



Grupo Español de Cáncer de Pulmón
Spanish Lung Cancer Group

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Manejo Clínico y Terapéutico del Paciente con Cáncer de Pulmón EGFR-Mutado tras Progresar a TKI

**Documento de Consenso
del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP)
y de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)**



Rosario García-Campelo¹
Martín Lázaro-Quintela²
Manuel Cobo³
Manuel Dómine⁴
Margarita Majem⁵
José Luís González-Larriba⁶

Hospital Universitario A Coruña
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
Hospital Universitario General y Virgen de la Victoria de Málaga
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital Clínico San Carlos

Los avances recientes en el conocimiento de la mutación del gen *EGFR* en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y sus aplicaciones terapéuticas han llevado al Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECP) y a la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) a consensuar unas recomendaciones sobre el manejo clínico y terapéutico de estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

El CPNM supone el 85-90% de todos los cánceres de pulmón. La supervivencia de esta enfermedad a los 5 años es globalmente de un 17%, mientras que se reduce al 2% en estadios avanzados.

Uno de los mayores avances en el manejo del CPNM avanzado ha sido el descubrimiento de diversas mutaciones en genes claves para el desarrollo y crecimiento tumoral, siendo las más importantes por sus implicaciones terapéuticas:

Mutación del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*), que está presente en el 10-16% de los pacientes con CPNM de nuestro país [1].

Reordenamiento del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (*ALK*), que se observa en el 4% de los pacientes con CPNM de nuestro país [2].

Traslocación del gen *ROS1*, que codifica un receptor tirosina quinasa, detectada en el 1-2% de los pacientes con CPNM de nuestro país.

Estas alteraciones oncogénicas han sido más frecuentemente descritas en pacientes con histología de adenocarcinoma, mujeres, población escasamente fumadora o no fumadora; asimismo, la coexistencia de las mismas en el mismo paciente se ha detectado de forma excepcional.

Se han descrito otras mutaciones en pacientes con CPNM (*RET*, *BRAF*, *HER2...*) y aunque su prevalencia es baja, hay terapias dirigidas que están siendo investigadas con resultados prometedores.

MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE CON CPNM EGFR-MUTADO

En la actualidad, existen tres fármacos inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) disponibles para el tratamiento de pacientes con CPNM estadio IV EGFR-mutado que han demostrado un mayor beneficio clínico frente al tratamiento con quimioterapia convencional en términos de tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión en ensayos clínicos fase III llevados a cabo en primera línea de tratamiento. Estos fármacos son:

TKIs de acción reversible o de 1ª generación, como gefitinib y erlotinib [3, 4].

TKIs de acción irreversible o de 2ª generación, como afatinib [5].

Lamentablemente, todos los pacientes con CPNM EGFR-mutado que responden inicialmente al tratamiento con un TKI terminan progresando tras una mediana de tiempo de 9-12 meses.

Se han descrito tres modelos de progresión al tratamiento con EGFR-TKI [6]:

Progresión rápida, cuando tras un control de la enfermedad de ≥ 3 meses con TKI, se observa una progresión acelerada, con aumento significativo de la carga tumoral y habitualmente sintomática.

Progresión gradual, cuando tras un control de la enfermedad de ≥ 6 meses con TKI, presentan una progresión paulatina, sin aumento significativo de la carga tumoral y, en la mayoría de las ocasiones, poco sintomático.

Progresión local lenta, cuando tras un control de la enfermedad de ≥ 3 meses con TKI, se observa una progresión extra-craneal única o limitada al sistema nervioso central, con poca sintomatología asociada.

El 50-60% de los pacientes con CPNM EGFR-mutado que desarrollan resistencia al tratamiento con TKI de 1ª o 2ª generación presentan la mutación T790M.

Esta mutación genera resistencia a TKI al incrementar la afinidad entre ATP y EGFR, lo cual reduce la unión del EGFR a TKI.

