

Supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastásico y registro de las primeras mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico documentado en Colombia

Estudio del ONCOLGroup

**Survival of advanced lung adenocarcinoma patients and report of the first epidermal growth factor receptor mutations recognized in Colombia
ONCOLGroup study**

CARLOS A. ORTIZ • BOGOTÁ, D.C.

Cáncer de pulmón es una de las causas más importantes de muerte por cáncer alrededor del mundo. Las formas más frecuentes de cáncer de pulmón son cáncer de célula no pequeña (cerca del 85% de todos los cánceres de pulmón) y cáncer de célula pequeña (15%). A pesar de los avances en la detección temprana y la estandarización del tratamiento, cáncer de pulmón de célula no pequeña sigue siendo diagnosticado en etapas avanzadas con un pronóstico muy desfavorable. El tratamiento y prevención del cáncer de pulmón puede mejorarse en la medida en que se vaya incrementando su conocimiento desde el punto de vista molecular, así como la historia natural de la enfermedad (1).

Según Globocan (2), la incidencia de casos en Colombia es de 4.515 con 4.485 muertes reportadas, representando un riesgo acumulativo de 0,4; la prevalencia es de 1.510, 2.685 y 3.209 al año, tres años y cinco años respectivamente.

Cáncer de pulmón de célula no pequeña se divide en tres tipos histológicos: carcinoma escamocelular; adenocarcinoma y cáncer de célula grande. El cigarrillo es la causa fundamental de todos los tipos de cáncer de pulmón, pero está fuertemente ligado a escamo celular; el adenocarcinoma usualmente se presenta en personas no fumadoras (3).

Recientes avances en el conocimiento de la biología tumoral, así como los orígenes del cáncer de pulmón, han llevado al desarrollo de técnicas moleculares y biomarcadores que han podido definir el riesgo de cáncer, pronóstico y terapia óptima, llevando a una medicina personalizada y un tratamiento molecular dirigido en pacientes con este tipo de malignidad (4).

Estudios epidemiológicos han demostrado una afinidad familiar para el desarrollo de este cáncer. Este tipo de susceptibilidad está relacionado con la mutación germinal del p53, mutación del gen del retinoblastoma, polimorfismo genómico, alteraciones en los mecanismos de reparación del DNA (encontrado en fumadores) y mutaciones en el factor del crecimiento epidérmico (5).

En el estudio de Otero y colaboradores (6), publicado en este número, es uno de los pocos estudios que se han realizado en Colombia, en donde se evidencia la importancia de un diagnóstico molecular en cáncer de pulmón. La transformación maligna resulta de una acumulación de eventos genéticos y epigenéticos. Los estudios funcionales, en donde se determinen mutaciones, como es el caso de este estudio, son cruciales para el entendimiento del polimorfismo del cáncer, en especial del cáncer de pulmón (7).

Dr. Carlos A. Ortiz S.: Medicina Interna
Oncología Clínica. Unidad de Oncología
Clínica del Country. Gerente Regional de
Investigación en Oncología. Merck Re-
search Laboratories.

Correspondencia Dr. Carlos A. Ortiz
Recibido: 25/V/09 Aceptado: 26/V/09

Recientes avances en genómica y microarreglo genético han transformado la investigación en cáncer de una aproximación molecular a una red genómica, llevando a una profundidad en el entendimiento de las diferencias individuales en la manifestación del DNA, mRNA, receptores, expresión proteica. Estas manifestaciones son estudiadas mediante una técnica llamada microarreglo genético, que no es más que un entendimiento de la manifestación genómica, determinación de perfiles de mutación y polimorfismo genético, siendo parte fundamental en la clasificación de la enfermedad y en la individualización de la misma, identificando biomarcadores que orientan al diagnóstico y al tratamiento personalizado de la enfermedad (7). Recientemente cambios genéticos del DNA se han obtenido como parte global de la identificación de marcadores genéticos, como es el caso del factor de crecimiento epidérmico, que son fundamentales en el diagnóstico, pronóstico y terapia (8).

