

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Grandes supervivientes de cáncer de pulmón no célula
pequeña *EGFR* mutado: análisis de las secuencias
de tratamientos, mutaciones y desarrollo
de un modelo pronóstico en condiciones de vida real**

**Memoria presentada para la obtención del grado de Doctor en Medicina por
Lourdes Gutiérrez Sanz**

**Dirigida por el
Dr. Mariano Provencio Pulla**

Madrid 2021

Dr. Mariano Provencio Pulla,
Jefe de Servicio de Oncología Médica
del Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid)
y
Profesor Titular de la Universidad Autónoma de Madrid

Certifica que:

Lourdes Gutiérrez Sanz

ha realizado, bajo mi dirección, el trabajo titulado:

**“Grandes supervivientes de cáncer de pulmón no célula
pequeña *EGFR* mutado: análisis de las secuencias
de tratamientos, mutaciones y desarrollo
de un modelo pronóstico en condiciones de vida real”**

Para optar al grado de Doctor en Medicina.

**Dicho trabajo reúne, a mi juicio las condiciones de originalidad,
interés científico y rigor metodológico necesarios y por tanto
avalo su presentación para ser juzgado.**

En Madrid, a 10 de enero de 2021.

Dr. Mariano Provencio Pulla

RESUMEN

Existe una necesidad en el paciente de cáncer de pulmón no célula pequeña con mutación *EGFR* (en inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*, receptor del factor de crecimiento epidérmico) de determinar la **mejor secuencia de tratamiento**, dado que existen diferentes **ITK** (inhibidores de tirosina quinasa) de 1ª, 2ª y 3ª generación, así como quimioterapia. Dado que no hay ensayos que aleatoricen secuencias de tratamientos que nos puedan dar respuesta a esta pregunta, podemos extraer información de revisiones de casos de la vida real de la literatura y de registros de casos como nuestro estudio. Analizando las características clínicas y moleculares de los pacientes al diagnóstico con más larga supervivencia podría ayudar a identificar los casos candidatos a realizar una secuencia de tratamientos y en los que no sería preciso iniciar el tratamiento con el ITK de 3ª generación.

El análisis retrospectivo y multicéntrico se llevó a cabo con los pacientes del registro de tumores del grupo español de cáncer de pulmón (GECOP) para evaluar a la población con mutación en ***EGFR***, diagnosticados entre 2009 hasta finales de 2017. Se ha desarrollado un modelo logístico pronóstico de supervivientes más allá de los 24 meses con las variables recogidas al diagnóstico. Se ha evaluado la supervivencia global mediante Kaplan Meier (KM) y mediante el tiempo medio de supervivencia restringido (en inglés *Restricted Mean Survival Time*, **RMST**) en función de las terapias recibidas y el tipo de mutación en *EGFR*.

En cuanto a los **resultados** obtenidos, cabe destacar que la mediana de seguimiento de la cohorte de 505 pacientes incluidos fue de 42,36 meses (IC 95% 38,53-48,53). La mediana de supervivencia global fue de 27,73 meses con un IC 95% (24,46-32,8). La supervivencia varía en función del tipo de mutación en *EGFR*, con una mediana de supervivencia en la inserción del exón 20 de tan sólo 12 meses a diferencia de la delección del exón 19 con 33,6 meses y en la L858R con 26,26 meses.

En el **análisis univariante**, las características que distinguen a los pacientes con una supervivencia mayor de 24 meses son: ser mujer con un buen PS (Performance status) 0-1, no presentar pérdida de peso como síntoma al diagnóstico, el tipo de mutación con presencia de la delección del exón 19 y ausencia de casos con inserción en el exón 20, desarrollar T790M con la evolución asociada a la mutación de sensibilidad, no presentar afectación metastásica hepática ni en SNC (sistema nervioso central) o en suprarrenales, un menor número de localizaciones metastásicas y participar en ensayo clínico.

En el **análisis multivariable**, se realizó una estrategia de modelización hacia atrás automática poniendo como punto de corte para permanecer en el modelo $p < 0,10$. Las variables que permanecieron en el modelo final son: sexo, la presencia de inserción del exón 20, el ECOG, la presencia de metástasis en SNC, la presencia de metástasis en suprarrenales y el número de localizaciones metastásicas al diagnóstico. La validación interna del modelo obtuvo buenos resultados tanto en calibración como discriminación. Para facilitar la interpretación y el peso de cada variable se ha desarrollado un nomograma. Se observa una mayor supervivencia en pacientes que reciben un mayor número de líneas de tratamiento y no vemos claramente la relación con la administración de osimertinib puesto que a partir de 2015 (momento en que empieza a aparecer osimertinib en nuestra base de datos) parece que los pacientes que reciben otros ITK no osimertinib también tienen mejor supervivencia que antes de dicha fecha.

Como **conclusión** final, la mediana de supervivencia en nuestra cohorte se encuentra por encima de 2 años (27,73 meses) pero hay claras diferencias en función del tipo de mutación, con franca peor supervivencia en la inserción del exón 20 respecto a la delección exón 19 y L858R. Ser mujer, no presentar la inserción en el exón 20, tener un buen estado funcional (PS 0-1), tener un menor número de localizaciones metastásicas y no tener metástasis cerebrales ni suprarrenales es predictivo de una mejor supervivencia global (>24 meses) en nuestro modelo pronóstico. Es preciso realizar más estudios para conocer si es esa la población la candidata a secuenciar ITK y no iniciar ITK de 3ª generación.

ABSTRACT

There is a need in the patient with EGFR mutation (Epidermal Growth Factor Receptor) of lung cancer non small cell, to determine the **best sequence of treatment**, as there are different **ITKs** (tyrosine kinase inhibitors) of 1st, 2nd and 3rd generation, as well as chemotherapy. Since there are no trials that randomize treatment sequences that can answer this question, we can extract information from real-life case reviews of the literature and from case records such as our study. Analyzing the clinical and molecular characteristics of patients at diagnosis with the longest survival, could help to identify candidate cases for a sequence of treatments and it would not be necessary to start with the 3rd generation ITK.

Retrospective and multicenter analysis was carried out with patients from tumor registry, of the Spanish lung cancer group (GECp) to evaluate the population with **EGFR** mutation, diagnosed between 2009 and the end of 2017. It has been developed a logistic model, prognosis of survivors beyond 24 months with the variables collected at diagnosis. It has been evaluated the global survival using Kaplan Meier (KM) and through Restricted Mean Survival Time (**RMST**) depending on the therapies received and the type of EGFR mutation.

Regarding the obtained **results**, it should be noted that the median follow-up of the cohort of 505 patients included was 42.36 months (95% CI 38.53-48.53). The median overall survival was 27.73 months with a 95% CI (24.46-32.8). Survival varies depending on the type of mutation in EGFR, with a median survival with the insertion exon 20, of only 12 months, as opposed to the deletion of exon 19 with 33.6 months and in L858R with 26.26 months.

In the **univariate analysis**, the characteristics that distinguish patients with a survival greater than 24 months are: being a woman with a good PS (Performance status) 0-1, not presenting weight loss as a symptom at diagnosis, the type of mutation with presence of deletion of exon 19 and absence of cases with insertion in exon 20, developing T790M, with the evolution associated with the sensitivity mutation, do not present metastatic liver affection or on the CNS (central nervous system) or adrenal involvement, a lower number of metastatic locations and to participate in a clinical trial.

In the **multivariate analysis**, an automatic backward modeling strategy was performed, setting as the cut-off point to remain in the model $p < 0.10$. The variables that remained in the final model are: sex, the presence of exon 20 insertion, the ECOG, the presence of metastases in the SNC, the presence of metastases in the adrenal and the number of metastatic locations at diagnosis. The internal validation of the model obtained good results in both calibration and discrimination. To facilitate the interpretation and weight of each variable, a nomogram has been developed. Longer survival is observed in patients who receive a greater number of lines of treatment and we do not clearly see the relationship with the administration of osimertinib since as of 2015 (when osimertinib began to appear in our database) it seems that patients receiving other non-osimertinib TKIs also have better survival than before that date.

As a final **conclusion**, the median survival in our cohort is above 2 years (27.73 months) but there are clear differences depending on the type of mutation, with frankly worse survival in the insertion of exon 20 compared to the exon deletion 19 and L858R. Being a woman, not having insertion in exon 20, having a good functional status (PS 0-1), having a lower number of metastatic sites and not having brain or adrenal metastases is predictive of better global survival (> 24 months) in our prognostic model. More studies are needed to find out if this population is the candidate to sequence ITK and not initiate 3rd generation ITK.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, debo agradecer al Dr. Mariano Provencio, director de tesis, la posibilidad de hacer este proyecto bajo su dirección, por toda su confianza y estímulo constante para conseguir que este barco llegara a un buen puerto.

A todos los miembros del GECP que han participado en la recogida de los datos del registro de tumores torácicos, porque este trabajo es realmente suyo.

A Ana Royuela, la persona que más sabe de estadística del mundo, y creo que ya sabe más de cáncer de pulmón que muchos oncólogos. Por su ayuda en todo momento, su ánimo, sus consejos y sus explicaciones sobre los resultados que cada semana íbamos obteniendo. Gracias a su incondicional dedicación y paciencia infinita ha salido adelante esta inicial pequeña idea.

Gracias al servicio de Oncología Médica del Hospital de Puerta de Hierro, por ser los mejores compañeros que se pueden tener.

Además, quiero dar un agradecimiento especial a Clemente, esa persona con sabiduría infinita, que siempre me ha estado aportando ideas maravillosas por su mentalidad de investigador.

A mis padres Isidro y Amparo y a mi hermana Marta, que siempre me han ayudado y apoyado en todo lo que me he propuesto hacer. Creo que les debo una dedicatoria especial a ellos, que en el silencio han aguantado todos mis momentos malos y quejas.

Y fundamentalmente a Julián, que no sólo ha estado en todo momento apoyándome y cuidando de la pequeña Emma cuando yo tenía que trabajar, sino también participando activamente en este proyecto, dándole un toque de brillantez, dado que es la persona más inteligente y perfeccionista que conozco.

Y finalmente a todos los pacientes de Oncología Médica, porque el fin de todas nuestras investigaciones está dedicado a mejorar cada día su calidad de vida y supervivencia.

Lourdes Gutiérrez Sanz.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER DE PULMÓN.....	17
1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón	17
1.2 Patogénesis del cáncer de pulmón. Factores de riesgo	19
1.3 Clasificación anatómo-patológica según la OMS.....	20
1.4 Factores clínicos y epidemiológicos de los casos <i>EGFR</i> mutado	21
2. RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (<i>EGFR</i>)	23
2.1. Identificación del factor de crecimiento epidérmico (EGF)	23
2.2. Efectos de la mutación de <i>EGFR</i> en cáncer	26
2.3. Estudios iniciales que relacionan la mutación <i>EGFR</i> con la respuesta a ITK	26
2.4. Tipos de mutaciones	27
2.4.1. Deleción exón 19	29
2.4.2. Mutación L858R en exón 21.....	29
2.4.3. Otras mutaciones (10%).....	29
2.4.4. Mutaciones dobles o múltiples (mutaciones complejas/compuestas).....	33
2.5. Evidencia de diferencias en las localizaciones metastásicas en relación a la presencia de mutación en <i>EGFR</i>	33

II. ANTECEDENTES

1. FÁRMACOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA	36
1.1. Desarrollo y tipos de inhibidores tirosina quinasa	36
1.1.1. Inhibidores TK de primera generación incluyen gefitinib y erlotinib.....	36
1.1.2. Inhibidores TK de segunda generación: afatinib y dacomitinib.	36
1.1.3. Inhibidores TK de tercera generación: osimertinib	37
1.1.4. Nuevos fármacos	37
1.2. Diferencias entre los distintos inhibidores tirosina quinasa	37
2. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DE TK	42
2.1. Tipos de resistencia	42
2.1.1. Resistencia primaria/innata	43
2.1.2. Resistencia secundaria/adquirida	43
2.2. Mecanismos de resistencia a los ITK	45
2.2.1. T790M en exón 20 (de 1ª y 2ª G)	45
2.2.2. Mutación C797S en exón 20	45
2.2.3. Amplificación MET.....	46
2.2.4. Amplificación <i>HER2</i>	46
2.2.5. Transformación a histológica: a carcinoma de célula pequeña o carcinoma escamoso o transición epitelio-mesenquima	46
2.2.6. Otros.....	47
3. TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE PROGRESIÓN EN <i>EGFR</i>m	48

4.	EFICACIA DE LAS TERAPIAS EN <i>EGFR</i>m	50
4.1.	Ensayos en primera línea	50
4.1.1.	Gefitinib.....	50
4.1.2.	Erlotinib.....	50
4.1.3.	Afatinib.....	51
4.1.4.	Dacomitinib.....	51
4.1.5.	Osimertinib.....	52
4.1.6.	Combinación quimioterapia + ITK.....	52
4.1.7.	Combinación ITK + Antiangiogénicos.....	53
4.2.	Ensayos en segunda línea	53
4.2.1.	AURA 3.....	53
4.3.	Evidencia científica actual de la mejor secuencia de tratamiento	54
4.4.	Guías y algoritmos de tratamiento en <i>EGFR</i> mutados	55
5.	PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON MUTACIÓN <i>EGFR</i>	58
5.1.	Datos de vida real y de ensayos clínicos en paciente <i>EGFR</i>	58
5.2.	Metaanálisis y revisiones sistemáticas de supervivencia	59
5.3.	Supervivencia en función de la mutación en <i>EGFR</i>	60
5.4.	Nomograma pronóstico	60
5.5.	Concepto de largo superviviente en cáncer de pulmón	63
5.6.	Biomarcadores predictivos de respuesta y de supervivencia	65

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.	HIPÓTESIS	68
2.	OBJETIVOS	69

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	71
2.	POBLACIÓN	71
3.	RECOGIDA DE DATOS	72
4.	VARIABLES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE CÁNCER DE PULMÓN (GECP)	73
5.	TIPOS DE TERAPIAS DE PRIMERA LÍNEA UTILIZADAS EN EL REGISTRO DE TUMORES TORÁCICOS CON PACIENTES <i>EGFR</i> MUTADOS	74
5.1.	Tratamientos.....	74
5.2.	Secuencias de las distintas terapias.....	74
6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
6.1.	Descripción del análisis multivariante.....	75
6.2.	Discriminación.....	75
6.3.	Calibración.....	76
6.4.	Utilidad clínica.....	77
7.	ASPECTOS ÉTICOS	77

