



Hot Science

Terapias dirigidas

Un nuevo panorama en el tratamiento del Cáncer de Pulmón

Saé Muñoz Hernández ^{1,*}
 Juan M. Hernández Martínez ^{1,2,3}
 Oscar Arrieta ²

¹Laboratorio de Oncología Experimental, Subdirección de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología, CP 14080, Ciudad de México
²Unidad de Oncología Torácica, Instituto Nacional de Cancerología, CP 14080, Ciudad de México
³CONACyT-Instituto Nacional de Cancerología San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, Tlalpan CP. 14080
 *Autor de correspondencia: sayide@hotmail.com

Es innegable que el cáncer de pulmón (CP) es un problema importante de salud pública en México y en el mundo. En el 2020, en nuestro país, se registraron 7,588 casos nuevos y 7,100 muertes, siendo la cuarta causa de mortalidad por cáncer [1]. Ante esta situación es fundamental fortalecer las medidas de prevención primaria, implementar programas de diagnóstico oportuno y promover el acceso y el desarrollo de tratamientos más efectivos. El CP se origina cuando algunas células del pulmón sufren cambios genéticos y epigenéticos (modificaciones que no alteran la secuencia del ADN) que les permiten dividirse de manera descontrolada, invadir tejidos contiguos por extensión directa y, en ocasiones, migrar a otras partes del cuerpo donde pueden formar nuevos tumores [2].

Factores de riesgo

Una gran proporción de los casos de CP pueden atribuirse a factores de riesgo externos, como la exposición al humo de tabaco, al humo de leña, a contaminantes del aire y, a carcinógenos ocupacionales [3]. A diferencia de los factores intrínsecos (como la edad, el sexo biológico y la composición genética de las personas), los factores de riesgo externos pueden ser controlados para así reducir la incidencia del CP [4].

Una de las razones detrás de la alta mortalidad del CP es que la enfermedad es generalmente asintomática en etapas tempranas. Cuando los pacientes desarrollan síntomas y acuden al servicio médico, la gran mayoría son diagnosticados en etapas avanzadas, lo cual disminuye las posibilidades de que el tratamiento sea efectivo. Sin embargo, recientemente, se ha demostrado que la implementación de programas de detección oportuna en personas expuestas a

factores de riesgo conocidos, como el humo del tabaco, permite diagnosticar el CP en etapas clínicas tempranas y reducir el número de muertes [5].



Figura 1. El cáncer de pulmón se origina cuando algunas células del pulmón sufren cambios genéticos y epigenéticos que les permiten dividirse de manera descontrolada.

Blancos moleculares y terapias dirigidas

En los últimos 20 años, ha habido un enorme avance en nuestro entendimiento de la biología del CP. Como resultado, se han podido identificar moléculas específicas (“blancos moleculares”) que promueven el desarrollo y la progresión del cáncer, así como diseñar fármacos que modulen su actividad. Estos fármacos, comúnmente conocidos como “fármacos moleculares” o “terapias dirigidas”, han revolucionado el tratamiento de dicha neoplasia.

En la creciente lista de blancos moleculares con terapias dirigidas aprobadas para el CP se encuentra el EGFR (erlotinib, gefitinib, afatinib, dacomitinib, amivantamab-vmjw) ALK (crizotinib, alectinib, brigatinib), ROS1 (ceritinib, crizotinib, entrectinib), BRAF (dabrafenib), KRAS (sotorasib), NTRK1/2/3 (larotectinib, entrectinib), MET (capmatinib, crizotinib, tepotinib), RET (selpercatinib, pralsetinib, cabozantinib), HER2 (Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki, Ado-trastuzumab emtansina), y VEGFR (bevacizumab), entre otros [6].

La mayoría de estas terapias dirigidas están basadas en el uso de anticuerpos monoclonales (mAbs) y de medicamentos micromoleculares (“de molécula pequeña”). Los mAbs terapéuticos se unen a blancos específicos que se encuentran al exterior de las células. Los mecanismos de acción de los mAbs contra el cáncer son muy diversos e incluyen: a) modular la actividad de receptores membranales involucrados en diversas vías de señalización (proliferación, muerte, angiogénesis, etc.); b) bloquear la interacción entre un receptor y su ligando, c) transportar y liberar agentes citotóxicos en las células de cáncer que expresan un blanco molecular específico. Otros mAbs, se consideran inmunoterapias, debido a que permiten que el sistema inmune reconozca y destruya las células tumorales; por medio de la activación de la citotoxicidad mediada por complemento o por anticuerpos, así como la activación de células T y de mecanismos efectoros [7, 8].

