

RECOMENDACIONES PARA EL TESTEO Y MANEJO DE MUTACIONES DE RESISTENCIA T790M EN CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

Claudio Martín¹, Claudia Poleri², Liliana Dalurzo³, Inés Bravo⁴, Rubén Salanova⁵, Ignacio Díaz Pérez⁶

¹Instituto Alexander Fleming, ²Consultorio Privado de Patología Torácica, ³Hospital Italiano de Buenos Aires,

⁴Laboratorio Argenomics, ⁵Laboratorio Biomakers, ⁶Departamento Médico, Laboratorio AstraZeneca, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Claudio Martín, Instituto Alexander Fleming, Av. Crámer 1180, 1426 Buenos Aires, Argentina
e-mail: cmmartin66@gmail.com

Resumen

Los inhibidores del receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (ITK EGFR) de primera o segunda generación son la indicación de elección en aquellos pacientes con mutaciones de sensibilidad detectadas y deben ser utilizados como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que presentan estas mutaciones. Desafortunadamente, la mediana de tiempo a la progresión es de 10 meses. La adquisición de una nueva mutación en el gen del EGFR en el exón 20, T790M, es la forma de resistencia más frecuente. Tratamientos con inhibidores de ITK EGFR de tercera generación como osimertinib, demostraron efectividad en pacientes progresados a inhibidores de primera o segunda generación ITK EGFR que desarrollaron la mutación de EGFR T790M. Es clave detectar el mecanismo de resistencia para orientar la mejor estrategia terapéutica. Revisamos en esta presentación la evidencia disponible como así también los métodos de detección de la mutación T790M y el tiempo correcto para su evaluación, en pacientes que han progresado a una primera línea con un ITK EGFR.

Palabras clave: ITK EGFR, mutación T790M, CPCNP

Abstract

First-generation or second-generation Epidermal Growth Factor (ITK EGFR) inhibitors are the indication of choice in those patients with sensitized mutations detected and should be used as first-line treatment in patients with non-small cell lung cancer which have these mutations. Unfortunately, the median time to

progression is 10 months. The acquisition of a new mutation in the EGFR gene in exon 20, T790M, is the most frequent form of resistance. Treatments with third generation ITK EGFR inhibitors such as osimertinib, demonstrated effectiveness in patients progressed to first or second generation ITK EGFR inhibitors who developed the EGFR T790M mutation. It is a key to detect the mechanism of resistance to guide the best therapeutic strategy. We review in this presentation the available evidence as well as the detection methods of the T790M mutation and the correct time for its evaluation, in patients who have progressed to a first line with an ITK EGFR.

Key words: ITK EGFR, T790M mutation, NSCLC

Introducción

El estudio de mutaciones de EGFR es recomendado en nuestro país como evaluación inicial en los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón localmente avanzado o metastásico, siendo el tratamiento de elección los ITK EGFR de primera o segunda generación (Consenso Argentino Intersociedades 2017 – En: <https://drive.google.com/file/d/0B3QCexfZI1zXcTdDTFNic2ViQk0/view>).

A pesar del control inicial de la enfermedad, los tumores desarrollan mecanismos que los hacen resistentes al tratamiento inicial. Varios mecanismos han sido descriptos, siendo la forma de resistencia más frecuente la sustitución de una treonina por una metionina en el sitio 790 del exón 20 (T790M), que ocurre en el 50 a 60% de los casos, luego de iniciar la terapia con ITK EGFR, en un tiempo de 8 a 10 meses, aunque este lapso es muy variable. Si bien la adquisición

de esta mutación es la causa más frecuente de desarrollo de resistencia, otros mecanismos pueden también ocurrir como mutaciones o amplificaciones de otras quinasas como MET, HER 2 o PI3 quinasa, transformación histológica a cáncer de pulmón de células pequeñas o transición epitelio-mesenquimática¹.

Esta puesta al día está dedicada al diagnóstico y manejo de la mutación de resistencia T790M del EGFR.

¿Cuál es el mejor momento para evaluar la presencia de la mutación T790M?

La evaluación de la mutación antes de la progresión radiológica es de escaso rédito, y es poco práctico obtener el resultado mientras el paciente aún tiene beneficio con el ITK de primera línea. No hay evidencia aún que el ITK de primera línea debe ser suspendido antes de que el paciente experimente progresión radiológica, por lo que se aconseja realizar el test una vez que se ha considerado el paciente en progresión.

T790M debe ser testado luego de la progresión radiológica a un inhibidor de primera línea de EGFR

¿Qué muestra deberíamos utilizar para testear la mutación de EGFR?

La muestra preferida es el tejido tumoral al momento de la progresión. Es el *gold standard* porque además de la mutación T790M, permite detectar otros mecanismos de resistencia menos frecuentes, como la transformación a cáncer de pulmón de células pequeñas. Pero tiene limitaciones por la calidad y cantidad de la muestra y la heterogeneidad tumoral².

Desafortunadamente, sólo en el 50 % de los pacientes es posible realizar una biopsia al momento de la recidiva, con una tasa de neumotórax por punción biopsia de 0 a 35 %³.

Biopsia líquida

Las biopsias líquidas utilizan ADN tumoral para el estudio de mutaciones. Este ADN puede detectarse en plasma, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros fluidos corporales^{4,5}.

La sangre contiene ADN circulante del tumor (ctDNA) proveniente de células tumorales necróticas o apoptóticas del tumor primario o de las metástasis, como así también se pueden aislar células tumorales circulantes (CTCs).

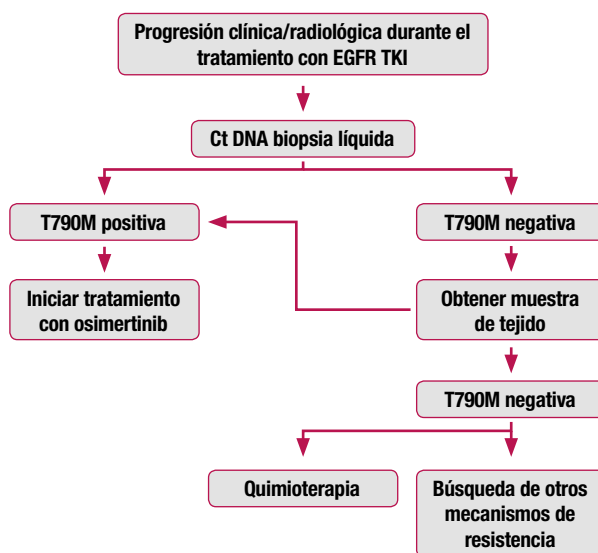
La fracción de ctDNA se incrementa cuanto mayor es el volumen tumoral y, por lo tanto, este ADN circulante puede ser utilizado como subrogante del tejido para la detección de mutaciones de EGFR, especialmente T790M.

La detección de T790M en plasma predice la respuesta a osimertinib⁶.

En los pacientes con metástasis en SNC hay mayor probabilidad de detectar mutaciones en LCR, mientras que en el plasma puede ser negativo⁵.

Las guías NCCN 2017 recomiendan el uso de biopsia líquida como el test inicial de T790M. Si la biopsia líquida es negativa, se recomienda la obtención de tejido para evaluar la presencia de T790M1 (Figura 1).

Figura 1. Algoritmo de testeo a la progresión



Se ha informado que la detección de mutaciones de resistencia T790M puede aparecer entre 15 y 344 días antes que sea evidenciada la progresión por criterios RECIST. La obtención de muestras de sangre en forma regular podría ser utilizada para intuir un tratamiento rápido antes de la aparición de progresión por RECIST, pero esta estrategia no ha sido evaluada y debe ser sólo ejercida en el marco de un ensayo clínico⁷.

¿Cuál es el método más efectivo para testear mutaciones de T790M en ctDNA?

Diferentes tecnologías han sido utilizadas para la detección de mutaciones de EGFR, incluyendo T790M. El procesamiento de la muestra es

crítico debido al bajo nivel de ctDNA circulante en plasma. Tubos de sangre estabilizados y técnicas de mayor sensibilidad son necesarios para la detección de mutaciones en ctDNA. Estos métodos son técnicamente desafiantes y no existen métodos estandarizados. Las plataformas disponibles incluyen reacción de polimerasas en cadena en tiempo real cuantitativas (RTq PCR), secuenciación paralela masiva (MPS), PCR digital (ddPCR), emulsión y amplificación magnética (BEAMing).

Cada una de ellas tiene ventajas y desventajas en cuanto a sensibilidad, costos y tiempos para obtener el resultado. La utilización de cada una de ellas depende de la disponibilidad y de la experiencia y validaciones locales.

Tratamiento con ITK EGFR de tercera generación para pacientes con mutaciones de T790M

Una vez que la progresión bajo gefitinib, erlotinib o afatinib es constatada, el ITK EGFR debe ser continuado hasta que el tipo de progresión sea establecido y la estrategia ulterior definida.

Osimertinib ha sido aprobado por la FDA para tratar a los pacientes que desarrollan mutaciones de T790M como mecanismo de resistencia a un ITK EGFR de primera línea en base a los estudios AURA^{8,9}.