V. RESULTADOS

1. RESULTADOS DEL OBJETIVO 1: DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LA MUESTRA INCLUIDA EN EL REGISTRO DEL GRUPO ESPAÑOL DE CÁNCER DE PULMÓN (GECp) CON MUTACIÓN EN <i>EGFR</i>.....	79
1.1. Descriptiva de la población global.....	79
1.1.1 Variables sociodemográficas.....	79
1.1.2 Variables clínicas relativas al tumor. Mutaciones	80
1.1.3 Variables de tipos de terapias administradas	85
2. RESULTADOS DEL OBJETIVO 2: ANÁLISIS UNIVARIABLE PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE LARGOS SUPERVIVIENTES, DEFINIENDO “LARGO Ó GRAN SUPERVIVIENTE”.....	88
2.1. Variables sociodemográficas.....	88
2.2. Variables relacionadas con el tumor	90
2.3. Variables relacionadas con las localizaciones metastásicas	92
2.3.1. Localizaciones metastásicas al diagnóstico	92
2.3.2. Número de localizaciones metastásicas	92
2.4. Variables relacionadas con el tratamiento	93
3. RESULTADOS DEL OBJETIVO 3: REALIZAR UN ANÁLISIS MULTIVARIABLE PARA OBTENER UN MODELO PRONÓSTICO CON LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DEL PACIENTE PARA SER UN LARGO SUPERVIVIENTE (>24 MESES), Y APLICARLO EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL MEDIANTE IMPLEMENTACIÓN DE UN NOMOGRAMA ...	95
3.1. Análisis multivariante.....	95
3.2. Estrategia de modelización <i>backward</i> automática.....	97
3.3. Validación interna.....	97
3.4. Nomograma predictivo de supervivencia mayor de 24 meses	98
4. RESULTADOS DEL OBJETIVO 4: IDENTIFICAR LAS DIFERENTES SECUENCIAS DE TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS Y RELACIONARLA CON LA SUPERVIVENCIA GLOBAL	100
4.1. Descriptiva de los tratamientos recibidos en las diferentes líneas.....	100
4.2. Análisis de supervivencia global mediante Kaplan-Meier	103
4.3. Análisis de SG en función de la secuencia de tratamiento (tres líneas).....	104
4.4. Análisis de SG en función de la secuencia de tratamiento (dos líneas)	108
4.5. Análisis de SG en función de la primera línea de tratamiento.....	109
4.6. Análisis de SG en función de la secuencia de ITK.....	110
4.7. Análisis de SG en función de la disponibilidad de osimertinib.....	112
5. RESULTADO DEL OBJETIVO 5: ESTIMACIONES DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DEL TIPO DE MUTACIÓN EN <i>EGFR</i>.....	120
5.1. Deleción del exón 19 y L858R.....	120
5.2. G719X en el exón 18.....	122
5.3. Inserción del exón 20.....	123
5.4. T790M	125

VI. DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN	130
2. VENTAJAS DE ESTE ESTUDIO DE VIDA REAL.....	130
3. LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO.....	130
4. DISCUSIÓN DEL PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO Y DE LA METODOLOGÍA	131
5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y SU RELACIÓN CON LOS DATOS PUBLICADOS EN OTROS ESTUDIOS	131
5.1. Discusión resultado del objetivo 1: descripción de las características clínicas y patológicas de la muestra incluida en el registro del grupo español de cáncer de pulmón (GECp) con mutación en <i>EGFR</i>	131
5.2. Discusión resultado del objetivo 2: Análisis univariable para identificar pacientes con características de grandes supervivientes, definiendo “largo ó gran superviviente”	134
5.3. Discusión resultado del objetivo 3: Resultados del análisis multivariable para obtener un modelo pronóstico con las características basales del paciente para ser un largo superviviente (>24 meses), y aplicarlo en práctica clínica habitual mediante implementación de un nomograma	134
5.4. Discusión resultado del objetivo 4: Identificar las diferentes secuencias de tratamientos administrados y relacionarla con la supervivencia global.....	137
5.5. Discusión resultado del objetivo 5: Estimación de la supervivencia global en función del tipo de mutación en <i>EGFR</i>	141
6. APLICABILIDAD CLÍNICA DE LOS RESULTADOS	141
7. IDENTIFICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES GRANDES SUPERVIVIENTES	142
8. ¿PODEMOS UTILIZAR NUESTRO NOMOGRAMA EN LA POBLACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FLAURA Y GioTag?	142
9. ¿ES POSIBLE DETERMINAR UNA SECUENCIA DE TRATAMIENTO PARA CADA PACIENTE?	143

VII. CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES.....	145
2. PROPUESTA DE HIPÓTESIS PARA ESTUDIO FUTURO	146

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. BIBLIOGRAFÍA.....	148
----------------------	-----

IX. ANEXOS

ANEXO I: CLASIFICACIONES TNM7 ^a Y TNM8 ^a	168
ANEXO II: CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN LOS TUMORES SÓLIDOS	173
ANEXO III: ESCALA DE EVALUACIÓN DEL ESTADO GENERAL FUNCIONAL DE LOS PACIENTES (ECOG).....	174
ANEXO IV: RESUMEN DE LOS DISTINTOS ENSAYOS CLÍNICOS	175

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Los diez principales tumores con su estimación de nuevos casos y muertes por sexo, en 2020 en EEUU (1) Imagen extraída de Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2020.	17
Figura 2. Número de casos de cáncer en ambos sexos y todas las edades	18
Figura 3. Número de fallecidos por cada tumor en 2020 (Fuente: GLOBOCAN, 2020).....	18
Figura 4. Figura extraída y modificada del libro de la WHO de anatomía patológica.....	19
Figura 5. Estructura de <i>EGFR</i> , imagen extraída y modificada de Normanno N et al (13).	23
Figura 6. Vía de crecimiento tumoral a través de <i>EGFR</i> , con representación de la familia <i>ERB</i> (imagen modificada y extraída de Wang Z et al 2017) (16)	24
Figura 7. Exones del gen <i>EGFR</i> extraída del artículo Cheng et al. Modern Pathology 2012	24
Figura 8. Estructura y mutaciones en <i>EGFR</i> (Zhang Z et al Oncotarget, 2010) (20)	25
Figura 9. Figura (Zhang Z et al, 2010), que muestra la activación de <i>EGFR</i> por el ligando <i>EGF</i> en condiciones normales (20)	25
Figura 10. Principales mutaciones localizadas en los exones 18-21 de <i>EGFR</i> (33).....	26
Figura 11. Estructura de <i>EGFR</i> y sus mutaciones(40).	28
Figura 12. Tipos de mutaciones y su frecuencia respectiva. Mapeo de los codones con mutaciones en la secuencia del dominio de la proteína quinasa <i>EGFR</i>	28
Figura 13. Diferencias entre la delección en el exón 19 y la mutación puntual sustitución en el exón 21 (33).....	29
Figura 14. Subtipos de inserciones en el exón 20 con el correspondiente porcentaje según un estudio de 349 casos. (69)	31
Figura 15. Gráfico con las concentraciones inhibitorias (CI) in vitro de los ITK de <i>EGFR</i> frente a las distintas mutaciones y frente a la quinasa nativa.	38
Figura 16. Mecanismo de producción de la diarrea por ITK (104)	40
Figura 17. Porcentaje de efectos secundarios en función del tipo de ITK (109).....	40
Figura 18. (A) Supervivencia libre de progresión a nivel del sistema nervioso central, con beneficio de osimertinib frente a otro ITK. (B) Incidencia acumulada de progresión tanto a nivel cerebral como a nivel extracerebral.....	41
Figura 19. (A) Respuestas intracraneales con osimertinib mientras que en (B) se visualiza con los otros inhibidores de primera generación (erlotinib o gefitinib).	41
Figura 20. Figura que representa los tipos de resistencia farmacológica.	42
Figura 21. Representación de la resistencia biológica.....	43
Figura 22. Mecanismos de resistencia adquirida a los inhibidores de primera generación(133) y los mecanismos de resistencia a Osimertinib (ITK 3 generación).....	44
Figura 23. Ilustración de los mecanismos de R con los ITK de 1 ^a -2 ^a G y 3 ^a G (Min Yuan et al, 2019). (162).....	47
Figura 23. Tipos de progresiones y objetivos del tratamiento clasificadas en función de si se produce de forma dramática, de forma lenta-gradual o local.....	48
Figura 25. Tratamiento en función del tipo de progresión (Gándara et al 2014) (169).....	49
Figura 26. Gráficas de SLP en todos los pacientes y cuando se selecciona por la mutación en <i>EGFR</i> del estudio IPASS.	50
Figura 27. Guías SEOM en los pacientes con mutación en <i>EGFR</i> (194). Niveles de evidencia y grados de recomendación	57
Figura 28. Guías de ESMO 2019. (195).....	57
Figura 29. Comparativa de la SG en este estudio retrospectivo de vida real entre las distintas secuencias, sin evidenciar diferencias en supervivencia(198).....	58
Figura 30. Nomograma pronóstico en cáncer de pulmón no célula pequeña con mutación en <i>EGFR</i> en relación con la terapia de tratamiento (209).	61
Figura 31. Nomograma pronóstico de SLP en función del tipo de progresión, el estado de fumador y la afectación ganglionar. (210).....	62
Figura 32. Diferencias en supervivencia libre de progresión en función del tipo de progresión	62
Figura 33. Curvas de SLP según la presencia de mutaciones sensibilizadores en <i>EGFR</i> sólo o con mutaciones en genes supresores o con múltiples mutaciones drivers.	65
Figura 34. Diagrama de flujo de la selección de pacientes incluidos en el estudio.....	72

Figura 35. (A) Curvas de calibración. (B) Esquema interpretativo sobre las áreas bajo la curva ROC (discriminación). (203).....	76
Figura 36. Porcentajes en diagrama sectorial de la distribución del sexo y el ECOG.....	80
Figura 37. Distribución de las distintas mutaciones en EGFR en nuestra cohorte.....	81
Figura 38. Distribución en gráfica sectorial de la mutación T790M.	82
Figura 39. Diagrama de ven con las distintas mutaciones y sus combinaciones.	83
Figura 40. Distribución de la frecuencia de cada una de las localizaciones metastásicas.	84
Figura 41. Gráfico que demuestra la calibración del modelo, con un valor c-estadístico que mide la discriminación de 0,696.	98
Figura 42. Representación gráfica del nomograma pronóstico de supervivencia mayor de 24 meses.	99
Figura 43. Funciones de supervivencia en función del tiempo con el IC 95%.	103
Figura 44. Representación de la supervivencia global en función de las tres líneas de tratamiento recibidas (ITK, no ITK, No 1L, No 2L, No3L).	104
Figura 45. Representación de la supervivencia global mediante Kaplan Meier en función de dos líneas de tratamiento.	108
Figura 46. Gráfica de supervivencia en función de la secuencia de ITK en 1ª y 2ª línea.	111
Figura 47. SG en función de la secuencia de ITK recibida (con ITK de 3ª generación o sin él).	112
Figura 48. Supervivencia global en función de la distribución de osimertinib en toda la cohorte (505).	115
Figura 49. Supervivencia global seleccionando sólo la población donde osimertinib está disponible (a partir de 2015).	116
Figura 50. Curvas de supervivencia de los pacientes que reciben ITK no osimertinib en función de si estaba disponible o no disponible osimertinib.....	117
Figura 51. Supervivencia de los pacientes que no reciben ITK, entre los que tienen osimertinib disponible y no disponible.	120
Figura 52. Supervivencia global con delección del exón 19 (A) y con la mutación L858R (B). .	121
Figura 53. Supervivencia global de la mutación G719X en el exón 18 (n 17).	123
Figura 54. Supervivencia global en pacientes con inserción exón 20 (n 24).	123
Figura 55. Líneas de tratamiento y evolución de los pacientes con inserción del exón 20.	124
Figura 56. Esquemas que demuestran los pacientes que desarrollan T790M relacionada con la supervivencia mayor de 24 meses.	125
Figura 57. Supervivencia global en los pacientes con mutación T790M (n 146).	125
Figura 58. Supervivencia global de los pacientes con mutación T790M distribuidos en tres grupos: Del19+T790M, L858R+T790M y T790M sin otras mutaciones junto con 3 casos asociado a mutaciones menos frecuentes.	126
Figura 59. Supervivencia global de los pacientes con sólo mutación T790M (n22), junto con otros 3 casos que no se disponen junto con las mutaciones de sensibilidad.	127
Figura 60. Líneas de tratamiento recibidas y evolución de los pacientes con dobles mutaciones.	128
Figura 61. Imagen con la frecuencia de mutaciones extraída de Mitsudomi et al 2006 (242). 133	133
Figura 62. Supervivencia global en función de la localización metastásica (258).	136
Figura 63. (A) Distribución de nuestra cohorte que llegan a una segunda línea y el porcentaje que recibe osimertinib. (B) Porcentajes extraídos de distintos estudios retrospectivos alemanes con los datos de administración de 2ª línea y de ellos cuantos reciben osimertinib.	137
Figura 64. (A) Datos del estudio FLAURA de los pacientes que reciben 2ª línea. (B) Datos de otros estudios de acceso a una segunda línea de tratamiento con el fármaco osimertinib.....	138
Figura 65. Supervivencia global en función de la disponibilidad de osimertinib con toda la cohorte.	140
Figura 66. Supervivencia a partir de 2015, momento en que comienzan a recibir osimertinib porque estaba disponible.	140
Figura 67. Diseño de estudio y objetivos.....	146
Figura 68. Estadificación ganglionar TNM.....	170

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Subtipos histológicos de adenocarcinoma y su probabilidad de afectación ganglionar.	20
Tabla 2. Alteraciones moleculares que pueden ser “drivers” para tratar con terapias dirigidas en función de la histología carcinoma de célula pequeña vs adenocarcinoma vs carcinoma escamoso.	22
Tabla 3. Papel, diferenciación y desarrollo, tipos de alteraciones en cáncer e impacto de la mutación <i>EGFR</i>	23
Tabla 4. Principales diferencias entre las tres generaciones de fármacos ITK.	38
Tabla 5. Permeabilidad de la barrera hematoencefálica en función del tipo de ITK.	41
Tabla 6. Tabla resumen de las distintas SLP de los ITK cuando se utilizan en 1ª línea.	53
Tabla 7. Secuencias de tratamiento con sus correspondientes datos de supervivencia global.	54
Tabla 8. Ventajas y limitaciones de administrar osimertinib en primera línea y en 2ª línea.	55
Tabla 9. Tabla descriptiva de las características socio-demográficas.	79
Tabla 10. Distribución de los pacientes por estadios, histología y por tipo de mutación.	80
Tabla 11. Distribución de las mutaciones T790M en el exón 20.	81
Tabla 12. Distribución de las mutaciones compuestas vs las mutaciones únicas.	82
Tabla 13. Distribución de las mutaciones duales que no son T790M.	82
Tabla 14. Número de localizaciones metastásicas al diagnóstico.	83
Tabla 15. Localizaciones metastásicas al diagnóstico.	84
Tabla 16. Tratamientos recibidos en 1ª línea distribuidos entre QT, ITK, QT-RT o inmunoterapia (EC).	85
Tabla 17. Tratamientos recibidos en 2ª línea distribuidos entre QT, ITK, QT-RT o inmunoterapia (EC).	85
Tabla 18. Descriptiva del número de pacientes que reciben ITK en las distintas líneas.	85
Tabla 19. Descriptiva de los tipos de ITK que se reciben en primera línea.	86
Tabla 20. Descriptiva de los tipos de ITK que se reciben en segunda línea.	86
Tabla 21. Descriptiva de los tipos de ITK que se reciben en tercera línea.	87
Tabla 22. Número de líneas de tratamiento que reciben los pacientes.	87
Tabla 23. Número de ITK que recibe un mismo paciente.	87
Tabla 24. Participación en ensayo clínico.	88
Tabla 25. Número de pacientes con supervivencia menor o igual y mayor de 24 meses.	88
Tabla 26. Media de edad de diagnóstico de los pacientes en función de la supervivencia menor o igual a 24 meses vs mayor de 24 meses.	88
Tabla 27. Variables sexo, ECOG y pérdida de peso en función de la supervivencia.	89
Tabla 28. Variables relacionadas con el tabaquismo y si se convive con un fumador.	90
Tabla 29. Supervivencia en función del estadio TNM 7 edición (IIIB vs IV).	90
Tabla 30. Supervivencia en función de las distintas mutaciones en <i>EGFR</i>	91
Tabla 31. Localizaciones metastásicas en relación con la supervivencia \leq o $>$ 24 meses.	92
Tabla 32. Total de localizaciones metastásicas en función de la supervivencia.	93
Tabla 33. Supervivencia en función de la participación en ensayo clínico.	93
Tabla 34. Supervivencia en función de recibir ITK en primera, segunda o tercera línea.	93
Tabla 35. Supervivencia en función del tipo de terapia en primera línea.	94
Tabla 36. Supervivencia en función del tipo de terapia en segunda línea.	94
Tabla 37. Supervivencia en función del número de líneas de tratamiento.	94
Tabla 38. Tabla del número de ITK recibidos distribuidos entre los que presentan supervivencia mayor y menor de 24 meses.	95
Tabla 39. Edad al diagnóstico entre pacientes con delección19 y supervivencia.	96
Tabla 40. Variables del análisis univariable con significación estadística.	96
Tabla 41. Variables del modelo final para supervivencia mayor de 24 meses.	97
Tabla 42. Variables y el número de veces que cada variable es seleccionada en cada una de las 100 replicaciones bootstrap.	97

Tabla 43. Distribución de los diferentes tratamientos recibidos en 1ª línea. No ITK engloba todos los tratamientos que no llevan un ITK.....	100
Tabla 44. Distribución de los tipos de ITK recibidos en 1ª línea.....	100
Tabla 45. Distribución de tratamientos recibidos en 2ª línea.....	101
Tabla 46. Distribución de los tipos de ITK recibidos en 2ª línea.....	101
Tabla 47. Distribución de tratamientos recibidos en 3ª línea.....	101
Tabla 48. Distribución de los tipos de ITK recibidos en 3ª línea.....	101
Tabla 49. Comparativa sobre lo que reciben los pacientes en la 1ª y 2ª línea.....	102
Tabla 50. Comparativa sobre lo que reciben los pacientes en 2ª y 3ª línea.....	102
Tabla 51. Comparativa sobre lo que reciben los pacientes en 1ª y 3ª línea.....	103
Tabla 52. Sujetos en riesgo en función del tiempo a 0 y 24 meses. Menos de 7 pacientes en riesgo a 24 meses (rojo) indica que no podemos utilizar ese dato por ser muy inmaduro para sacar conclusiones.....	105
Tabla 53. Tabla con 3 líneas de tratamiento: frecuencia, RMST y mediana de SG.....	105
Tabla 54. Comparativa de los meses de supervivencia con cada esquema comparado con no recibir tratamiento.....	106
Tabla 55. A Función de supervivencia en función de tres líneas de tratamiento y B en función de dos líneas de tratamiento.....	107
Tabla 56. Sujetos en riesgo a 0 y a 24 meses.....	108
Tabla 57. Secuencias de tratamiento (con 2 líneas de tratamiento) con las medianas de supervivencia mediante RMST y mediante Kaplan Meier.....	109
Tabla 58. RMST en función comparado con el brazo sin tratamiento.....	109
Tabla 59. RMST en función de la terapia iniciada en primera línea.....	110
Tabla 60. RMST en función de la terapia iniciada en primera línea vs no administrar tratamiento.....	110
Tabla 61. Distribución del número que pacientes en función del tipo de ITK que reciben en primera y segunda línea.....	110
Tabla 62. RMST 24 meses en función de la secuencia de tratamiento (ITK-ITK).....	111
Tabla 63. RMST 24 meses respecto al brazo 1 que es recibir dos ITK de 1ªG.....	111
Tabla 64. RMST 36 meses en función de la secuencia de tratamiento (ITK-ITK).....	112
Tabla 65. RMST 36 meses medido respecto al brazo 1 que es recibir dos ITK de 1ªG.....	112
Tabla 66. Años de inicio de las distintas terapias, utilizada para averiguar el momento de la introducción de los ITK de 3ª generación.....	113
Tabla 67. Distribución de los pacientes en función de la disponibilidad de osimertinib.....	114
Tabla 68. Tratamiento en 1ª línea en función de la disponibilidad de osimertinib.....	114
Tabla 69. Tratamiento en 2ª línea en función de la disponibilidad de osimertinib.....	114
Tabla 70. Tratamiento en 1ª línea en función de la disponibilidad de osimertinib.....	115
Tabla 71. Tratamiento que reciben los pacientes en cada subgrupo, de osimertinib disponible, osimertinib no disponible o no recibe tratamiento.....	116
Tabla 72. Función de supervivencia en función de la disponibilidad de osimertinib.....	117
Tabla 73. Distribución de variables sexo, ECOG y pérdida de peso en función de la disponibilidad de osimertinib.....	118
Tabla 74. Distribución de las variables hábito tabáquico y convivencia con un fumador en función de la disponibilidad de osimertinib.....	118
Tabla 75. Distribución del estadio y de la participación en ensayo clínico entre los grupos de osimertinib disponible y no disponible.....	119
Tabla 76. Distribución entre la presencia de metástasis al diagnóstico y la progresión a nivel cerebral de los grupos con osimertinib disponible y no disponible.....	119
Tabla 77. Distribución del total de localizaciones metastásicas, del total de líneas recibidas y del total de ITKs recibidos entre los pacientes que tienen osimertinib disponible y no disponible.....	119
Tabla 78. Función de supervivencia de la delección exón 19.....	121
Tabla 79. RMST a 24 meses de la delección del exón 19.....	121
Tabla 80. Función de supervivencia de la mutación L858R.....	121
Tabla 81. RMST 24 meses de la L858R.....	122
Tabla 82. Función de supervivencia de la mutación G719X.....	122

Tabla 83. RMST 24 meses de la mutación G719X.	122
Tabla 84. Función de supervivencia de la inserción exón 20 (n 24).	123
Tabla 85. RMST a 24 meses de la inserción exón 20.	124
Tabla 86. Función de supervivencia a diferentes tiempos en T790M.	126
Tabla 87. Tablas con datos de función de supervivencia en los pacientes con T790M.	127
Tabla 88. Supervivencias expresadas mediante RMST en función del tipo de mutación.	128
Tabla 89. RMST a 24 meses comparativa con el brazo de sólo mutación T790M.	128
Tabla 90. Esquemas de tratamiento con dos líneas, frecuencia, RMST y mediana de supervivencia con el IC 95%.	139
Tabla 91. TNM 8ª edición.	169
Tabla 92. Comparativa de los cambios del TNM de la 7ª edición a la 8ª edición.	169
Tabla 93. TNM de la 8ª edición AJCC.	171
Tabla 94. Estadios TNM de la 8ª edición AJCC.	172
Tabla 95. Escala ECOG.	174

CLAVE DE ABREVIATURAS

- **AJCC:** *American Joint Committee on Cancer.*
- **CI:** Concentraciones inhibitorias.
- **CI50:** Concentración media inhibitoria.
- **Cmax:** Concentración máxima.
- **COSMIC:** Catálogo de Mutaciones Somáticas en Cáncer.
- **CPNCP:** Carcinoma de pulmón no célula pequeña.
- **DLT:** Toxicidad limitante de dosis.
- **DMT:** Dosis máxima tolerada.
- **G:** Generación.
- **ECOG:** *Eastern Cooperative Oncology Group.*
- **EGF:** *Epidermal growth factor.*
- **EGFR:** *Epidermal growth factor receptor.*
- **EMT:** *Epithelial to mesenchymal transition.*
- **FGFR1:** *Fibroblast growth factor receptor 1.*
- **HGF:** factor de crecimiento hepatocitario
- **IHQ:** Inmunohistoquímica.
- **ITK:** Inhibidor tirosina quinasa.
- **K_i:** Constante de inhibición. Es un indicador de cómo de potente es un inhibidor; es la concentración requerida para producir la mitad de la inhibición máxima.
- **K_m:** Constante de Michaelis. Es la concentración de sustrato a la que la mitad de los sitios activos están ocupados, la medida inversa de la afinidad.
- **KM:** Kaplan Meier.
- **MAF:** Frecuencia alélica mutada (*mutant allele frequency*).
- **NCI** *National Cancer institute.*
- **NGS:** *Next Generation Sequencing.*
- **NUT:** *Nuclear protein in Testis.*
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PDXs:** *Patient-derived xenografts (PDXs)*
- **PS:** *Performance Status.*
- **QT:** Quimioterapia.
- **R:** Resistencia.
- **RMST:** *Restricted Mean Survival Time.*
- **SG:** Supervivencia global.
- **SLP:** Supervivencia libre de progresión.
- **SNC:** Sistema nervioso central.
- **TGF α :** *Transforming growth factor alfa.*
- **TLP:** Tiempo libre de progresión.
- **TMB:** *Tumor Mutational Burden.*
- **TR:** Tasa de respuestas.
- **TTF1:** *Thyroid transcription factor 1.*
- **VDT:** *Volume doubling time.*
- **v-erb-b:** Erythroblastic leukemia viral.
- **WHO:** *World Health Organization.*

I. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN AL CÁNCER DE PULMÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón permanece siendo la principal causa de muerte a nivel mundial, así como el diagnóstico más común de malignidad tras el tumor de piel no melanoma cuando combinamos ambos sexos (en mujeres se contraría por delante el cáncer de mama y en varones el cáncer de próstata).

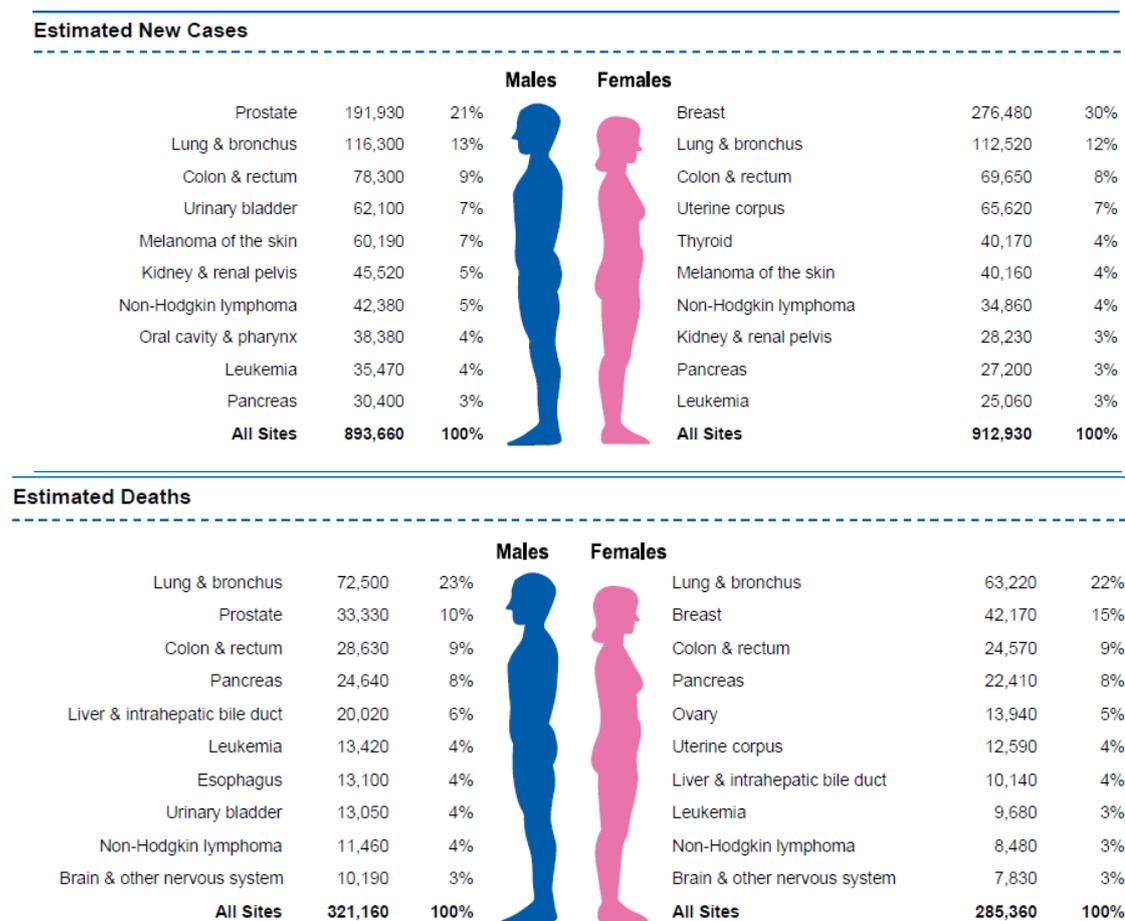


Figura 1. Los diez principales tumores con su estimación de nuevos casos y muertes por sexo, en 2020 en EEUU (1) Imagen extraída de Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2020.

En la última actualización de datos del programa nacional de registro del cáncer en EEUU (Figura 1), el cáncer de pulmón supone el segundo en incidencia por detrás del cáncer de próstata en varones y del cáncer de mama en mujeres, pero tanto en hombres como en mujeres supone el primero en mortalidad (1). En las Figuras 2 y 3 se muestran los resultados publicados en GLOBOCAN 2020 sobre número de casos y fallecidos por cada tumor. El cáncer de pulmón no célula pequeña (CPNCP) se produce en los últimos años en un 80-90%, siendo un porcentaje muy bajo la histología de célula pequeña, dado que ha descendido en muchos países sobre las dos últimas décadas.

Ha cambiado a su vez la distribución de las histologías en los últimos 25 años: en EEUU y en Europa ha disminuido el carcinoma escamoso mientras que ha aumentado el adenocarcinoma en ambos géneros (aunque en Europa el escamoso sigue aumentando por el tabaquismo de la mujer)(2).

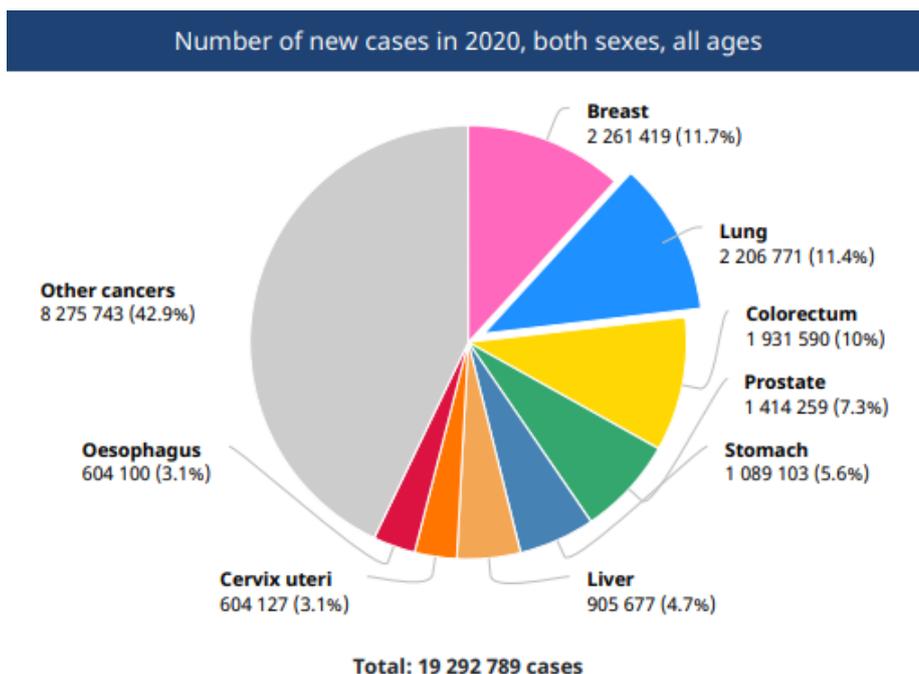


Figura 2. Número de casos de cáncer en ambos sexos y todas las edades (The Global Cancer Observatory, GLOBOCAN, 2020).

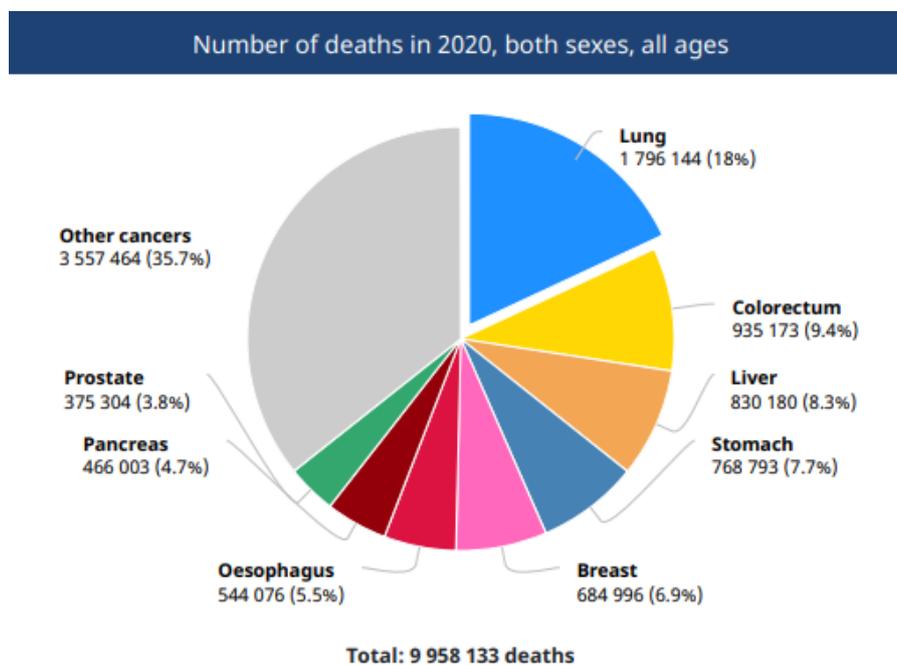


Figura 3. Número de fallecidos por cada tumor en 2020 (Fuente: GLOBOCAN, 2020).

La WHO (del inglés *World Health Organization*) u OMS (Organización Mundial de la Salud en castellano), estima que el cáncer de pulmón es la causa de 1.59 millones de muertes globalmente por año, con un 71% de ellos causados por el tabaco. El tabaco sigue siendo la principal causa de cáncer de pulmón y los patrones temporales y geográficos reflejan el consumo de tabaco en las décadas previas.

Cerca de 500.000 muertes anualmente son atribuidas al cáncer de pulmón en nunca fumadores. La ausencia de dicho factor de riesgo caracteriza el 19% de las mujeres comparado con un 9% de los hombres en EEUU. Existe un incremento de la proporción de CPNCP en no fumadores especialmente en los países asiáticos. Estos nuevos datos epidemiológicos resultan en un subtipo de cáncer de pulmón no asociado al tabaco siendo considerado una entidad diferente donde las características moleculares y genéticas deben ser identificadas.

1.2 PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE PULMÓN. FACTORES DE RIESGO

Factores de riesgo: El principal factor de riesgo del cáncer de pulmón es el tabaco, que causa más del 80% de los casos. En los **nunca fumadores**(3) se incluyen otros factores como la contaminación ambiental, la exposición al gas radón (a través del granito), la exposición pasiva al tabaco o la exposición ocupacional. Por ejemplo, en mineros predominantemente la exposición a la sílice, en la industria textil la exposición al asbesto, en profesiones con tintes ó pinturas con exposición al talco que contiene fibras de asbesto, las emisiones de la combustión del carbón para cocinar y cocer alimentos o los utilizados como combustible, las radiaciones X y gamma utilizadas en medicina..., etc. La historia familiar, dado que se comparten distintos factores de riesgo puede también explicar los casos de cáncer de pulmón en familias con importante agregación de casos o existen casos descritos de familias con mutación germinal en *EGFR* con mutación *T790M*.

Modelo de los dos compartimentos en la patogénesis del cáncer de pulmón (ver Figura 4):

Si dividimos los pulmones en **dos compartimentos** por su diferente función:

En el **central** se encuentran las vías aéreas que sirven para el sistema de conducción del aire.

En el **periférico** se realiza la función de intercambio respiratorio que se supone la unidad terminal.

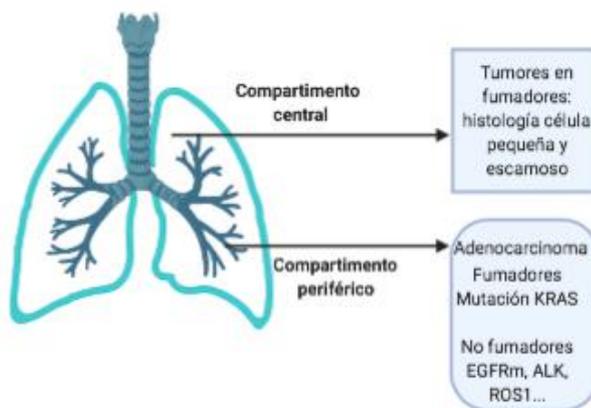


Figura 4. Figura extraída y modificada del libro de la WHO de anatomía patológica. Travis WD, Brambilla E, Burke AP et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th edition. Lyon, France: IARC Press 2015.

En función del compartimento es más frecuente un tipo de histología, por ejemplo, los carcinomas escamosos o el carcinoma de célula pequeña son más frecuentes a **nivel central** con afectación bronquial y están muy relacionados con la exposición al tabaco. En cambio, el adenocarcinoma es más frecuente a nivel del **compartimento periférico** y es en estos donde se pueden encontrar mutaciones drivers como *EGFR*, *ALK* o *ROS1*. Este subgrupo de adenocarcinoma con mutaciones drivers son característicamente pacientes nunca fumadores. El tipo histológico varía en función del tipo de tabaco dado que el negro no penetra a nivel periférico, produciendo tumores centrales (tipo histológico escamoso), mientras que el tabaco rubio es capaz de penetrar más y dar tumores periféricos con mayor frecuencia de histología adenocarcinoma.

La prevalencia en nunca fumadores es mayor en los países asiáticos, especialmente en mujeres, asociados probablemente con la inhalación de gases de la cocción de la comida y partículas emitidas por el uso doméstico de carbón para cocinar y para la calefacción.

1.3 CLASIFICACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA SEGÚN LA OMS

Dentro de los tumores epiteliales existen los siguientes tipos histológicos predominantes según la clasificación realizada por la WHO (OMS Organización Mundial de la Salud):

A) Carcinoma escamoso (20% de los casos entre 2006-2010) (queratinizante, no queratinizante, basaloide, preinvasivo in situ). Ocurren habitualmente tras la metaplasia escamosa del epitelio respiratorio con la subsiguiente displasia, en consecuencia, con la afectación inflamación crónica relacionada con el tabaco. Los marcadores inmunohistoquímicos para confirmar este tipo histológico son p63 (p40) y citoqueratina 5/6.

B) Adenocarcinoma (>40% de los casos, aumentando entre 2006-2010 con el correspondiente descenso del escamoso, por el cambio del hábito tabáquico) es un tumor epitelial maligno con diferenciación glandular, producción de mucina o expresión de marcadores de neumocitos: *TTF1* (*Thyroid transcription factor 1*) y *napsina A* son los más frecuentes marcadores inmunohistoquímicos. Estos tumores muestran patrones de crecimiento: **acinar, papilar, micropapilar, lepidico o sólido** con expresión de marcadores neumocito o mucina. Se clasifican en relación a su patrón predominante con diferente pronóstico y se ha demostrado que puede ser un predictor independiente de supervivencia dado que influye en la afectación ganglionar. Se asocian tanto en el comportamiento biológico tumoral, como en la prevalencia de biomarcadores predictivos y la afectación ganglionar metastásica (Tabla 1).

Tabla 1. Subtipos histológicos de adenocarcinoma y su probabilidad de afectación ganglionar.

SUBTIPO HISTOLÓGICO	% DE AFECTACIÓN GANGLIONAR
Adenocarcinoma lepidico	7%
<i>Adenocarcinoma acinar</i>	46%
<i>Adenocarcinoma papilar</i>	43%
<i>Adenocarcinoma sólido</i>	51%
Adenocarcinoma micropapilar	76%
<i>Nombre obsoleto:</i> <i>Adenocarcinoma bronquioalveolar</i>	

Otros subtipos dentro del adenocarcinoma son el mucinoso, coloide, fetal, entérico, así como los adenocarcinomas mínimamente invasivos o lesiones preinvasoras.

C) Adenoescamoso (0,4-4% de todos los cánceres de pulmón), en este caso se muestran componentes de ambos tipos histológicos, con cada componente constituyendo al menos un 10% del tumor.

D) Tumores neuroendocrinos (carcinoma neuroendocrino de célula grande, tumores carcinoides, **carcinoma de célula pequeña (13%)**).

E) Carcinoma de células grandes (2,3%), es el carcinoma con ausencia de características citológicas, arquitecturales o inmunohistoquímicas características de un adenocarcinoma, carcinoma escamoso o de células pequeñas. El diagnóstico precisa una pieza quirúrgica y no es posible realizarlo en una citología o en una muestra que no sea de resección tumoral.

F) Carcinoma sarcomatoide (<1%) (Incluye tanto los carcinosarcomas como los carcinomas pleomórficos, carcinoma de células gigantes y el carcinoma fusiforme).

G) Carcinosarcoma (dentro de los carcinomas sarcomatoides son un 4%), es una mezcla de carcinoma no célula pequeña junto con elementos heterólogos del sarcoma como rhabdomyosarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma.

H) Blastoma pulmonar (<0,1% de los casos), es un tumor bifásico que consiste en adenocarcinoma fetal (típicamente de bajo grado) y estroma mesenquimal primitivo (focos de osteosarcoma, controsarcoma o rhabdomyosarcoma pueden estar presentes, pero no son requeridos para el diagnóstico).

I) Otros subtipos menos frecuentes: tumores tipo glándula salivar, carcinoma linfoepitelioma *like*, carcinoma NUT (*Nuclear protein in testis*), papilomas, adenomas, tumores mesenquimales, tumores linfohistiocíticos, tumores de origen ectópico.

1.4 FACTORES CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS CASOS *EGFR* MUTADO

Los pacientes considerados como **nunca fumadores** son los que más relación tienen con la mutación en *EGFR*. Entre el 20-25% de todos los cánceres de pulmón se dan en no fumadores por tanto existen diferentes factores de riesgo diferentes del tabaco para dicho cáncer de pulmón. Se ha definido el concepto de nunca fumador como aquellos pacientes que cumplen una de estas dos definiciones:

- *Ha fumado menos de 100 cigarrillos durante su vida.*
- *Ha fumado un cigarrillo diario durante 6 meses o menos.*

Es conocido que el tabaquismo es un factor pronóstico adverso para la supervivencia en cáncer de pulmón(4) y existen datos sobre los pacientes sin historia de hábito tabáquico donde se objetiva una mejor supervivencia que aquellos que han fumado(5). El porcentaje de casos con mutaciones *EGFR* varían entre la población asiática versus el resto del mundo, donde en los asiáticos existen entre un 40-50% de casos mientras que en EEUU y en Europa sólo son del 15%-20%. En esta revisión sistemática y meta-análisis de 456 estudios con 30466 pacientes con mutación *EGFR* de entre 115815 pacientes (6) la prevalencia global de las mutaciones *EGFR* fue de un 32,3% (30,9-33,7% IC95), desde 38,4% en China (36,5% a 40,3%) mientras que en Europa 14,1% (12,7-15,5%). La prevalencia de la mutación fue mayor en *mujeres* (43,7 vs 24% OR 2,7 IC95 2,5-2,9), *no fumadores* (no fumadores vs fumadores actuales o exfumadores 49,3 vs 21,5% OR 3,7 CI 95% 3,4-4) y en pacientes con *adenocarcinoma* vs no adenocarcinoma (38 vs 11,7% OR 4,1 CI 95% 3,6-4,8). En España, la tasa de mutación *EGFR* se encuentra en torno al 16% con mayor frecuencia en mujeres 69,7%, pacientes nunca fumadores 66,6% y adenocarcinoma 80,9% (p<0,001) (7).

En el estudio prospectivo PIONEER, realizado sobre 1482 pacientes asiáticos de siete regiones (China, Hong Kong, India, Filipinas, Taiwan, Tailandia y Vietnam) se determinó la frecuencia de la mutación en *EGFR* y se compararon las características clínicas y demográficas. Se objetivó que la mitad de la población de adenocarcinoma no seleccionados tenían mutación en *EGFR* siendo en global del 51,4% (rango 22-62%). Fue significativamente menor el porcentaje en la India comparado con otros países, siendo más comparable con la población blanca no asiática (20%). Tanto la *etnia como el hábito de fumador* fueron independientemente factores predictivos para la presencia de mutación en *EGFR*, *sin asociación entre el sexo cuando se estratificaba por el estado de fumador. En pacientes fumadores la incidencia todavía seguía siendo alta de un 37% en esos países* (8).

En la Tabla 2 se describe el porcentaje de alteraciones moleculares en función de la histología, siendo muy poco frecuente encontrar la mutación en *EGFR* en la histología escamosa y probablemente la mayor parte de esos casos con mutación tengan un componente mixto adenoescamoso. Es el adenocarcinoma el que de forma significativa tiene un mayor número de casos con alteraciones en genes drivers, entre ellos *EGFR* con opción a recibir terapia dirigida.

Tabla 2. Alteraciones moleculares que pueden ser “drivers” para tratar con terapias dirigidas en función de la histología carcinoma de célula pequeña vs adenocarcinoma vs carcinoma escamoso.

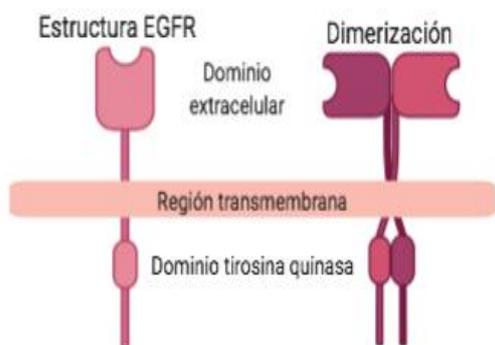
ALTERACIONES MOLECULARES	CARCINOMA CÉLULA PEQUEÑA	ADENOCARCINOMA	CARCINOMA ESCAMOSO
<i>EGFRm</i> Caucásico	<1%	10-20%	<1%
<i>EGFRm</i> Asiático	<5%	35-45%	<5%
Traslocación <i>ALK</i>	0	5%	<1%
Traslocación <i>ROS1</i>	0	1-2%	0
Traslocación <i>RET</i>	0	1-2%	0
<i>BRAFm</i>	0	<5%	0
<i>HER 2</i> mutación	0	<5%	0
<i>HER 2</i> sobreexpresión	<1%	<5%	<1%
<i>MET</i> sobreexpresión	<1%	<5%	<5%
<i>NTRK1</i> traslocación	0	<1%	0

La expresión de *EGFR* por IHQ (9) o aumento del número de copias *EGFR* por FISH no son biomarcadores válidos para predecir la respuesta a los inhibidores tirosina quinasa (ITK) y no son equivalentes a la mutación en *EGFR*. Inicialmente Gefitinib se desarrolló dada la sobreexpresión de *EGFR* en múltiples tumores como el pulmón, mama, colon, ovario y tumores cerebrales, pero se objetivó que en cáncer de pulmón tras progresión a quimioterapia la tasa de respuestas se encontraba en torno al 10%. Tras analizar los pacientes con respuestas se evidenció que compartían la presencia de mutaciones en el dominio tirosina quinasa de *EGFR*. Todas eran mutaciones que afectaban al bolsillo de unión del ATP. Sordella R et al (10) demuestran que la mutación de *EGFR* selectivamente activa *AKT* y la transducción de señales mediante *STAT* que promueven la supervivencia celular. Además, selectivamente transducen señales de supervivencia que pueden ser inhibidas por un ITK como gefitinib.

Del estudio **IPASS** que comparaba en primera línea gefitinib vs carboplatino/paclitaxel en pacientes seleccionados clínicamente por la histología adenocarcinoma y ser no fumadores (<100 cigarrillos en su vida) o exfumadores de más de 15 años y que fumaron menos de 10 paquetes-años, se extrae que la supervivencia libre de progresión es significativamente mayor con gefitinib en los pacientes con mutación en *EGFR* y alta expresión de copias del gen *EGFR* medida por FISH (HR 0,48 95% CI 0.34-0.67) pero significativamente menor en los casos de alto n de copias del gen *EGFR* sin mutación en *EGFR* (HR 3,85 CI 2.09-7.09) (11).

2. RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (*EGFR*)

2.1. IDENTIFICACIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (*EGFR*)



El factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) fue inicialmente aislado por Stanley Cohen en 1962 como una proteína extraída de la glándula submaxilar del ratón que aceleraba la aparición de los incisivos y la apertura palpebral de animales recién nacidos, de hecho, el nombre inicial fue “*factor diente-párpado*”, pero fue más tarde cuando se renombró como EGF debido a su estimulación de la proliferación de las células epiteliales(12).

Figura 5. Estructura de *EGFR*, imagen extraída y modificada de Normanno N et al (13).

En 1972, la secuencia de aminoácidos de EGF fue determinada. La presencia de un sitio específico de unión para EGF, el receptor *EGFR* (ver Figura 5), fue confirmada en 1975 tras mostrar que EGF marcado con I125 se unía específicamente a la superficie de los fibroblastos(13). En 1978, *EGFR* fue identificado como una proteína de 170 KDa que mostraba un incremento de fosforilación cuando se unía a EGF en la línea celular de carcinoma escamoso A431 que tenía el gen *EGFR* amplificado. El descubrimiento en 1980 de que la proteína transformante de Rous del sarcomavirus v-src tenía actividad de fosforilación de tirosina llevó al descubrimiento de que *EGFR* es una tirosina quinasa activada por la unión de EGF. En 1984, el cDNA de *EGFR* humano fue aislado y caracterizado. Un alto grado de similitud fue encontrado entre la secuencia de aminoácidos de *EGFR* y la de v-erbB, un oncogén del virus de la eritroblastosis aviar (14). En la Tabla 3, se describen el papel y tipos de alteraciones en cáncer, así como su diferenciación, desarrollo y el impacto de la mutación en la función.

Tabla 3. Papel, diferenciación y desarrollo, tipos de alteraciones en cáncer e impacto de la mutación *EGFR*.

<i>EGFR</i>	<i>Epidermal growth factor receptor (erythroblastic leukemia viral (v-erb-b) oncogene homolog, avian)</i>
Papel en cáncer	Oncogén
Diferenciación y desarrollo	Es un gen que toma parte en la morfogénesis de los órganos epiteliales incluyendo las glándulas mamarias
Tipos de alteraciones en cáncer	Frecuentemente se encuentra amplificado, mutaciones <i>missense</i> y deleciones <i>in frame</i> resultando en una actividad constantemente activada de la proteína en glioblastoma y frecuentemente sobreexpresada en cáncer de pulmón.
Impacto de la mutación en la función	Las mutaciones en el dominio tirosina quinasa incrementan la actividad y retrasan la inactivación del gen en cáncer de pulmón.

Se evidenció que existe una superfamilia de receptores tirosina quinasa (Figura 6), existiendo 4 miembros: *ERBB1(HER1)*; *ERBB2(HER2)*; *ERBB3(HER3)*; *ERBB4(HER4)* (15). Toda la familia tiene actividad tirosina quinasa intrínseca excepto *ERBB3 (HER3)*. Los receptores existen como monómeros inactivos. La unión del ligando (habitualmente EGF o TGF) induce la formación de homodímeros o heterodímeros (salvo en *ERBB2* que no precisa ligando) en el receptor con activación de la actividad intrínseca tirosina quinasa, resultando en autofosforilación en los residuos específicos tirosina en el citoplasma.

Estos residuos tirosina quinasa fosforilados sirven como sitios de atraque de una serie de proteínas, el reclutamiento lleva a la activación de una cascada de señales intracelulares como son *MAPK*, *PI3K-AKT* y *STAT3* y 5, que regulan la proliferación y apoptosis celular.

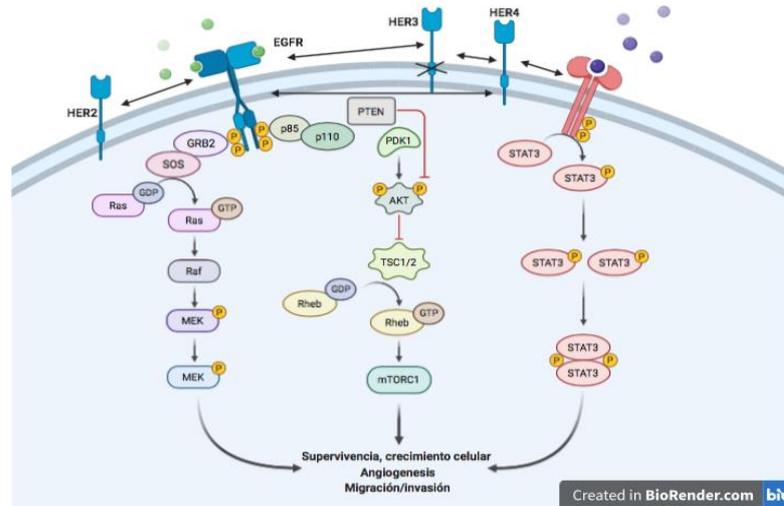
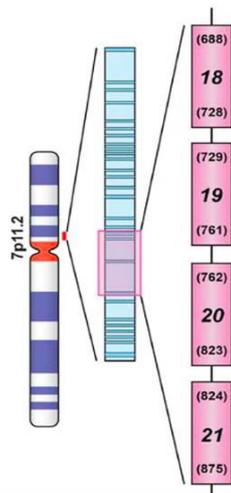


Figura 6. Vía de crecimiento tumoral a través de *EGFR*, con representación de la familia ERB (imagen modificada y extraída de Wang Z et al 2017) (16)

El gen *EGFR* está localizado en el cromosoma 7p12-13 y codifica para un receptor tirosina quinasa de 170 kDa. Consiste en 28 exones y 27 intrones que codifica una proteína de 464 aminoácidos. En experimentos con ratones sin *EGFR*, mueren entre el 11,5 día de gestación y el día vigésimo tras el nacimiento. En su estudio, se evidencian defectos en la placenta e inmadurez pulmonar(17), ambas alteraciones pueden ser las causantes de la muerte de los ratones. Se objetivan también alteraciones en distintos órganos, entre ellos la piel y los folículos pilosos(18). El ligando EGF estimula la expresión de la proteína C del surfactante pulmonar y el factor de transcripción tiroideo 1 (TTF1) en las células normales del pulmón, pero no en los deficientes en *EGFR*, sugiriendo que dicha señal regula la expresión de esos genes durante la maduración de los neumocitos tipo II(17).



Las mutaciones activadoras que evidenciamos en cáncer de pulmón las encontramos principalmente en los exones 18-21 (como representa la Figura 7) que se pueden dividir en tres categorías:

- **Deleciones in-frame en el exón 19.**
- **Inserciones en el exón 20.**
- **Mutaciones missense en exones 18-21.**

Dichas mutaciones activan la señal de *EGFR* y promueven la proliferación, supervivencia y señales anti-apoptóticas. Las dos mutaciones que se encuentran en casi el 80% de los casos son la deleción del exón 19 y la mutación puntual L858R en el exón 21, conocidas como mutaciones de sensibilidad a la terapia ITK (inhibidores tirosina quinasa).

Figura 7. Exones del gen *EGFR* extraída del artículo Cheng et al. Modern Pathology 2012(19)

Todas las proteínas ERBB tienen 4 dominios funcionales como se indica en la Figura 8 (20):

1- Dominio de unión del ligando extracelular N-terminal.

2- Dominio transmembrana lipofílico.

3- Dominio actividad tirosina quinasa: consiste en N-lóbulo y C-lóbulo y entre los dos lóbulos la hendidura para que se una el ATP.

4- Dominio regulatorio C-terminal que posee varios residuos tirosina que son fosforilados especialmente tras la unión del ligando.

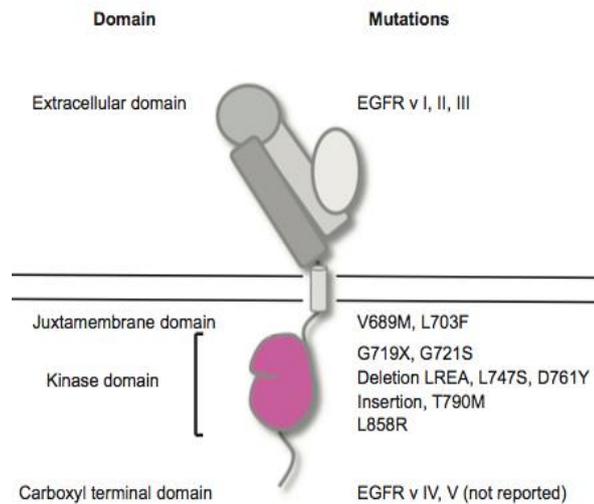


Figura 8. Estructura y mutaciones en *EGFR* (Zhang Z et al Oncotarget, 2010) (20)

- Los receptores *ERBB1/EGFR* son expresados en varios tejidos de origen neuronal, mesenquimal y epitelial. Bajo condiciones normales fisiológicas, la activación de los receptores *ERBB1* está controlada por la expresión temporal y espacial de los miembros de la familia *EGF* (21).

- Tiene 11 ligandos conocidos que se unen a la familia de receptores *ERBB*, siendo los que se unen a *ERBB1/EGFR*: *EGF*, *TGF α* ó amfiregulina(22).

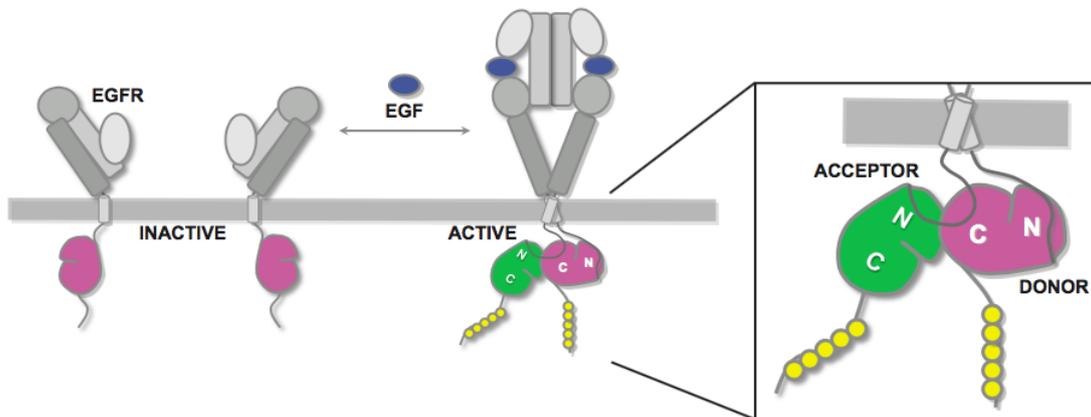


Figura 9. Figura (Zhang Z et al, 2010), que muestra la activación de *EGFR* por el ligando EGF en condiciones normales (20)

En la Figura 9, se representa el diagrama esquemático de la activación de *EGFR*. En ausencia de ligando, el *EGFR* reside en la superficie en forma inactiva o en una conformación autoinhibida. Cuando se une el ligando EGF, se produce la dimerización que ocurre a nivel intracitoplasmático resultando en la formación de un homodímero quinasa asimétrico, donde el lóbulo C terminal de la quinasa donante interacciona con el lóbulo N terminal de la aceptora para conferir una activación alostérica de la quinasa aceptora. El segmento yuxtamembrana de la quinasa aceptora se vuelve asociado al lóbulo C terminal de la quinasa donante para estabilizar el dímero asimétrico.

Garrett TP et al (23) y Ogiso H et al (24), son las primeras publicaciones que muestran la estructura de *EGFR* que precisaba la unión con un ligando para su activación. Aunque cada ligando simultáneamente contacta con los dos dímeros del ectodominio extracelular, la dimerización es completamente mediada por el receptor.

2.2. EFECTOS DE LA MUTACIÓN DE *EGFR* EN CÁNCER

Los conocidos “hallmarks” del cáncer actualizados por Hanahan en 2011, son las bases para el desarrollo del cáncer que afectan a distintas funciones alteradas. Analizando *EGFR*, su alteración produce:

- 1- **Activación de la angiogénesis** (25).
- 2- **Activación de vías anti-apoptóticas** (26) (10).
- 3- **Promoción de la proliferación celular** (27).
- 4- **Invasión y metástasis.** La sobreexpresión de *EGFR* y *cMET* están asociados con el aumento de la transición epitelio-mesénquima (EMT) en respuesta al incremento de la rigidez de la matriz (28). Existen datos sobre la mutación en el exón 21 L858R donde se objetiva aumento de la invasión y promueve la afectación pleural maligna a través de la activación de la vía CXCL12-CXCR4 (29). Además, la traslocación mitocondrial de *EGFR* regula la dinámica de la mitocondria y promueve las metástasis en el cáncer de pulmón (30).
- 5- **Cambios en el metabolismo celular.** Los inhibidores de *EGFR* pueden revertir el efecto Warburg (conversión de glucosa en lactato) y reactivar la fosforilación oxidativa(31).
- 6- **Escape de la respuesta inmune del cáncer.** La activación de *EGFR* mediante la delección del exón 19 o la mutación puntual en el exón 21 L858R en el cáncer de pulmón induce la expresión de PD-L1 a través de p-ERK1/2p-c-Jun, que puede inducir la apoptosis de las células T a través del eje PD-L1/PD-1 y dar lugar al escape del sistema inmune(32).

2.3. ESTUDIOS INICIALES QUE RELACIONAN LA MUTACIÓN EN *EGFR* CON LA RESPUESTA A ITK

En 2004 se publican los primeros artículos que describen como la presencia de mutaciones en el dominio tirosina quinasa de *EGFR* están relacionadas en cáncer de pulmón con respuesta a gefitinib y erlotinib. En la Figura 10 se representa la localización de las principales mutaciones en *EGFR*.

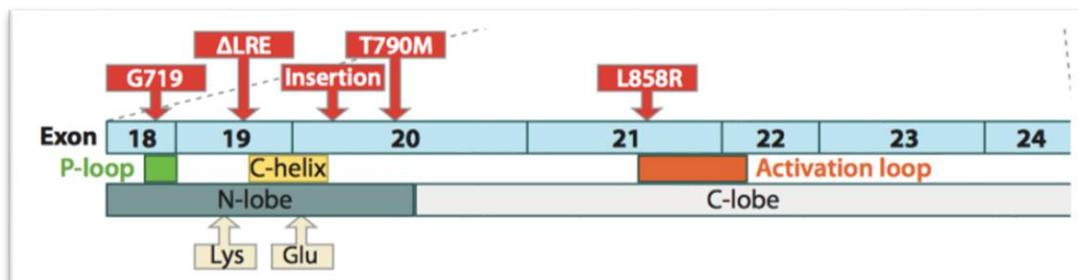


Figura 10. Principales mutaciones localizadas en los exones 18-21 de *EGFR* (33)

Pao et al (34) analizaron la mutación de *EGFR* en los exones 18-24 en tumores de 10 pacientes con respuestas a gefitinib y de 7 casos con respuestas a erlotinib. Los resultados demostraron que las mutaciones de *EGFR* estaban presentes en 7 de los 10 casos con gefitinib y en 5 de los

7 casos con erlotinib a diferencia de los casos resistentes que no presentaban dichas mutaciones. Dado que la mayoría de los casos con mutación eran adenocarcinomas de pacientes considerados nunca fumadores, se estudiaron 15 casos de nunca fumadores donde en 7 existían mutaciones en el dominio tirosina quinasa, en contraste con 4 de 81 casos de pacientes fumadores o exfumadores.

Paez JG et al (35) también publicaba en 2004 que existían mutaciones somáticas en *EGFR* en 15 de 58 casos no seleccionados en Japón mientras que en 1 de los 61 casos de EEUU. El tratamiento con gefitinib causaba regresión tumoral en los casos con mutación en *EGFR* siendo insensible en los casos sin presencia de mutación.

Lynch T J et al (36), estudiaron de forma retrospectiva los casos que respondieron a gefitinib frente a los que no respondieron. Se identificaron mutaciones somáticas en *EGFR* en 8 de los 9 pacientes que respondieron a gefitinib, comparado con ninguno de los 7 pacientes que no respondieron ($p < 0,001$). Las mutaciones eran repetitivas y se localizaban alrededor del bolsillo de unión del ATP del dominio tirosina quinasa. Todas las mutaciones eran somáticas y heterocigotas (lo cual sugiere un efecto oncogénico dominante que es evidente a pesar de la presencia del otro alelo nativo (*wild type*) demostrando una ganancia de función adictiva específica. Estudios in vitro en cultivos celulares demostraban que la mutación aumentaba la actividad tirosina quinasa en respuesta al ligando EGF y en presencia de la mutación se incrementaba la sensibilidad de la inhibición por gefitinib y no se afectaba su expresión proteica y por tanto no interfería en la estabilidad de la proteína.

Las mutaciones activadoras en el dominio tirosina quinasa de *EGFR* se encuentran en un 10-15% en adenocarcinomas en Europa y EEUU mientras que en Asia los casos con mutación llegan a un 40%. Las mutaciones más comunes incluyen las deleciones en el exón 19 y la mutación puntual en el exón 21 L858R, que ocupan el 90% de las mutaciones en la clínica. Estas dos mutaciones denominadas sensibilizantes se asocian a la sensibilidad a los ITK, siendo el resto (10%) de mutaciones asociadas con sensibilidad variable, con algunas con cierta sensibilidad como G719X (exón 18), L861Q, S768I, fusiones y duplicaciones del dominio quinasa de *EGFR*.

La toxicidad de las terapias dirigidas frente a ERBB está relacionada con su papel fisiológico. La falta de *EGFR* en ratones que mueren en la primera semana postnatal de problemas respiratorios, también muestran fenotipos gastrointestinales, adelgazamiento de la piel y defectos en el folículo piloso que se resultan en fragilidad capilar. Estas observaciones ayudan a explicar los efectos secundarios más comunes asociados con la inhibición en la clínica: *rash* y reacciones acneiformes (incluyendo foliculitis) y diarrea. Aunque infrecuente en sólo un 1% se puede producir enfermedad pulmonar intersticial asociada a los ITK como gefitinib, siendo el mayor riesgo en pacientes con comorbilidades pulmonares como fibrosis pulmonar idiopática. Esto es consistente con la demostración en un modelo murino de que gefitinib aumenta la toxicidad pulmonar en forma de fibrosis inducida por bleomicina, apoyando el hecho del papel de *EGFR* en la proliferación del epitelio regenerativo asociado a fibrosis.

2.4. TIPOS DE MUTACIONES

Inicialmente en los primeros estudios se simplificó la complejidad del genotipo tumoral al dicotomizar entre mutado en *EGFR* o paciente sin mutación. Las mutaciones más frecuentes localizadas en el exón 19 (deleción746-750) y en el exón 21 (L858R) estaban asociadas con sensibilidad a los inhibidores tirosina quinasa de *EGFR* de 1ª generación (37) a diferencia de la forma nativa.

Ambas exhiben mayor K_m por el ATP y menor por K_i por erlotinib comparado con el no mutado. Tras análisis cinéticos, está comprobado que la Del(746-752) en el exón 19 es más sensible a erlotinib que la mutación L858R (37).

Pero existe un porcentaje menor de mutaciones menos comunes (en torno a un 10% de los casos) donde las tasas de respuestas no son similares a las mutaciones más frecuentes de sensibilidad y precisarían de distintos tratamientos (38). En la Figura 11 se especifica la estructura y localización de las diferentes mutaciones en *EGFR*. Por ejemplo, en las mutaciones en el exón 18 son especialmente efectivos los inhibidores de 2ª generación como afatinib o neratinib (39) indicando el significado de la selección del inhibidor tirosina quinasa en función de la mutación en *EGFR*. En la Figura 12 se especifica la frecuencia y el tipo de las distintas mutaciones.

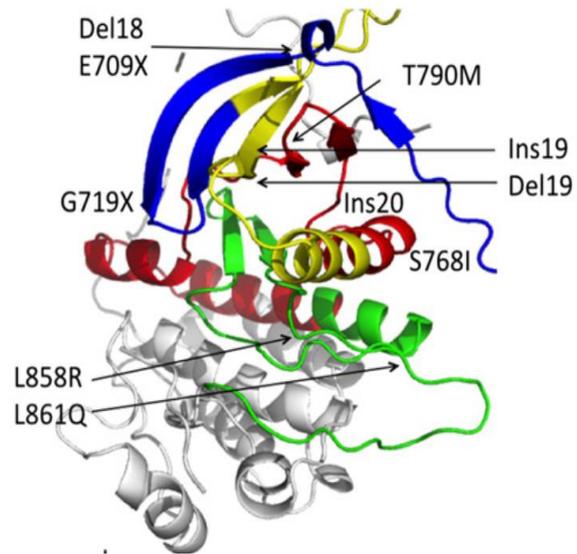


Figura 11. Estructura de *EGFR* y sus mutaciones(40).

Algunos estudios relacionan estas mutaciones menos comunes con el hábito tabáquico(41). En otros estudios la edad avanzada y un peor PS se relacionaba con estas mutaciones, pero sí se evidenciaba una mayor supervivencia libre de progresión tras el tratamiento con los inhibidores tirosina quinasa (PFS 10,5 meses vs 5,5 meses $p=0,0320$)(8). Dentro de estas mutaciones menos comunes se incluyen: inserciones del exón 20, mutaciones puntuales en el exón 20 como S768I, sustituciones en el exón 18 (G719X, E790K/E790A), inserciones en el exón 19, mutaciones en el exón 21 como L861Q o mutaciones complejas como la suma de dos mutaciones infrecuentes (S768I+G719X)(42).