Debido a su bajo peso molecular, los medicamentos de molécula pequeña son capaces de entrar en la célula, donde pueden actuar sobre su respectivo blanco. En el contexto del CP, los medicamentos de molécula pequeña que se utilizan como terapia dirigida son inhibidores de proteínas quinasas. Los nombres de estos medicamentos terminan con el sufijo “nib” (gefitinib, lorlatinib, crizotinib, etc.), que es una

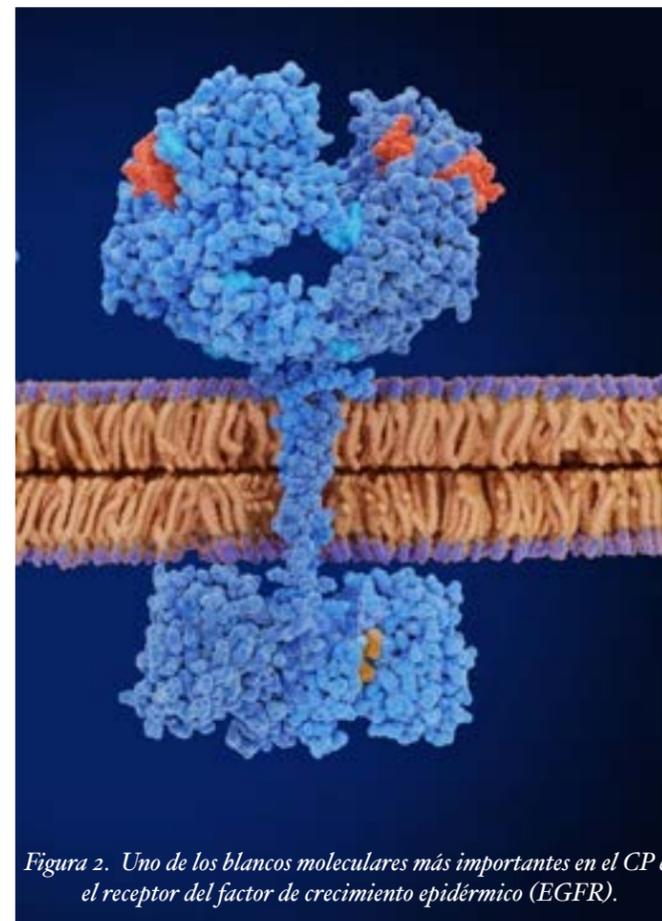


Figura 2. Uno de los blancos moleculares más importantes en el CP es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

abreviatura por contracción de “inhibir” [9]

Uno de los blancos moleculares más importantes en el CP es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el cual pertenece a la familia ErbB de receptores transmembranales de tirosina quinasa (Fig. 3A). La activación del EGFR promueve la proliferación de células epiteliales normales, pero en algunos tipos de CP este receptor se encuentra sobre-expresado o activado constitutivamente, lo cual favorece el crecimiento y la propagación de las células tumorales. En México, se ha estimado que aproximadamente el 34.4% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) tienen tumores con mutaciones activadoras del gen *EGFR* [10].

El desarrollo clínico de terapias dirigidas contra el CP comenzó a finales de la década de los 90 con los ensayos de la primera generación de inhibidores de la tirosina quinasa (TKI's) del EGFR (Fig. 3B), como el gefitinib y erlotinib, [11-13]. En estos estudios se observaron, mayores tasas de respuesta en grupos de pacientes asiáticos, de sexo femenino, no fumadores y con histología de adenocarcinoma. De manera paralela se demostró formalmente que los tumores sensibles a la acción

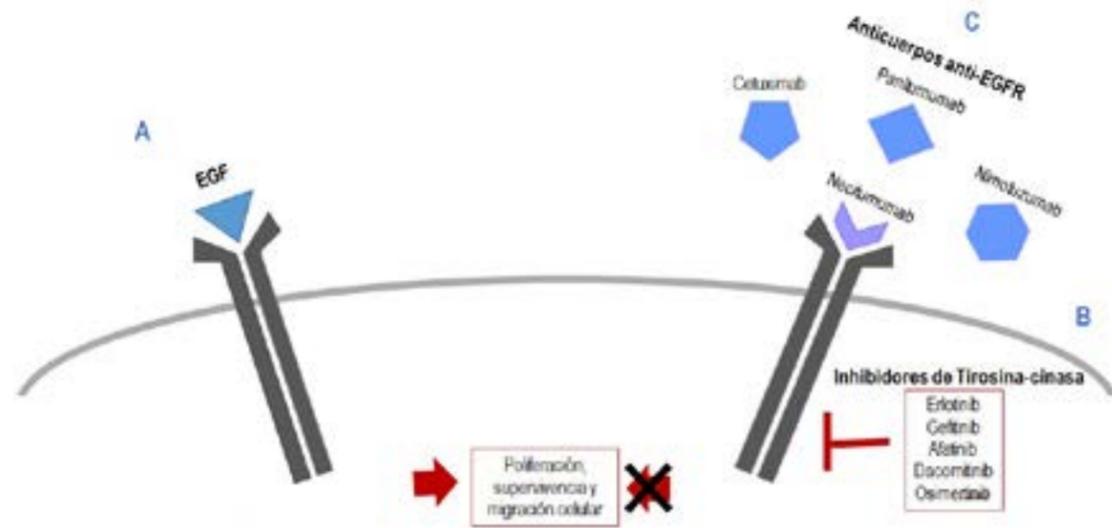


Figura 3. El Receptor de Crecimiento Epidérmico como blanco molecular en el cáncer de pulmón. A) El EGFR al unirse a su ligando (EGF) activa vías de proliferación, supervivencia y migración celular. B) Los anticuerpos anti-EGFR reconocen la región extracelular del receptor. C) Los inhibidores de tirosina-quinasa se unen al EGFR en la región intracelular del receptor, inhibiendo la activación de esta vía de señalización.

de los EGFR-TKI's, tienen mutaciones específicas en el gen que codifica para este receptor; siendo mayor la frecuencia de estas mutaciones en los grupos previamente mencionados [14, 15]. Posteriormente, se demostró que el tratamiento con EGFR-TKIs de primera generación incrementa las tasas de respuesta objetiva y la supervivencia libre de progresión (SLP), en comparación con la quimioterapia de primera línea en pacientes con CPNM cuyos tumores tienen mutaciones del *EGFR* [16-19].

Afatinib y dacomitinib son EGFR-TKIs de segunda generación que, a diferencia de los de primera generación, se unen irreversiblemente al EGFR y a otros miembros de la familia ErbB como a HER2/ERBB2 y HER4/ERBB4. El tratamiento con afatinib o dacomitinib ofrece una mayor SLP que gefitinib [20, 21]. Por su parte, afatinib también incrementó la supervivencia global (SG) en comparación con la quimioterapia en pacientes con CPNM que presentan deleciones del exón 19 del *EGFR* [22].

Lamentablemente, la mayoría de los pacientes tratados con EGFR-TKIs desarrollan resistencia, con una mediana de tiempo a la progresión de un año. Aproximadamente, en el 60% de los casos, la resistencia se debe a una mutación secundaria en el *EGFR* (T790M). Osimertinib, un EGFR-TKI de tercera generación, fue inicialmente aprobado como segunda línea terapéutica en pacientes con la mutación T790M que progresaron al tratamiento con gefitinib o erlotinib y,

posteriormente, como primera línea en pacientes con mutaciones sensibilizantes del *EGFR* o la mutación T790M [23]. Casi a la par que los EGFR-TKIs, se desarrollaron anticuerpos monoclonales que inhiben la actividad del EGFR (Fig. 3C). Los primeros anticuerpos anti-EGFR desarrollados fueron quimeras de secuencias ratón-humano, lo cual ocasionó numerosas reacciones adversas en los pacientes; sin embargo, hoy en día los anticuerpos son humanizados (con secuencia humana) de tal forma que las reacciones adversas han disminuido, favoreciendo la respuesta del paciente. Actualmente, cetuximab, panitumumab y nimotuzumab están aprobados para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello y del cáncer colorrectal, mientras que necitumumab y amivantamab están aprobados para el tratamiento del CPNM [24].

Conclusión

Aunque durante mucho tiempo el CP ha sido considerado como una enfermedad de mal pronóstico que invariablemente lleva a la fase terminal y a la muerte, el panorama actual es más alentador. La detección de alteraciones en la expresión de proteínas y de genes involucrados con la patología de esta neoplasia, es ya una práctica rutinaria que permite caracterizar a los tumores con mayor precisión; además permite seleccionar esquemas terapéuticos personalizados. La introducción de terapias dirigidas en el área oncológica, ha mejorado la calidad de vida e incrementado la supervivencia libre de progresión y global en un gran

número de pacientes, con tasas de respuesta y de supervivencia a cinco años inusitadas. Estas terapias han abierto, por primera vez, la posibilidad de ofrecer tratamientos con intención curativa a pacientes con enfermedad metastásica. El desarrollo continuo de nuevos fármacos dirigidos brinda la esperanza de que cada vez más pacientes puedan recibir tratamientos exitosos.

Referencias

[1] Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2022). Global Cancer Observatory: *Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer. Retrieved 24 de Octubre 2022 from <https://gco.iarc.fr/today>

[2] Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

[3] Boffetta, P. (2018). Classic Epidemiology of Lung Cancer. In H. I. Pass, D. Ball, & G. V. Scagliotti (Eds.), *IASLC Thoracic Oncology* (pp. 1-8.e3). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-52357-8.00001-9>

[4] Arrieta, O., Lopez-Mejia, M., Macedo-Perez, E. O., & Corona-Cruz, J. F. (2016). Proposals for the prevention of lung cancer in the health system of Mexico. *Salud Publica Mex*, 58(2), 274-278. <https://doi.org/10.21149/spm.v58i2.7796>

[5] de Koning, H. J., van der Aalst, C. M., de Jong, P. A., Scholten, E. T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M. A., Lammers, J. J., Weenink, C., Yousaf-Khan, U., Horeweg, N., van 't Westeinde, S., Prokop, M., Mali, W. P., Mohamed Hoesein, F. A. A., van Ooijen, P. M. A., Aerts, J., den Bakker, M. A., Thunnissen, E., Verschakelen, J., . . . Oudkerk, M. (2020). Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med*, 382(6), 503-513. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911793>

[6] Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R., Bharat, A., Bruno, D. S., Chang, J. Y., Chirieac, L. R., D'Amico, T. A., DeCamp, M., Dilling, T. J., Dowell, J., Gettinger, S., Grotz, T. E., Gubens, M. A., Hegde, A., Lackner, R. P., Lanuti, M., . . . Hughes, M. (2022). Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 20(5), 497-530. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025>

[7] Chan, B. A., & Hughes, B. G. (2015). Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res*, 4(1), 36-54. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01>

[8] Mahoney, K. M., Rennert, P. D., & Freeman, G. J. (2015). Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov*, 14(8), 561-584. <https://doi.org/10.1038/nrd4591>

[9] Tebbutt, N., Pedersen, M. W., & Johns, T. G. (2013). Targeting the ERBB family in cancer: couples therapy. *Nat Rev Cancer*, 13(9), 663-673. <https://doi.org/10.1038/nrc3559>

[10] Arrieta, O., Cardona, A. F., Martin, C., Mas-Lopez, L., Corrales-Rodriguez, L., Bramuglia, G., Castillo-Fernandez, O., Meyerson, M., Amieva-Rivera, E., Campos-Parra, A. D., Carranza, H., Gomez de la Torre, J. C., Powazniak, Y., Aldaco-Sarvide, F., Vargas, C., Trigo, M., Magallanes-Maciel, M., Otero, J., Sanchez-Reyes, R., & Cuello, M. (2015). Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*, 10(5), 838-843. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000481>

[11] Fukuoka, M., Yano, S., Giaccone, G., Tamura, T., Nakagawa, K., Douillard, J. Y., Nishiaki, Y., Vansteenkiste, J., Kudoh, S., Rischin, D., Eek, R., Horai, T., Noda, K., Takata, I., Smit, E., Averbuch, S., Macleod, A., Feyereislova, A., Dong, R. P., & Baselga, J. (2003). Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *Journal of Clinical Oncology*, 21(12), 2237-2246. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.10.038>



Figura 4. El desarrollo de nuevos fármacos dirigidos brinda la esperanza de que cada vez más pacientes puedan recibir tratamientos exitosos.

