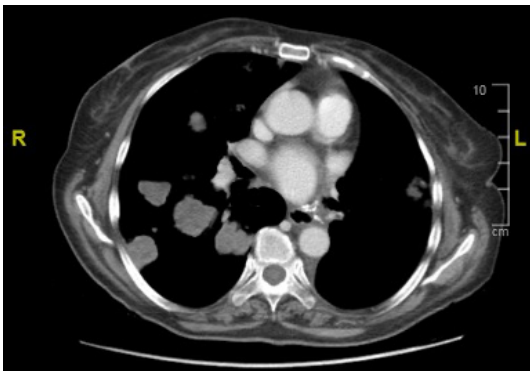


Figura 1. Primer TAC de evaluación a la tercera línea de tratamiento con atezolizumab, bevacizumab y pemetrexed, que muestra progresión pulmonar bilateral.

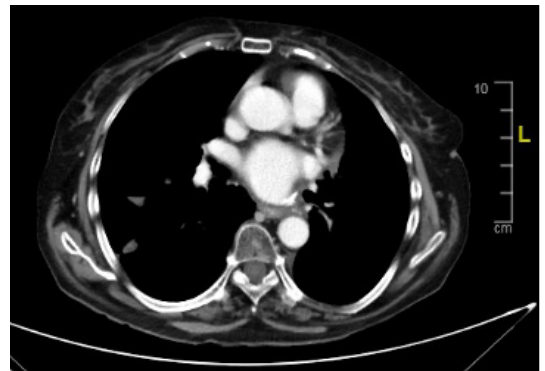


Figura 2. TAC de evaluación tras el inicio de una cuarta línea de tratamiento con gefitinib por la presencia de la mutación de resistencia C797S, que muestra respuesta pulmonar bilateral.

CONCLUSIONES

- ▶ Ante la presencia de una **mutación en el receptor del EGFR**, se decidió iniciar tratamiento con **osimertinib** en **primera línea**, alcanzando respuesta parcial y una supervivencia libre de progresión de 12 meses.
- ▶ Se planteó la utilidad de determinar el **mecanismo de resistencia a inhibidor tirosina quinasa** para realizar una secuencia de tratamientos dirigida contra la alteración molecular determinada, en lugar de optar por quimioterapia en segunda línea que es lo que establecen las guías clínicas.
- ▶ Nuestra paciente presentó una **amplificación en la vía de MET**, el mecanismo de resistencia más frecuente a la progresión de osimertinib, que aparece hasta en el 15% de los pacientes.⁵
- ▶ Nuestra paciente progresó en la primera evaluación de respuesta tras recibir dos ciclos de atezolizumab, bevacizumab y pemetrexed, un esquema muy similar al del IMPOWER-150, aunque sin platino, por lo que nos planteamos si la introducción de este hubiese mejorado la respuesta.⁸
- ▶ La respuesta clínica y patológica fue espectacular, sin eventos adversos hasta la actualidad.
- ▶ Actualmente, uno de los principales desafíos de la medicina de precisión es la **búsqueda de dianas terapéuticas sensibles a mecanismos de resistencia** que mejoren la supervivencia de los pacientes, como en nuestro caso, donde gracias a la posibilidad de optar a inhibidores tirosina quinasa dirigidos a la mutación de resistencia adquirida, hubo un beneficio en supervivencia libre de progresión muy superior al de la quimioterapia.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Este caso supone el paradigma de cómo el conocimiento de las vías de señalización y mutaciones driver que regulan el crecimiento del cáncer de pulmón, así como de los mecanismos de resistencia a las terapias de primera línea, en este caso osimertinib, pueden cambiar la historia natural de un cáncer localmente avanzado al diagnóstico y mortal de forma precoz hace unas décadas.

Nuestra paciente ha podido ser intervenida quirúrgicamente y casi a 3 años del diagnóstico mantiene un ECOG-PS 0 y excelente tolerancia a los diferentes tratamientos recibidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papini F, et al. Hype or hope - Can combination therapies with third-generation EGFR TKIs help overcome acquired resistance and improve outcomes in EGFR-mutant advanced/metastatic NSCLC? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 166:103454.
2. Globocan 2020 Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>).
3. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker S Jr, Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021; 39(9):1040-1091.
4. Soria JC, et al. FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378(2):113-125.
5. Leonetti A, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2019; 121(9):725-737.
6. Sequist, L.V., et al. Osimertinib plus savolitinib in patients with EGFR mutation-positive, MET-amplified, non-small-cell lung cancer after progression on EGFR tyrosine kinase inhibitors: interim results from a multicentre, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2020; 21, 373-386.
7. Lai-Kwon J, Tiu C, Pal A, Khurana S, Minchom A. Moving beyond epidermal growth factor receptor resistance in metastatic non-small cell lung cancer - a drug development perspective. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 159:103225.
8. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. IMpower150 Study Group. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(5):387-401.
9. Rangachari D, To C, Shpilsky JE, VanderLaan PA, et al. EGFR-Mutated Lung Cancers Resistant to Osimertinib through EGFR C797S Respond to First-Generation Reversible EGFR Inhibitors but Eventually Acquire EGFR T790M/C797S in Preclinical Models and Clinical Samples. *J Thorac Oncol*. 2019; 14(11):1995-2002.
10. Rangachari D, et al. EGFR-Mutated Lung Cancers Resistant to Osimertinib through EGFR C797S Respond to First-Generation Reversible EGFR Inhibitors but Eventually Acquire EGFR T790M/C797S in Preclinical Models and Clinical Samples. *J Thorac Oncol*. 2019; 14(11):1995-2002.