

Bases genéticas y moleculares del cáncer de pulmón: Dianas terapéuticas y oportunidades de tratamiento

Doello González K 1, Mesas Hernández C 2, Amezcua Hernández V 1.

1 Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain.

2 Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, Granada, Spain.

*Corresponding author: Kevin Doello González, Medical Oncology Service, University Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain. email: kevindoello@gmail.com

Resumen

El cáncer de pulmón es uno de los más frecuentes que existen y el más letal. Su tratamiento en estadios avanzados no logra elevadas supervivencias. Sin embargo, en los últimos años se han descubierto en el cáncer no microcítico de pulmón y más concretamente sobre todo en el adenocarcinoma, múltiples alteraciones genéticas que permiten la realización de una terapia dirigida con grandes resultados. Sobre todo dicha terapia dirigida se focaliza en los genes EGFR y ALK. De cara a la detección de dichas alteraciones y a la monitorización del tratamiento, las técnicas de biopsia líquida comienzan a erigirse como fundamentales.

Palabras clave: adenocarcinoma de pulmón, mutaciones genéticas, biopsia líquida.

1. Introducción

El cáncer de pulmón se encuentra entre los tres más frecuentes junto al cáncer de mama y de colon y presenta la mayor mortalidad de todos. Entre los factores de riesgo que se asocian al mismo se encuentra indudablemente el tabaco, aunque hay otros como la predisposición genética, la contaminación ambiental, la exposición ocupacional (asbesto), inmunosupresión o el radón. Frecuentemente se diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad (IV) donde en multitud de ocasiones el tratamiento disponible es únicamente sistémico. La supervivencia de estos pacientes se encuentra en torno al año a pesar de los tratamientos quimioterápicos suministrados. Actualmente la inmunoterapia ha demostrado una mejoría sustancial de la supervivencia en pacientes en estadios avanzados en el subtipo conocido como cáncer de pulmón no microcítico aunque los

pacientes no pasan de los dos años de supervivencia (1).

Dentro del cáncer de pulmón existe un subtipo conocido como adenocarcinoma pulmonar que se ha caracterizado en los últimos años por presentar en algunos casos una serie de dianas terapéuticas que hacen a los pacientes candidatos a una serie de tratamientos moleculares dirigidos que están aumentando las expectativas de supervivencia de forma drástica, encontrándose medianas de 3 y 4 años y, asimismo, pacientes largos supervivientes (1).

Esto último es debido gracias a la existencia de alteraciones genéticas que permiten aplicar tratamientos dirigidos en estos casos. Sin duda alguna la herramienta actualmente más importante en la detección de alteraciones es la secuenciación masiva que permite detectar los pacientes que presentan dichas alteraciones genéticas en

sus muestras de biopsias y que, por ello, son candidatos a terapias dirigidas que aumentan con creces su esperanza de vida (1). El objetivo del presente trabajo es por ello revisar las alteraciones genéticas en cáncer de pulmón en el subtipo no microcítico de cara a comentar la posibilidad que tienen dichas alteraciones como dianas moleculares y en qué estado del desarrollo farmacoterapéutico y clínico se encuentran.

2. Mutaciones genéticas en cáncer de pulmón no microcítico

Dentro del cáncer de pulmón encontramos dos grandes subtipos: el no microcítico y el microcítico. Dentro del primero encontramos el cáncer epidermoide de pulmón, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes. El adenocarcinoma de pulmón es con mucha diferencia el que presenta mayor probabilidad de alteraciones genéticas de las cuales muchas de ellas son diana de fármacos dirigidos de nueva generación. A la detección de estas alteraciones ha contribuido con creces la aplicación de la tecnología de secuenciación masiva al estudio de las muestras anatomopatológicas de los pacientes (1). Si nos focalizamos de forma resumida en las alteraciones genéticas del cáncer no microcítico de pulmón, nos encontramos que estas pueden ser de varios tipos. Frecuentemente se encuentran mutaciones, algunas con significación terapéutica y otras variaciones de nucleótido simple sin significación alguna. También se encuentran delecciones de genes y amplificaciones de los mismos. En otros casos se producen reordenamientos o translocaciones. Además de todo esto, existen alteraciones epigenéticas y de expresión de genes que también serán alguna de ellas comentadas por su importancia terapéutica (2). En el cáncer no microcítico de pulmón la mitad de los mismos no presenta alteraciones genéticas. La otra mitad presenta en aproximadamente un 25% de los casos mutaciones de KRAS y en el otro 25% de casos el resto de alteraciones que

consideraremos a continuación (2).

2.1 Mutación de EGFR

Sin duda alguna, una de las mutaciones estrella del adenocarcinoma pulmonar es la mutación de EGFR, es decir del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se encuentra en aproximadamente el 10% de los adenocarcinomas de pulmón y sobre todo en mujeres de edad media no fumadoras. Esta mutación es driver, es decir que condiciona el crecimiento celular, actuando como un interruptor cuando ésta se bloquea, deteniendo el crecimiento celular y llevando a la célula a apoptosis. Las mutaciones más características del mismo son las delecciones del exón 19 que codifican el dominio tirosín kinasa del receptor y mutaciones como L858R del exón 21. Esta mutación es diana de fármacos inhibidores como el gefitinib y el erlotinib que aumentan con creces la esperanza de vida de los pacientes oncológicos (3).

Aunque se trata de fármacos eficaces, las células tumorales generan resistencias, sobre todo, la aparición de la mutación T790M del exón 20. Para esta mutación se ha diseñado un fármaco conocido como osimertinib que en el ensayo clínico FLAURA ha demostrado una mediana de supervivencia de 28 meses en los pacientes tratados con este fármaco (3).

Otro fármaco utilizado es el afatinib que bloquea las mutaciones típicas de sensibilidad y algunas atípicas aunque no la T790M. Este fármaco, sin embargo, es de manejo difícil debido a los efectos secundarios que presenta: diarrea profusa (3).

2.2 Translocación de ALK

Por desgracia sólo se encuentra en un 1-2 % de los pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de pulmón. Se puede detectar con secuenciación masiva y también con técnicas de FISH. Se trata de una

translocación entre el gen ALK (kinasa del linfoma anaplásico) del cromosoma 2 y el gen EML4, la cual genera una proteína de fusión que es diana de fármacos dirigidos. Entre estos fármacos se encuentran el crizotinib o el ceritinib. Es frecuente que surjan mutaciones de resistencia que provoquen la ineffectividad de los tratamientos anteriores cuando han sido utilizados durante cierto tiempo. A la progresión y dependiendo del tipo de mutación de resistencia se plantean otros fármacos como el brigatinib, el lorlatinib o el alectinib. Este último ha demostrado grandes resultados en el estudio ALEX con medianas de supervivencia superiores a los 36 meses. De todas las alteraciones genéticas es la que mejor pronóstico confiere al tratamiento sistémico del adenocarcinoma de pulmón avanzado (4).

2.3 Translocación de ROS 1

De forma parecida al anterior. La translocación del gen ROS1 se encuentra en un 1% de los adenocarcinomas pulmonares. El punto positivo es que es diana de un fármaco ya comentado, el crizotinib con buenos resultados: un 72% de tasa de respuesta y una supervivencia libre de progresión de 19 meses (5).

2.4 Mutación de KRAS

La mutación de KRAS se encuentra en hasta un 25% de los cánceres de pulmón no microcíticos. Sin embargo, en la actualidad no existe ningún inhibidor aprobado para hacer frente a la misma. Sus mutaciones más típicas se caracterizan por ser variaciones de nucleótido simple como la G12V, la G12R, G12D o la G13D que ocasionan la activación independiente y desmedida de este oncogén íntimamente relacionado con la proliferación celular (2). Se ha experimentado con inhibidores de la farnesil-transferasa, enzima relacionada con el anclaje de KRAS a la cara interna de la membrana celular pero con resultados negativos (2).

Actualmente se están realizando ensayos con

un inhibidor de KRAS (AMG 510) con buenos resultados en ensayos fase 1 en pacientes con diferentes tumores sólidos con la mutación de KRAS G12C (6).

2.5 Mutación de BRAF

BRAF es un gen de la ruta de proliferación de RAS. Se encuentra típicamente mutado en el melanoma maligno. En el adenocarcinoma de pulmón se encuentra mutado en un 1-2% de los casos siendo la mutación más frecuente la V600E acontecida en el exón 15. Estudios recientes han demostrado que la utilización conjunta de inhibidores de BRAF y MEK, concretamente dabrafenib-trametinib, en el adenocarcinoma de pulmón con mutación de BRAF presentan unas tasas de respuesta del 70%, medianas de supervivencia de 25 meses y supervivencias libre de progresión de 15 meses, siendo efectivos tanto en primera como en segunda línea de tratamiento (7).

2.6 Reordenamiento de NTRK

La translocación de NTRK, es decir de la kinasa neurotrófica del receptor de tropomiosina, se encuentra en un 2-3% de los cánceres de pulmón no microcíticos. Un estudio tipo basket con multitud de tipos tumorales revela una gran tasa de respuesta, del 70% al emplear un inhibidor de la translocación de NTRK, el larotrectinib, que ha sido autorizado por la FDA de forma precoz debido a sus buenos resultados. Otro fármaco activo frente a esta translocación es el entrectinib (8).

2.7 Reordenamiento de RET

El reordenamiento del gen RET se encuentra también en un 2-3% de los cánceres no microcíticos de pulmón. Habitualmente, este reordenamiento se ha estudiado en el cáncer medular de tiroides. En el caso del adenocarcinoma pulmonar, el reordenamiento más frecuente es el RET-KIF5B. Los fármacos habitualmente utilizados para el mismo son inhibidores multikinasa como el lenvatinib, el vandetanib

o el cabozantinib. Asimismo, el alectinib ha demostrado actividad frente a este reordenamiento (9).

2.8 Amplificación y mutación de c-met

El gen c-met es el receptor del factor de crecimiento hepatocitario y se cree que es una de las vías de resistencia a los fármacos bloqueadores del EGFR. Se encuentran alteraciones de c-met en el 5% de los adenocarcinomas de pulmón. Estas alteraciones pueden consistir en sobreexpresiones del mismo o bien en mutaciones en el exón 14 del dominio tirosín kinasa del mismo (10). Es por ello que se han diseñado diversos fármacos como el inhibidor tirosín kinasa tepotinib o el anticuerpo monoclonal onartuzumab, que, sin embargo, han presentado resultados negativos en los pacientes estudiados (10). El único fármaco que ha demostrado cierta actividad en este escenario es el crizotinib (10).

2.9 Amplificación y mutación de HER2

En el 2-3% de los adenocarcinomas de pulmón se encuentran alteraciones de HER2, ya sea en forma de amplificaciones génicas o de mutaciones. En el caso de las amplificaciones se utilizan inhibidores como el trastuzumab o el lapatinib. En el caso de las mutaciones se emplean fármacos como el afatinib o el neratinib (11).

2.10. Otras alteraciones moleculares

Se han descrito también alteraciones en genes como PI3K (fosfatidil inositol 3 kinasa), IGF1R (receptor del factor de crecimiento relacionado con la insulina) o FGFR2 (receptor del factor de crecimiento fibroblástico), aunque sin embargo, los fármacos empleados no han demostrado actividad en los ensayos clínicos realizados (2).