MANEJO CLÍNICO DEL PACIENTE CON CPNM EGFR-MUTADO QUE PROGRESA A TKI

Existen diversas estrategias terapéuticas en pacientes con CPNM EGFR-mutado que progresan a TKI:

Determinar si el paciente presenta la mutación T790M resulta clave para la toma de decisiones terapéuticas. En pacientes portadores de la mutación T790M, se podría valorar su inclusión en programas de medicación extranjera para el tratamiento con TKI específicos de la mutación T790M*.

En pacientes T790M negativos, considerar la administración de quimioterapia, suspendiendo el TKI [7].

En el caso de progresión lenta, localizada y asintomática, se puede añadir tratamiento local (cirugía o radioterapia) al tratamiento previo con TKI.

*En programas de medicación extranjera que estén disponibles en la AEMPS y que contengan tratamientos aprobados por la EMA para el tratamiento específico de la mutación T790M

DETERMINACIÓN DE LA MUTACIÓN T790M EN PACIENTES CON CPNM EGFR-MUTADO QUE PROGRESA A TKI

En pacientes con CPNM EGFR-mutado que progresa a TKI es importante determinar la presencia de la mutación T790M, ya que:

Es el mecanismo de resistencia adquirida más frecuentemente descrito, siendo responsable de la resistencia a tratamiento con TKI de 1ª o 2ª generación en el 50-60% de los pacientes [8].

Para determinar la presencia de la mutación T790M, se recomienda:

Siempre que sea posible, obtener tejido de la parte más accesible de la lesión tumoral, bien sea de la lesión que ha progresado, del tumor primario, o de cualquier otra localización tumoral metastásica accesible [9].

Cuando la obtención de tejido tumoral no sea factible, se recomienda utilizar biopsia líquida para detectar la presencia de la mutación T790M en DNA tumoral circulante (ctDNA) en sangre periférica. Los resultados de los principales estudios llevados a cabo, han confirmado la eficacia del tratamiento con TKI específicos de T790M, con independencia de si la determinación de la mutación T790M ha sido detectada en tejido tumoral o en sangre periférica [10].

