



Mecanismos de resistencia a osimertinib de primera línea en pacientes hispanos con cáncer de pulmón de células no pequeñas mutante en EGFR

» Andrés Felipe Cardona Zorrilla¹
» Alejandro Ruiz Patiño¹
» Diana Carolina Sotelo Rodríguez¹
» Nicolás David Santoyo Sarmiento¹
» Sergio Andrés Mejía Espinosa¹
» Elvira Isabel Jaller Corrales¹
» Hernán Carranza Isaza¹
» Jorge Miguel Otero Bernal¹
» July Katherine Rodríguez Ariza¹
» María del Pilar Archila Gómez¹
» Maritza Alejandra Bermúdez Díaz¹
» Yarlín Tatiana Gámez Porras¹
» Carolina Polo Torres¹
» Lucía Carolina Viola Muñoz¹
» Carlos Alberto Vargas Báez¹

¹ Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC

Introducción: el osimertinib es un EGFR-TKI de tercera generación aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) en estadio avanzado, inicialmente en el escenario de recaída con mutación T790M, actualmente también aprobado como tratamiento de primera línea. Uno de los principales desafíos en el tratamiento de pacientes con terapias dirigidas es la aparición de resistencia a los medicamentos, impulsada por la aparición de mecanismos biológicos que dan lugar a mecanismos de escape del tumor adquiridos que se conocen parcialmente. Uno de los mejores ejemplos es la

resistencia a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) del EGFR de primera o segunda generación por la mutación EGFR T790M. La mutación T790M disminuye la afinidad de los TKI de primera y segunda generación por el bolsillo de unión a ATP de EGFR. En este contexto, el osimertinib TKI de tercera generación, dirigido tanto a la resistencia T790M como a las mutaciones sensibilizantes del EGFR restaura la vía de señalización descendente del EGFR. Cada vez hay más evidencia sobre los mecanismos de resistencia al osimertinib en el entorno de primera línea; sin embargo, los datos sobre la población hispana y la progresión después

Autor para correspondencia: Andrés Felipe Cardona Zorrilla
Correo electrónico: carlosvic@rocketmail.com
Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

del tratamiento son escasos.

Objetivos: en este estudio presentamos la eficacia del osimertinib como primera línea para pacientes de la población hispana con importante representación de pacientes colombianos con CPNM. También se estudian los resultados posteriores a la progresión de la enfermedad. Debido a que la estrategia terapéutica óptima en esta enfermedad de origen oncogénico debe diseñarse con el conocimiento de los mecanismos de resistencia que ocurren, en este estudio realizamos un registro multinacional para establecer la evolución dinámica de las alteraciones recién adquiridas entre los hispanos a partir del análisis de una biopsia (ctDNA o tejido tumoral analizado por NGS) realizada en la recaída clínica. El estudio FRESTON recopila información de pacientes tratados por miembros de CLICaP en América Latina y pacientes hispanos que viven en los EE. UU.

Métodos: estudio de cohorte retrospectivo, multinacional y multicéntrico de pacientes hispanos tratados con osimertinib como tratamiento de primera línea para el CPCNP con mutación en EGFR. Los sujetos eran pacientes adultos con un diagnóstico confirmado de CPCNP metastásico y evidencia de la mutación de EGFR. Todos los pacientes recibieron osimertinib a 80 mg/día hasta evidencia de progresión de la enfermedad o efectos adversos intolerables. Se realizó NGS en muestras tumorales o biopsias líquidas en pacientes que progresaron. El desenlace primario fue la supervivencia libre

de progresión y el secundario la supervivencia después de la progresión.

Resultados: se incluyeron 94 pacientes en total de países como México, Argentina, Costa Rica, Colombia, Panamá, Chile y Estados Unidos. De los 94 pacientes el 26.6% (25) corresponde a población colombiana. La mediana de edad fue de 59 años; la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14.4 meses (IC del 95 %: 12.4-18.2 meses). La supervivencia posterior a la progresión (SPP) con el tratamiento con osimertinib fue de 7.73 meses (95 % IC 4.07 meses-NA). Los factores que afectan la supervivencia libre de progresión incluyeron la presencia de metástasis hepáticas al momento del diagnóstico y una carga de mutación tumoral superior a 5 mut/Mb. Las progresiones hepáticas se asociaron con una SLP de 11.1 meses (95 % IC 14.0-20.2 meses [HR 2.37 (95 % IC 1.2-4.6)]) en comparación con 15.1 meses (95 % IC 10.4 meses-NA) en progresores no hepáticos ($p=0.007$).

Conclusión: el osimertinib es efectivo y seguro en el tratamiento de pacientes hispanos con CPCNP metastásico como terapia de primera línea. A pesar de la eficacia se encontraron mecanismos de resistencia como otros objetivos procesables. Las metástasis hepáticas y una alta carga de mutaciones tumorales se relacionaron con una menor supervivencia libre de progresión.

Palabras clave:

Cáncer de pulmón de células no pequeñas; osimertinib; farmacoresistencia; mutaciones de EGFR; progresión de la enfermedad.