3. El papel de la biopsia líquida en la

monitorización del tratamiento

La gran cantidad de información molecular que actualmente se obtiene del cáncer no microcítico de pulmón y más concretamente del adenocarcinoma pulmonar obliga a utilizar técnicas moleculares como la secuenciación masiva, el FISH o el Idylla (técnicas de PCR a tiempo real) de cara a obtener dicha información tumoral. Esto genera la necesidad de tener que monitorizar el tratamiento y las recidivas tumorales a nivel molecular. Sin embargo, la toma de biopsias tumorales en todo momento es inviable, así como, resulta inviable biopsiar todas las metástasis que tiene un paciente. Es por ello, que se requiere de técnicas poco invasivas, sencillas, rápidas y que den una imagen de conjunto del estado molecular tumoral de un paciente. A este respecto ha aparecido la biopsia líquida. En el caso que nos ocupa la biopsia líquida consiste en la toma de muestras biológicas, preferentemente sangre de cara a la caracterización molecular de la misma. De estas muestras pueden obtenerse diversos elementos como células tumorales circulantes, ADN circulante u otros elementos como exosomas o plaquetas asociadas a tumor (12).

Fundamentalmente la biopsia líquida en el cáncer de pulmón no microcítico se basa en el estudio en sangre de las mutaciones tanto de sensibilidad como resistencia del gen EGFR. Se ha observado una correlación muy alta entre los resultados genéticos obtenidos por biopsia líquida respecto a los obtenidos por biopsia tradicional (12).

4. Conclusiones

Las alteraciones genéticas detectadas en el adenocarcinoma pulmonar suponen grandes oportunidades de tratamiento para el mismo con fármacos más eficaces de los habituales y con menores efectos secundarios, lo que permite incrementar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes en los casos que se encuentra una mutación de las descritas. De cara a la detección de estas mutaciones y a la monitorización del

tratamiento se erigen como fundamentales las técnicas de biopsia líquida.

5. Bibliografía

1. De Vita V, Lawrence T, Rosenberg S. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer. Philadelphia: W. Kluwer/Lippincott William & Wilkins; 2015.
2. Carper M, Claudio P. Clinical potential of gene mutations in lung cancer. 2020.
3. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y, Tanaka F. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations. J UOEH. 2019;41(2):153-163.
4. Elliott J, Bai Z, Hsieh S, Kelly S, Chen L, Skidmore B et al. ALK inhibitors for non-small cell lung cancer: A systematic review and network meta-analysis. PLOS ONE. 2020;15(2):e0229179.
5. Shaw A, Riely G, Bang Y, Kim D, Camidge D, Solomon B et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Annals of Oncology. 2019;30(7):1121-1126.
6. AMGEN presenta en ASCO 2019 los primeros datos clínicos de AMG 510, el nuevo inhibidor del gen KRASG12C que se encuentra en fase de investigación | Amgen España [Internet]. Amgen, Inc. 2020 [cited 4 July 2020]. Available from: <https://www.amgen.es/es-es/prensa/noticias-espana/2019/06/amgen-presenta-asco-2019-primeros-datos-clinicos-amg-510-inhibidor-krasg12c/>
7. Planchard D, Smit E, Groen H, Mazieres J, Besse B, Helland Å et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology. 2017;18(10):1307-1316.
8. Mertelsmann R, Steinmann G. JOSHA'S CRITICAL REVIEW OF " Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion- Positive Cancers in Adults and Children. Journal of Science, Humanities and Arts - JOSHA. 2018;5(4).
9. Mendoza L. Clinical development of RET inhibitors in RET-rearranged non-small cell lung cancer: Update. Oncology Reviews. 2018.
10. Salgia R, Sattler M, Scheele J, Stroh C, Felip E. The promise of selective MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping. Cancer Treatment Reviews. 2020;87:102022.
11. Rolfo C, Russo A. HER2 Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer: A Herculean Effort to Hit the Target. Cancer Discovery. 2020;10(5):643-645.
12. Revelo A, Martin A, Velasquez R, Kulandaisamy P, Bustamante J, Keshishyan S et al. Liquid biopsy for lung cancers: an update on recent developments. Annals of Translational Medicine. 2019;7(15):349-349.