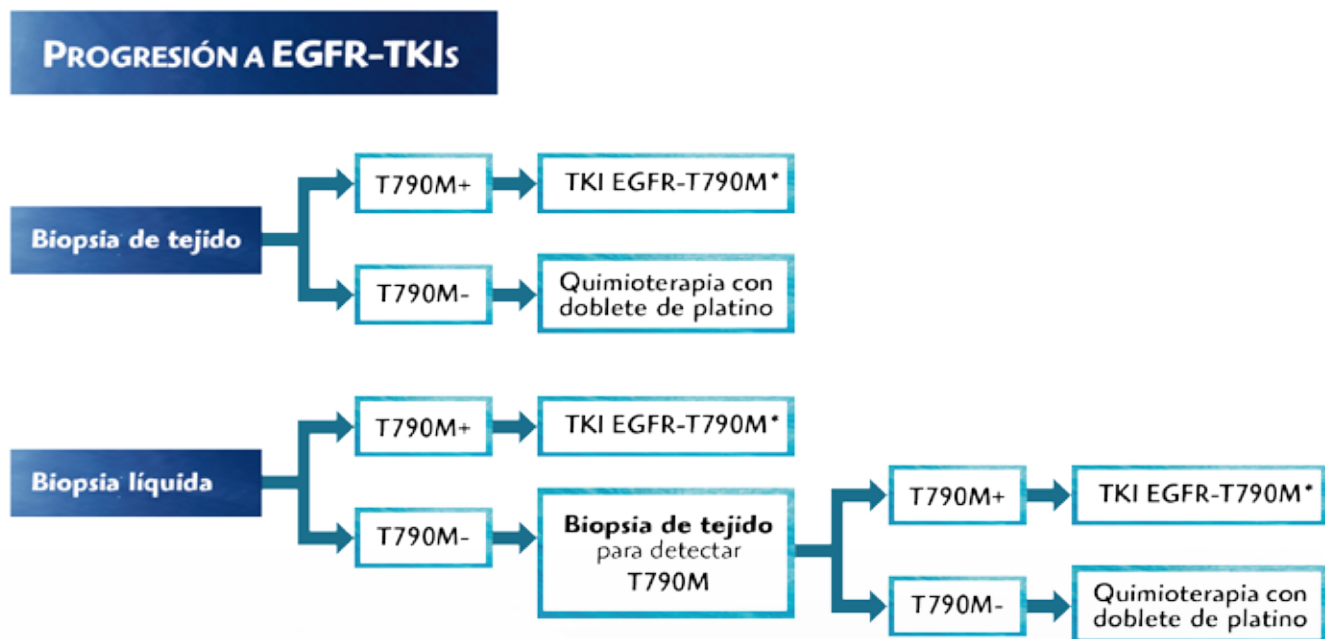


Figura 1. Protocolo diagnóstico de biopsia tisular y biopsia líquida para determinar la mutación T790M.

*En programas de medicación extranjera que estén disponibles en la AEMPS y que contengan tratamientos aprobados por la EMA para el tratamiento específico de la mutación T790M