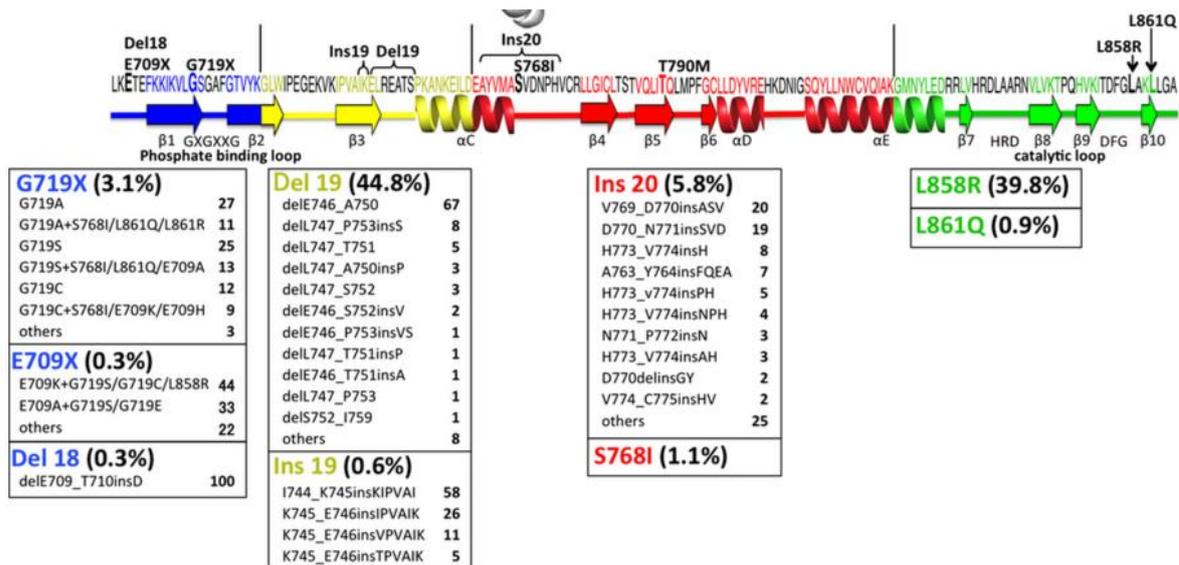


Figura 12. Tipos de mutaciones y su frecuencia respectiva. Mapeo de los codones con mutaciones en la secuencia del dominio de la proteína quinasa *EGFR*. El exón 18 es coloreado en azul, exón 19 en amarillo, exón 20 en rojo y exón 21 en verde (43).

2.4.1. Deleción exón 19

Es el tipo de mutación más frecuente, en un 45% de los casos. Entre las mutaciones en *EGFR*, las deleciones del exón 19 son más complejas porque existen diferentes subtipos. La mayoría de los casos se encuadran en los aminoácidos de codones L747 a E750 (designado con el fragmento LRE) (44), siendo la más frecuente observada Del746_A750. Sin embargo, existen diferencias en la sensibilidad a los ITK en función de si afecta al fragmento LRE o deleciones no LRE con menor porcentaje de respuestas (45). El sitio del inicio de la deleción puede ser determinante (Del E746 vs Del L747)(46). Las deleciones en la región no LRE en el exón 19 están asociadas a un peor pronóstico, que son aquellas fuera de las regiones 746 y 747(45). De acuerdo con el catalogo de mutaciones somáticas en cáncer (COSMIC) para *EGFR* la frecuencia se distribuye de la siguiente forma: DelE746-A750 en un 68,9%, DelL747-P753insS 6%, delL474-751 4,1% y la delL747-A750insP 3,9%.

2.4.2. Mutación L858R en exón 21

La sustitución de arginina por leucina en el aminoácido 858 es la segunda en frecuencia tras la deleción del exón 19, encontrándose en un 30-40%. Es más probable encontrar la mutación L858R en combinación con otras mutaciones atípicas más raras como L861Q, G719X y la inserción exón 20 que afecta a la sensibilidad del tratamiento(47). La Figura 13 indica las diferencias entre la deleción en el exón 19 y la mutación puntual L858R.

En términos de tasas de respuestas así como de supervivencia libre de progresión y global presenta peores datos que la deleción del exón 19 tanto con ITK de 1^aG(48) como al utilizar ITK3^aG como osimertinib en el estudio FLAURA, donde la SLP fue de 21,4 meses con osimertinib vs 11 meses con gefitinib/erlotinib en la deleción del exón 19 mientras que la diferencia es menor y en global menor supervivencia en la L858R (14,5 meses vs 9,5 meses) (49).

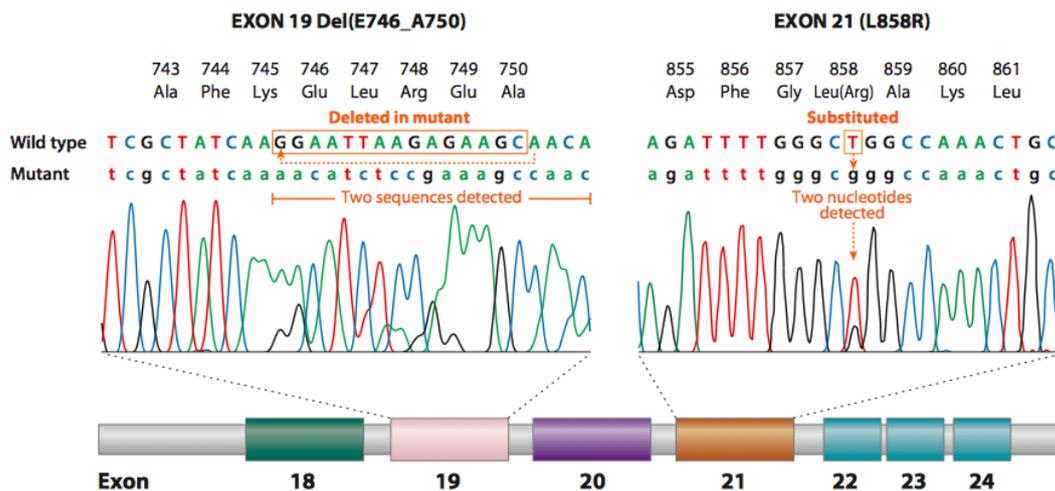


Figura 13. Diferencias entre la deleción en el exón 19 y la mutación puntual sustitución en el exón 21 (33)

2.4.3. Otras mutaciones (10%)

2.4.3.1. Mutación G719X en el exón 18

Las mutaciones en el exón 18 ocurren en un 3-4% de los casos con mutación en *EGFR* incluyendo mutaciones puntuales que en más del 80% de los casos ocurren en el codón 719 (G719X es la más común de las variantes, dentro de esta se encuentran: G719A, G719S y

G719C) o 709 (E709X) y más raramente deleciones-inserciones). A diferencia de otras mutaciones está más asociada al sexo masculino, a la historia de tabaquismo(50) y con similar sensibilidad a la quimioterapia que la observada en *EGFR* nativo o con otras mutaciones en *EGFR*. Los pacientes con mutaciones en el exón 18 se benefician del tratamiento con ITK en primera línea con medianas de SLP de 14,6 meses vs 5,8 meses en la rama de la quimioterapia, aunque un alto nivel de heterogeneidad puede ser observado, siendo las sustituciones proximales del exón 18 las que mayor sensibilidad tienen al tratamiento(51). Estudios preclínicos han demostrado una mayor sensibilidad a los ITK de segunda generación que con los de primera o tercera generación(39). G719X es la mutación más frecuente en el exón 18 por incidencia y la segunda más frecuentemente observada como mutación infrecuente tras las inserciones del exón 20. Se puede observar como una mutación puntual aunque frecuentemente ocurre como una mutación compleja (al mismo tiempo que otras mutaciones)(52). Estudios preclínicos han mostrado que estas mutaciones son oncogénicas y sensibles a los ITK, aunque presentan diferentes perfiles de sensibilidad a estos agentes(53). Por ejemplo, G719S es menos sensible a gefitinib que a erlotinib y G719A es más sensible a los de 2ª generación que a los de 3ª G(54). Estos datos están en línea con los pocos artículos que muestran una menor tasa de respuestas 14-53% en pacientes con G719X tratados con ITK 1ª G(55) pero alta tasa de respuestas 75-78% con afatinib(56) y neratinib(57) comparable con aquellos vistos en pacientes con mutaciones comunes. Datos del estudio NEJ002 con 225 pacientes con mutaciones en *EGFR* (deleción exón 19, L858R, G719X, L861Q) que recibieron gefitinib versus quimioterapia con carboplatino paclitaxel (58) aportan información pronóstica en función del tipo de mutación. Aunque los pacientes con mutaciones G719X fueron sólo 7 (incluían G719S y G719C) y sólo 3 casos con L861Q, se evidencia como la supervivencia global fue significativamente menor en los pacientes con dichas mutaciones comparado con las mutaciones comunes (12 meses vs 28,4 meses; $p=0,002$), sin embargo, no existieron diferencias en supervivencia cuando utilizamos quimioterapia con carboplatino-paclitaxel (22,8 meses vs 28 meses; $p=0,358$). Existe evidencia que sugiere unos mejores resultados de los pacientes que tienen mutaciones complejas en el exón 18 comparada con las que son únicas en el exón 18.

La mutación E709X pueden ocurrir única o en un tercio de los casos dentro de mutaciones complejas y acontecen menos del 0,5% de los casos mutados(59). Sin embargo, es probable que la incidencia real esté infraestimada dado que los kits comerciales más usados como el *Therascreen @ Cobas @EGFR mutation Test* no detecta las mutaciones E709X o las deleciones-inserciones del exón 18 (60). En modelos preclínicos estas mutaciones han sido asociadas con menos sensibilidad a los ITK comparado con G719X. La mutación E709K tendría un mayor IC90s con erlotinib, gefitinib y osimertinib respecto a las deleciones del exón 19, pero sin diferencias con afatinib o neratinib(39). La actividad de afatinib en este subgrupo de pacientes está confirmada con los datos del consorcio de uso compasivo de afatinib que publicó que los pacientes pretratados con ITK con mutaciones complejas E709X tenían una PFS mayor de 12 meses, con ORR 50% y una tasa de control de la enfermedad del 100%(61). Otras mutaciones más raras en el exón 18 en los pacientes que respondían fueron: V689M, S720P/F, P699S, N700D, G721A, V740A y L718P(62).

Las deleciones del exón 18, delE790-T710insD es la más frecuente y ocurre en el 0,16% aunque su frecuencia varía dependiendo del método usado. Estudios preclínicos sugieren que son las menos sensibles de las mutaciones del exón 18 a los diferentes ITK, aunque la concentración inhibitoria del 90% (IC90s) de erlotinib, afatinib y dacomitinib eran menores que las concentraciones recomendadas. Existen pocos datos clínicos, hay algunos artículos con datos de respuesta a erlotinib(63) y otros sin respuesta en una serie de 5 casos tratados con gefitinib(59), en cambio cierta mayor respuesta con los ITK de 2ª G. En muchos casos las mutaciones coexisten con otras mutaciones comunes o no comunes, incluyendo la mutación de resistencia T790M por lo que añade complejidad para conocer el pronóstico real.

2.4.3.2. Inserción exón 20

La frecuencia de dicha mutación se encuentra entre el 2-5,8% del total de mutaciones, siendo la tercera en frecuencia de todas las mutaciones(64). Representan una combinación de inserciones y duplicaciones de 3 a 21 pares de bases de nucleótidos entre los residuos 762 a 775, predominantemente entre los codones 767 y 774 (especialmente localizados tras la hélice-C del dominio de *EGFR*). Representa una familia muy heterogénea de mutaciones, con cerca de 64 tipos de inserciones descritas. Ocurren en pacientes con características anatómo-patológicas que se parecen a las mutaciones comunes de *EGFR*. Tradicionalmente se reconocía como una mutación de resistencia, sin embargo, dado su alta heterogeneidad a nivel molecular sugiere que esas mutaciones pueden, al menos en parte, responder a los ITK especialmente aquellos entre los codones 762-768(65) o aquellos que contienen una glicina en la posición 770. Diferencias estructurales pueden ser las responsables de la variabilidad en la sensibilidad de las inserciones en este exón. La mayoría son resistentes como la frecuentemente determinada inserción en **D770_N771 insNPG** (cuya frecuencia dentro de las inserciones es del 22%) que altera el bolsillo de unión del ATP, adoptando una conformación activa. En cambio, la inserción localizada en **A763-Y764insFQEA**(66) (en el 6% de todas las inserciones, siendo menos del 1% de las mutaciones de *EGFR*), presenta una estructura y una cinética enzimática que se parece al exón 21 L858R(67), aunque el beneficio de los ITK debe ser menor que el observado en las mutaciones comunes (tiene tasas de respuesta del 73% con tiempo a la progresión de 5 meses)(68). La Figura 14 representa los diferentes subtipos de inserciones en el exón 20 y con su diferente frecuencia.

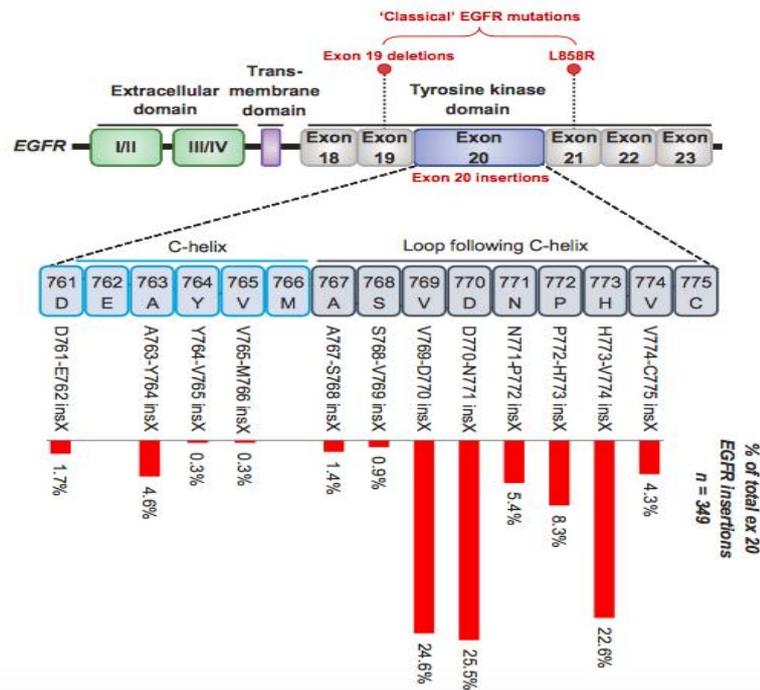


Figura 14. Subtipos de inserciones en el exón 20 con el correspondiente porcentaje según un estudio de 349 casos. (69)

Las tasas de respuesta en los casos de inserción del exón 20 van del 0 al 11% y una mediana de SLP de 2-3 meses cuando son tratados con ITK de 1ª (70) y 2ª G y tienen similar supervivencia global que los pacientes con *EGFR* nativo (71) pero peor que los pacientes con mutaciones comunes en *EGFR*. Estos pacientes pueden presentar respuestas altas del 58-63% y mayor SLP (6 meses) con quimioterapia basada en doblete de platino.