En el estudio AURA fase 1, osimertinib fue estudiado a dosis de 20mg, 40mg, 80mg, 160mg y 240mg. En pacientes pretratados con presencia de mutaciones de T790M, la supervivencia libre de progresión mediana fue de 9.6 meses (IC 95% 8.3-no alcanzada) y la tasa de respuestas 61% (IC 95% 52-70). En aquellos con T790M negativos la supervivencia libre de progresión mediana fue de 2.8 meses (IC 95% 2.1-4.3) y la tasa de respuesta fue de 21% (IC 95% 12-34). Los eventos adversos serios fueron dependientes de las dosis, y la mayor parte de ellos de grados 1 y 2. Los que se evidenciaron con más frecuencia fueron diarrea, *rash* cutáneo, náuseas y pérdida de apetito.

El estudio AURA 2 es un estudio fase 2 que incluyó 210 pacientes con presencia de mutaciones T790M localmente avanzados o metastásicos progresados a un ITK EGFR previo de primera o segunda generación¹⁰. Se incluyeron 199 pacientes de los cuales se obtuvieron respuestas objetivas en 144 (70% IC 95% 64-77). El 48% permanece en respuesta al año de tratamiento. La supervivencia mediana de progresión fue de 9.9 meses.

El estudio AURA 3⁹ es un estudio aleatorizado, controlado, que comparó osimertinib vs. quimioterapia con pemetrexed más platino en pacientes con mutaciones de sensibilidad que progresaron luego de ITK EGFR de primera línea y que tenían mutación de resistencia T790M a la recaída. El estudio mostró beneficio estadísticamente significativo a favor de osimertinib vs. quimioterapia (10.1m vs. 4.4m; HR 0.30; IC 95% 0.23-0.41 p < 0.001). Este beneficio incluyó pacientes con presencia de metástasis cerebrales donde la tasa de respuestas fue del 70%.

Conclusiones

La biopsia líquida y detección de ctDNA constituye el método más simple para la detección de mutaciones de resistencia en aquellos pacientes en los cuales habiéndose detectado una mutación de sensibilidad de EGFR, inician un ITK EGFR y luego progresan. En aquellos cuyo resultado sea negativo, deben realizarse todos los esfuerzos para obtener una muestra de tejido, ya que hay un 30% de posibilidad que siendo negativo el test para la mutación de T790M en plasma, ésta pueda ser hallada en el tejido.

Una vez detectada la mutación de resistencia T790M, osimertinib ha mostrado tasa de respuestas de 70% con supervivencia, mediana de progresión de 9.9 meses y un perfil de efectos adversos menor que con los inhibidores de EGFR de primera línea.

La posibilidad de detectar la resistencia en plasma abre la oportunidad de realizar un monitoreo del desarrollo de resistencia y tal vez en el futuro iniciar los tratamientos antes de la progresión detectada por RECIST, aunque esta estrategia aún debe ser evaluada en forma prospectiva.

Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes con mutaciones de T790M

Los pacientes con mutación de T790M positiva que hayan progresado a un TKI EGFR, deben iniciar tratamiento con osimertinib.

Conflicto de intereses: Los Dres. Claudio Martin, Claudia Poleri, Liliana Dalurzo, Inés Bravo y Rubén Salanova realizan servicios de asesoramiento para el Laboratorio AstraZeneca. El Dr. Ignacio Díaz Pérez es Asesor Médico del Laboratorio AstraZeneca.

Bibliografía

1. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, *et al.* Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:504-35.
2. Yao X, Gomes MM, Tsao MS, Allen CJ, Geddie W, Sekhon H. Fine-needle aspiration biopsy versus core-needle biopsy in diagnosing lung cancer: a systematic review. *Curr Onco* 2012; 19:e16-27.
3. Hasegawa T, Sawa T, Futamura Y, *et al.* Feasibility of rebiopsy in non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors. *Intern Med* 2015; 54:1977-80.
4. De Mattos-Arruda L, Mayor R, Ng CK, *et al.* Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma. *Nat Commun* 2015; 6:8839.
5. Reckamp KL, Melnikova VO, Karlovich C, *et al.* A highly sensitive and quantitative test platform for detection of NSCLC EGFR mutations in urine and plasma. *J Thorac Oncol* 2016; 11:1690-700.
6. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, *et al.* Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:3375-82.
7. Sorber L, Zwaenepoel K, Deschoolmeester V, *et al.* Circulating cell-free nucleic acids and platelets as a liquid biopsy in the provision of personalized therapy for lung cancer patients. *Lung Cancer* 2017; 107:100-7.
8. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, *et al.* AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1689-99.
9. Mok TS, Wu YL, Papadimitrakopoulou VA. Osimertinib in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:1993-4.
10. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, *et al.* Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17:1643-52.