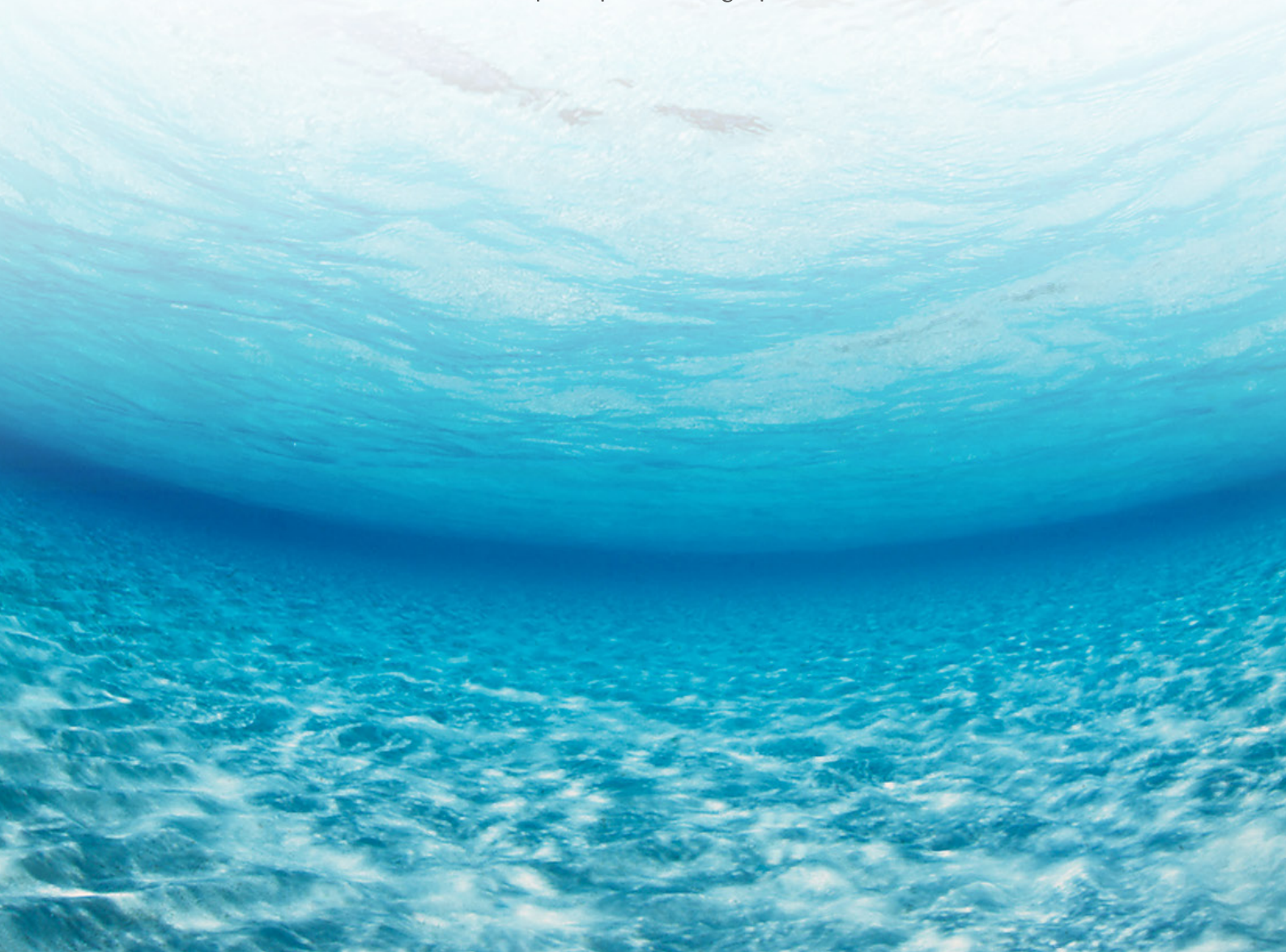
PUNTOS CLAVE

En pacientes con CPNM, es imprescindible identificar la existencia de mutaciones genéticas, sobre todo las que tienen implicaciones terapéuticas, como la mutación del gen *EGFR*, que está presente en el 10-16% de los pacientes con CPNM en nuestro país, el reordenamiento de *ALK* y la traslocación de *ROS1*.

El tratamiento recomendado en pacientes con CPNM *EGFR*-mutado es un TKI de 1ª o 2ª generación, ya que ha demostrado mayor beneficio clínico que el tratamiento con quimioterapia en ensayos clínicos aleatorizados.

Todos los pacientes con CPNM *EGFR*-mutado, que responden inicialmente al tratamiento con TKI de 1ª o 2ª generación, progresan tras una mediana de tiempo de 9-12 meses. En el 50-60% de los pacientes, esta progresión se debe a la aparición de la mutación T790M.

Es por tanto imprescindible determinar la presencia de la mutación T790M en pacientes con CPNM *EGFR*-mutado que han progresado a TKI de 1ª o 2ª generación. Si es posible, esta determinación se debe hacer mediante biopsia de tejido del tumor primario o de las adenopatías. Cuando sea imposible obtener tejido tumoral, se debe utilizar la biopsia líquida en sangre periférica.



REFERENCIAS

Esteban E, Majem M, Martínez Aguillo M, Martínez Banaclocha N, Domine M, Gómez Aldaravi L et al. Prevalence of EGFR mutations in newly diagnosed locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer Spanish patients and its association with histological subtypes and clinical features: The Spanish REASON study. *Cancer Epidemiol.* 2015;39:291-7.

Vidal J, Clavé S, de Muga S, González I, Pijuan L, Gimeno J et al. Assessment of ALK status by FISH on 1000 Spanish non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1816-20.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:947-57.

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46.

Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2013;31:3327-34.

Yang JJ, Chen HJ, Yan HH, Zhang XC, Zhou Q, Su J et al. Clinical modes of EGFR tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2013;79:33-9.

Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, Kim SW, Yang JJ, Ahn MJ et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:990-8.

Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2005;352:786-92.

Kawamura T, Kenmotsu H, Taira T, Omori S, Nakashima K, Wakuda K et al. Rebiopsy for patients with non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor failure. *Cancer Sci.* 2016;107:1001-5.

Alegre E, Fusco JP, Restituto P, Salas-Benito D, Rodriguez-Ruiz ME, Andueza MP et al. Total and mutated EGFR quantification in cell-free DNA from non-small cell lung cancer patients detects tumor heterogeneity and presents prognostic value. *Tumour Biol.* 2016;37:13687-94.



Grupo Español de Cáncer de Pulmón
Spanish Lung Cancer Group

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica