

## Introducción y objetivos

En cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) avanzado, la caracterización molecular es esencial para la selección del tratamiento dirigido y para aportar información pronóstica. Actualmente, el uso de técnicas de secuenciación masiva (Next Generation Sequencing, NGS) nos permite detectar mayor número de mutaciones y caracterizar mejor el perfil genómico del paciente con CPNCP.

Las mutaciones de MET en el exón 14 (mMET14) se están revelando como una diana terapéutica prometedora. Presentes en un 3-8% de los pacientes con CPNCP, con variaciones según histología, es mutuamente excluyente con otras mutaciones. Suele ser más frecuente en mujeres, en edad avanzada y en no fumadores<sup>1,2</sup>

La efectividad de inhibidores de MET como tratamiento se ha demostrado en ensayos clínicos incluso fase II, que apuntan a buenos resultados con poca toxicidad<sup>3,4</sup>.

Histología	Frecuencia de mutaciones de MET
Adenocarcinomas	3-4%
Sarcomatoides	7%
Adenoescamosos	8%

## Material y métodos

En una serie de 80 pacientes con CPNCP en nuestro centro, todos se analizaron mediante NGS en biopsia (OncoPrintFocusAssay®). Se detectaron 5 mutaciones de MET (un 6% de toda la serie), 4 de ellas en las biopsias diagnósticas y una en pieza quirúrgica; 3 de ellas fueron en adenocarcinomas (ADK), un 3,75%.

## Conclusiones

La revisión de nuestro centro concuerda en frecuencias y perfil de pacientes con las series ya publicadas sobre mutaciones de MET. Predominan las mujeres y los ADK, igual que está descrito en la literatura; sin embargo la media de edad de las mayorías de las series es por encima de 72 años, siendo la nuestra de 68 años<sup>3,4</sup>. El análisis por NGS nos permite caracterizar mejor el CPNCP y buscar nuevas opciones de tratamientos.

A pesar de compartir la mutación de MET, cada uno de los pacientes de nuestra serie ha tenido un manejo diferente, aunque se confirma que en casos específicos la determinación de la mutación de MET abre la posibilidad de ofrecer un arma terapéutica más a través de los ensayos clínicos.

Actualmente el uso de los inhibidores de MET está restringido únicamente a los ensayos clínicos, pero dados los buenos resultados iniciales, es posible que en un futuro estén disponibles en la práctica clínica diaria, permitiendo retrasar la QT en estos pacientes y ofrecerles un tratamiento más dirigido, menos tóxico y con mejores resultados<sup>1,2</sup>.

## Resultados

**Paciente 1:** hombre, de 64 años, con un CPNCP cTxN3M0. Realizó quimiorradioterapia (QTRT) y durvalumab de mantenimiento (PDL1 60%). A la progresión tras el durvalumab, se derivó a otro centro para valorar ensayo clínico (EC).

**Paciente 2:** mujer, de 61 años, con un carcinoma escamoso estadio IV. Se derivó a otro centro para ensayo clínico, donde no se objetivó la mMET14 en la biopsia líquida (ADN circulante, ctDNA) que precisaba el ensayo. Esta discrepancia se puede atribuir a la diferencia de técnicas utilizadas y a que la concordancia entre ctDNA y ADN tumoral no es del 100%

**Paciente 3:** mujer, de 85 años, con un ADK estadio IV. Se incluyó en ensayo clínico iniciando tratamiento con tepotinib, un inhibidor de MET, con respuesta parcial en la primera valoración de respuesta.

**Paciente 4:** mujer, de 76 años, con un ADK pT2N0M0 intervenido en abril del 2019, sin adyuvancia, y de momento libre de enfermedad, con la mMET14 detectada en el estudio de pieza quirúrgica.

**Paciente 5:** mujer, de 55 años, con un ADK estadio IV. No había oportunidad de ensayo clínico en el momento del diagnóstico, por lo que está en curso de quimioterapia.

Pacientes con mMET14	Sexo	Edad	Histología	Tratamiento
Paciente 1	Hombre	64	CPNCP	Pendiente de EC
Paciente 2	Mujer	61	Escamoso	Quimioterapia
Paciente 3	Mujer	85	ADK	Inhibidor de MET en EC
Paciente 4	Mujer	76	ADK	Sin tratamiento
Paciente 5	Mujer	55	ADK	Quimioterapia