El factor de crecimiento epidérmico pertenece a los receptores de tirosina kinasa y se conocen cuatro tipos de receptores: EGFR (Her1), HER2/NEU, HER3 y HER4; esta familia de receptores se ha demostrado que son importantes en el desarrollo metabólico y fisiológico de ciertos tipos de tumores; en pulmón se ha evidenciado que su sobreexpresión está asociada con crecimiento desordenado y con transformación celular hacia la malignidad. La sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico está presente en un importante número de pacientes; sin embargo, su manifestación no está determinada en la población general (9). El receptor para el factor de crecimiento epidérmico ha surgido como un innovador y atractivo blanco terapéutico de algunos anticuerpos monoclonales, y algunas moléculas inhibidores de tirosin kinasa, siendo responsables del control de la enfermedad en 10 a 20% de los pacientes; este número aunque bajo, está demostrando la presencia de mutaciones adicionales que es importante analizar con la finalidad de brindarle al paciente terapia blanco dirigida, personalizada (10).

El estudio de Otero y colaboradores (6) es un informe innovador sobre la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastático durante siete años, pero definitivamente, nos está abriendo la puerta al análisis biológico de los pacientes mediante la medición de las mutaciones del factor de crecimiento epidérmico. Es llamativa la descripción de los pacientes y el análisis, que sólo 40% de los pacientes tuvieron exposición al humo de cigarrillo, y la gran presentación en sexo femenino; no lejos de la estadística mundial (1). Los resultados de supervivencia, respuesta global y beneficio clínico, nos demuestran que adenocarcinoma de pulmón es una necesidad no resuelta y que debe seguir siendo parte fundamental en la investigación científica global, buscando

nuevos métodos diagnósticos y nuevos blancos terapéuticos. Otra cosa de resaltar en el estudio, es la presentación de seis mutaciones del receptor de crecimiento epidérmico, una de ellas no había sido reportada en la literatura; estas mutaciones son altamente sensibles a la terapia con inhibidores de tirosina kinasa (Erlotinib), demostrando una tasa de respuesta de 85% y una supervivencia de 16 meses.

Los orígenes moleculares del cáncer de pulmón, son una compleja interacción entre las mutaciones genéticas, el medio ambiente y la susceptibilidad del paciente para desarrollar la enfermedad. Los cambios genéticos y epigenéticos, las vías metabólicas alteradas seguirán siendo potenciales blancos terapéuticos, buscando prolongar la supervivencia en este tipo de pacientes (1).

No se ha reportado un estudio como el de Otero y colaboradores (6) en el país, es el primer estudio y será el que dé pie para tener un registro nacional de cáncer de pulmón y saber de la importancia de tener esta patología analizada, con la finalidad de poder acceder a métodos diagnósticos moleculares, poder clasificar los pacientes de acuerdo con las firmas genéticas y asegurar la mejor terapia personalizada y blanco dirigida.

Declaración de conflicto de interés

Carlos Alberto Ortiz trabaja como gerente regional de investigación del Laboratorio Merck, Merck Research Laboratories. Recibe sueldo, participación en acciones de la compañía y bonos de desempeño anual.

Referencias.

1. **Herbst RS, Heymach JV, Lippman S.** Lung Cancer. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1367-80.
2. **Globocan 2002.** Descriptive epidemiology group. www-dep.iarc.fr.
3. **Sun S, Schiller JH, Gazdar AF.** Lung cancer in never smokers. *Nat Rev Cancer* 2007; **7**:778-90.
4. **Sato M, Shames DS, Gazdar AF.** A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; **2**: 327-43.
5. **Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V.** A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor. *Nat Genet* 2008; **452**: 633-37.
6. **Otero JM, Cardona AF, Reveis L, Campo F, Carranza H, Vargas CA, Carrasco E, Reguart N, Cuello M, Sanchez O, Torres D, Ospina E, Castro C.** Supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de pulmón metastático y registro de las primeras mutaciones en el receptor para el factor de crecimiento epidérmico documentado en Colombia (estudio del Oncol Group). *Acta Med Colomb* 2009;**34**:55-65.
7. **Mohr S, Leikauf GD, Keith G, Rihn BH.** Microarrays as cancer keys: an array of possibilities. *J Clin Oncol* 2002; **20**: 3165-75.
8. **Ramaswamy S, Golub TR.** DNA microarrays in clinical oncology. *J Clin Oncol* 2001; **20**:1932-41.
9. **Kumar A, Petri ET, Halmos B, Boggon TJ.** Structure and Clinical Relevance of Epidermal Growth Factor receptor in Human Cancer. *J Clin Oncol* 2008; **26**: 1742-51.
10. **Janne PA, Engelman JA, Johnson BE.** Epidermal growth factor receptor mutation in non small cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 3227-34.