- [12] Shepherd, F. A., Rodrigues Pereira, J., Ciuleanu, T., Tan, E. H., Hirsh, V., Thongprasert, S., Campos, D., Maoleekoonpiroj, S., Smylie, M., Martins, R., van Kooten, M., Dediu, M., Findlay, B., Tu, D., Johnston, D., Bezjak, A., Clark, G., Santabarbara, P., Seymour, L., & National Cancer Institute of Canada Clinical Trials, G. (2005). Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 353(2), 123-132. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050753>
- [13] Kris, M. G., Natale, R. B., Herbst, R. S., Lynch, T. J., Jr., Prager, D., Belani, C. P., Schiller, J. H., Kelly, K., Spiridonidis, H., Sandler, A., Albain, K. S., Cella, D., Wolf, M. K., Averbuch, S. D., Ochs, J. J., & Kay, A. C. (2003). Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*, 290(16), 2149-2158. <https://doi.org/10.1001/jama.290.16.2149>
- [14] Lynch, T. J., Bell, D. W., Sordella, R., Gurubhagavatula, S., Okimoto, R. A., Brannigan, B. W., Harris, P. L., Haserlat, S. M., Supko, J. G., Haluska, F. G., Louis, D. N., Christiani, D. C., Settleman, J., & Haber, D. A. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350(21), 2129-2139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040938>
- [15] Paez, J. G., Janne, P. A., Lee, J. C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F. J., Lindeman, N., Boggon, T. J., Naoki, K., Sasaki, H., Fujii, Y., Eck, M. J., Sellers, W. R., Johnson, B. E., & Meyerson, M. (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304(5676), 1497-1500. <https://doi.org/10.1126/science.1099314>
- [16] Mok, T. S., Wu, Y. L., Thongprasert, S., Yang, C. H., Chu, D. T., Saijo, N., Sunpaweravong, P., Han, B., Margono, B., Ichinose, Y., Nishiwaki, Y., Ohe, Y., Yang, J. J., Chewaskulyong, B., Jiang, H., Duffield, E. L., Watkins, C. L., Armour, A. A., & Fukuoka, M. (2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361(10), 947-957. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699>
- [17] Maemondo, M., Inoue, A., Kobayashi, K., Sugawara, S., Oizumi, S., Isobe, H., Gemma, A., Harada, M., Yoshizawa, H., Kinoshita, I., Fujita, Y., Okinaga, S., Hirano, H., Yoshimori, K., Harada, T., Ogura, T., Ando, M., Miyazawa, H., Tanaka, T., . . . North-East Japan Study, G. (2010). Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 362(25), 2380-2388. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909530>
- [18] Zhou, C., Wu, Y. L., Chen, G., Feng, J., Liu, X. Q., Wang, C., Zhang, S., Wang, J., Zhou, S., Ren, S., Lu, S., Zhang, L., Hu, C., Hu, C., Luo, Y., Chen, L., Ye, M., Huang, J., Zhi, X., . . . You, C. (2011). Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 12(8), 735-742. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)
- [19] Rosell, R., Carcereny, E., Gervais, R., Vergnenegre, A., Massuti, B., Felip, E., Palmero, R., Garcia-Gomez, R., Pallares, C., Sanchez, J. M., Porta, R., Cobo, M., Garrido, P., Longo, F., Moran, T., Insa, A., De Marinis, F., Corre, R., Bover, I., . . . Associazione Italiana Oncologia, T. (2012). 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*, 13(3), 239-246. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)
- [20] Paz-Ares, L., Tan, E. H., O'Byrne, K., Zhang, L., Hirsh, V., Boyer, M., Yang, J. C., Mok, T., Lee, K. H., Lu, S., Shi, Y., Lee, D. H., Laskin, J., Kim, D. W., Laurie, S. A., Kolbeck, K., Fan, J., Dodd, N., Marten, A., & Park, K. (2017). Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Ann Oncol*, 28(2), 270-277. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw611>
- [21] Wu, Y. L., Cheng, Y., Zhou, X., Lee, K. H., Nakagawa, K., Niho, S., Tsuji, F., Linke, R., Rosell, R., Corral, J., Migliorino, M. R., Pluzanski, A., Sbar, E. I., Wang, T., White, J. L., Nadanaciva, S., Sandin, R., & Mok, T. S. (2017). Dacomitinib versus gefitinib as first-line treatment for patients with EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer (ARCHER 1050): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18(11), 1454-1466. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30608-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30608-3)
- [22] Yang, J. C., Wu, Y. L., Schuler, M., Sebastian, M., Popat, S., Yamamoto, N., Zhou, C., Hu, C. P., O'Byrne, K., Feng, J., Lu, S., Huang, Y., Geater, S. L., Lee, K. Y., Tsai, C. M., Gorbunova, V., Hirsh, V., Bennouna, J., Orlov, S., . . . Sequist, L. V. (2015). Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 16(2), 141-151. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71173-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71173-8)
- [23] Ramalingam, S. S., Vansteenkiste, J., Planchard, D., Cho, B. C., Gray, J. E., Ohe, Y., Zhou, C., Reungwetwattana, T., Cheng, Y., Chewaskulyong, B., Shah, R., Cobo, M., Lee, K. H., Cheema, P., Tiseo, M., John, T., Lin, M. C., Imamura, F., Kurata, T., . . . Investigators, F. (2020). Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*, 382(1), 41-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoar193662>
- [24] Cai, W. Q., Zeng, L. S., Wang, L. F., Wang, Y. Y., Cheng, J. T., Zhang, Y., Han, Z. W., Zhou, Y., Huang, S. L., Wang, X. W., Peng, X. C., Xiang, Y., Ma, Z., Cui, S. Z., & Xin, H. W. (2020). The Latest Battles Between EGFR Monoclonal Antibodies and Resistant Tumor Cells. *Front Oncol*, 10, 1249. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01249>