Dada la falta de tratamientos aprobados en la inserción del exón 20, se ha llegado al desarrollo de estudios preclínicos para evaluar combinaciones de fármacos. La combinación afatinib-cetuximab mostró una inhibición del modelo xenograft PDXs (Patient-derived xenografts) con dicha mutación(72). También a nivel clínico en 4 pacientes tratados con dicha combinación, mostrando 3 de los 4 pacientes una respuesta parcial con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,4 meses (95% IC 0-14,2 meses)(73) pero la toxicidad ha llevado a ser un obstáculo en el desarrollo de la combinación. Una excepción fue el modelo PDX 763_Y764InsFQEA que respondió igualmente a la combinación que a osimertinib en monoterapia. Estudios in vitro determinaban que **osimertinib** podría ser eficaz en la inserción del exón 20(74). Existen diferentes publicaciones preclínicas y casos clínicos con respuestas a osimertinib como son las publicadas por Janne et al 2015(75), Piotrowska et al 2018(76), Murano C et al 2019(77). Recientemente Veggel et al(78), publica un artículo donde revisa 13 pacientes tratados con osimertinib, con sólo una respuesta parcial, 17 enfermedad estable y 3 progresiones como mejor respuesta (ORR 5%) y donde la mediana de SLP fue de 3,6 meses (95% CI, 2,6-4,5 meses).

Existen recientemente publicaciones de nuevos ITK como poziotinib (inhibidor selectivo de *EGFR* y *HER2* en el exón 20) y TAK-788 (inhibidor de las inserciones exón 20 in vitro de *HER2*) con buena actividad en esta mutación además de un anticuerpo bifuncional *MET/EGFR* llamado JNJ-372, que también tiene actividad. Poziotinib ha mostrado actividad in vitro con un IC50 de 1 nM, aproximadamente 100 veces mayor que osimertinib y 40 veces que afatinib. Además, es más pequeño y con mayor flexibilidad para revertir el impedimento estérico en el bolsillo de unión de ATP donde se une fuertemente(79). En un estudio fase II de 50 pacientes pretratados mostraron tasas de respuestas del 43% y una mediana de SLP de 5,5 meses(80).

2.4.3.3. Sustitución S768I en el exón 20

Es una de las mutaciones no comunes más frecuentemente caracterizadas que acontece en el 1-2% de los casos, con variable respuesta a los ITK(81), pero parece en conjunto menos sensible que las mutaciones comunes a los ITK de 1ª G(82). Puede ocurrir sola o como parte de una mutación compleja con otras mutaciones en *EGFR*; siendo una de las más frecuentes mutaciones complejas o compuestas es G719X+S768I (sobre el 1% de las mutaciones) (83) que han mostrado sensibilidad a los ITK de 1ª G pero en menos extensión que las mutaciones comunes (tasas de respuestas del 50% y mediana de PFS 8-10 meses). Similar que lo comunicado con G719X del exón 18, en este caso la sustitución S768I tiene mejores resultados con los ITK de 2ªG, con tasas de respuesta del 100% y una mediana de SLP de 14,7 meses en el análisis combinado del LUX-Lung 2, 3 y 6 con afatinib. Las respuestas a los ITK de 1ª G son menores que en las comunes (84) aunque si se encuentran dentro de una mutación compleja/compuesta tienen mayores probabilidades de respuesta como ocurre con la doble mutación G719X/S768I con mayor sensibilidad a afatinib. Los pacientes que presentan sólo esta mutación parecen ser más sensibles a los ITK que la forma nativa pero cuando va combinado con la mutación G719X incrementa su sensibilidad pero no la sensibilidad de L858R(85).

2.4.3.4. Mutación L861Q en el exón 21

La segunda mutación más frecuente en el exón 21 tras la L858R es la mutación puntual L861Q en el exón 21 representa en torno a un 1-2%(83) pero tiene actividad oncogénica similar a L858R. Por datos preclínicos, la sensibilidad a los ITK de 1ªG es menor que la L858R con erlotinib (IC50 92-103nM) o gefitinib (IC50 170nM) comparado con la L858R (IC50 4,5-6 nM), pero muestra similar sensibilidad a afatinib y osimertinib (IC50 0,5 y 9 nM, respectivamente) que L858R (IC50 0,2 y 2,5 nM respectivamente)(86).

Una posible explicación de la menor sensibilidad de los inhibidores reversibles, es la alta afinidad en la unión de esta mutación al ATP(87) con más respuestas con los ITK irreversibles como afatinib.

2.4.3.5. Mutación T790M Del exón 20

En caso de objetivarse al diagnóstico, se puede plantear realizar el estudio a nivel germinal dado el conocimiento de familias con mutación T790M. Se produce una sustitución de una treonina por metionina en el exón 20 que incrementa la afinidad del *EGFR* mutado por el ATP inhibiendo competitivamente la posibilidad de unión de los ITK reversibles(75).

2.4.4. Mutaciones dobles o múltiples (mutaciones complejas/compuestas)

La coexistencia de múltiples mutaciones en *EGFR* es un evento raro caracterizado por la presencia de dos o más mutaciones en *EGFR*. Sin embargo, la verdadera incidencia de este evento no se conoce, con estimadas frecuencias entre el 4-14% de todas las mutaciones. Estas mutaciones compuestas están asociadas con mejores resultados entre aquellos que presentan mutaciones raras, aunque existe gran heterogeneidad dado que se incluyen:

- Comutaciones clásicas
- Coexistencia de raras y clásicas
- Múltiples mutaciones raras

Por tanto, puede existir diversidad de respuestas, en función de la presencia de las distintas mutaciones. En los casos con doble mutación clásica se obtienen los mejores resultados como la del19/L858R(52). La eficacia se ve influenciada por la presencia de mutaciones de resistencia que confieren menor tasa de respuesta mientras que si se encuentran mutaciones comunes con mutaciones raras sensibles tienen eficacia similar que las mutaciones comunes por sí solas(88) con menor respuesta a los ITK de 1ª generación(89) y mejor evolución con los 2ª generación como afatinib(90).

De 5898 casos con mutación en *EGFR*, en 187 casos (3,2% de ellos) eran mutaciones complejas y en 51 de ellos fueron tratados con ITK en primera línea(91). La tasa de respuesta de los diferentes grupos: del19+L858R (15 casos), Del 19 o L858R 21 + mutaciones atípicas (16), dobles mutaciones atípicas (8), mutaciones complejas con una primaria resistente (12) fueron respectivamente 75%, 60%, 71% y 8,3%. La mediana de SLP fue de 18,2 meses (95% CI 10,6-25,9 meses), 9,7 meses (95% CI 3,3-15,8 meses), 9,6 meses (95% CI 3,3-19 meses) y 1,4 meses (95%, 0,4-2,3 meses) respectivamente.

2.5. EVIDENCIA DE DIFERENCIAS EN LAS LOCALIZACIONES METASTÁSICAS EN RELACIÓN A LA PRESENCIA DE MUTACIÓN EN *EGFR*

Las metástasis cerebrales son una localización frecuente en el CPNCP y en especial en el subgrupo de pacientes con mutaciones drivers como *EGFR* o en la traslocación de *ALK*. En un estudio con 86 pacientes con mutación en *EGFR* y 23 *ALK* traslocados, presentaban afectación cerebral en un 24% en ambos tipos de alteraciones con una estimación de una supervivencia >45% a los 3 años con el uso de la terapia dirigida(92).

La presencia de derrame pleural se observa en un 50% de los casos con cáncer de pulmón avanzado y más frecuentemente en la histología adenocarcinoma. En un estudio de población asiática recientemente publicado se realizó un estudio de NGS (*Next-Generation Sequencing*) en 108 casos con derrame pleural, se demostró que un 86% (93 pacientes) presentaban

mutaciones en *EGFR* y 62 pacientes estaban localizadas en los exones 18-21(93). *EGFR* L858R y la delección del exón 19 se encontraron en el 31% y 25%, respectivamente. En un paciente se determinó una amplificación en *EGFR* y 6 pacientes tenían mutación T790M.

En otro estudio(29), se encontraba que la expresión de la mutación L858R resultaba en una regulación positiva de CXCR4 asociada a un incremento de la invasividad de las células del cáncer y la formación de derrame pleural, por tanto bloqueando la vía CXCL12-CXCR4 podría ser una estrategia efectiva para tratar los casos de cáncer de pulmón con esta mutación específica.

II. ANTECEDENTES

1. FARMACOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA (ITK)

1.1. DESARROLLO Y TIPOS DE INHIBIDORES TIROSINA QUINASA (ITK)

El mecanismo de acción de los inhibidores de tirosina quinasa de 1ª generación de *EGFR* es a través de la inhibición competitiva del ATP en la hendidura del dominio quinasa y existe respuesta en caso de la presencia de ciertas mutaciones en el gen *EGFR*. No todas las mutaciones responden igual, incluso existen mutaciones que son resistentes a estos tratamientos.

El desarrollo de los inhibidores de primera generación se realizó inicialmente para inhibir específicamente la fracción no mutada de *EGFR* a través de la búsqueda de la Dosis Máxima Tolerada (DMT) principalmente para la determinación de la dosis de erlotinib. La presencia de una mutación aumenta la sensibilidad al tratamiento con el ITK. Como consecuencia de ello es posible que sobredosifiquemos con la dosis actual de erlotinib(94), dado que hay datos que dosis menores son equivalentes al beneficio de gefitinib 250mg.

1.1.1. Inhibidores TK de primera generación: gefitinib y erlotinib.

Son **inhibidores reversibles** de *EGFR* que compiten por la unión al ATP, originalmente desarrollados para inhibir la forma nativa de *EGFR*, siendo potentes frente a las mutaciones comunes (delección del exón 19 y la mutación L858R) con una ventana terapéutica favorable.

Carey et al(37) publica en 2006 un análisis de la inhibición de erlotinib cuando existen estas dos mutaciones L858R y Del19(746-750), demostrando que la inhibición de erlotinib es mayor en la delección del exón 19 respecto a la L858R y a su vez mayor en las mutaciones que cuando *EGFR* no está mutado. Ambas mutaciones exhiben un aumento de la afinidad por el ATP respecto al nativo y la potencia de inhibición de erlotinib es mayor en los casos con mutación respecto al no mutado o nativo.

1.1.2. Inhibidores TK de segunda generación: Afatinib y Dacomitinib.

Las dos características diferenciales son la inhibición irreversible de *EGFR*, así como la inhibición completa de la familia tirosina quinasa *ErbB* (tanto *EGFR*, *ERBB2*, *ERBB3*, *ERBB4*).

Afatinib(95) es un inhibidor de **unión covalente e irreversible** de la familia *ErbB* que potencialmente inhibe la señal de todos los homodímeros y heterodímeros formados por los receptores de *EGFR*, *HER2*, *HER3* y *HER4*. Esa inhibición reduce tanto la auto y trans fosforilación de los dímeros de *ErbB* y es una inhibición de los importantes pasos de la señal de transducción de todos los miembros de la familia de receptores *ErbB*, por tanto, afatinib efectivamente inhibe la señal de los heterodímeros de *ErbB* incluyendo *HER2/ErbB3*.

A nivel preclínico existían datos de mayor potencia y una más duradera inhibición respecto a los inhibidores TK de primera generación, pero en los ensayos clínicos randomizados que han comparado los ITK de 1ª G vs 2ªG no han evidenciado diferencias estadísticas en SG con una mayor toxicidad en la rama de afatinib (más diarrea y rash)(96). En el caso de las **mutaciones no comunes**, hay datos con Afatinib (97) en 698 analizados, dentro de los casos *naïve* de tratamiento (n=315), afatinib demostró actividad frente a las mutaciones no comunes G719X, L861Q and S768I con mediana de TLP 10,8 meses, en la mutaciones compuestas 14,7 meses, otras mutaciones no comunes 4,5 meses y en inserción exón 20 4,2 meses.

Dacomitinib (98), también es un inhibidor irreversible de *EGFR*, *HER2* y *HER4* que bloquea la señal a través de evitar la formación de homodímeros o heterodímeros. En estudios preclínicos se objetivan respuestas en las diferentes mutaciones de *EGFR* incluso con T790M. Dacomitinib (99) fue el primero en demostrar aumento de SG frente a los ITK de 1ª G a costa de un aumento de toxicidad en forma de estomatitis, diarrea y rash.

1.1.3. Inhibidores TK de tercera generación: Osimertinib

Osimertinib es un compuesto que se une de forma irreversible y selectiva a la región tirosina quinasa con una mutación sensible y a las formas mutantes resistentes T790M mientras que apenas tiene acción en la forma nativa de *EGFR*. Se une mediante el residuo cisteína 797 en el sitio de unión del ATP mediante formación de una unión covalente. Osimertinib es 200 veces más potente frente L858R/T790M que, frente a la forma nativa, consiguiendo una similar potencia que los ITK de 1ª G frente a las mutaciones sensibles y asocia una inhibición de la fosforilación de *EGFR* en la mutación T790M. En un 60% de los pacientes el mecanismo de progresión tras recibir un ITK de 1ª o 2ª generación es mediante la mutación adicional T790M en el exón 20. Aunque a nivel preclínico(100), los inhibidores irreversibles dacomitinib y afatinib(98) parecían efectivos frente a la mutación T790M, realmente están asociados con sólo respuestas del 10% y SLP de menos de 4 meses.

Fase I AURA 1(75) Se testó la seguridad y eficacia de Osimertinib en 253 casos con tumores en progresión tras ITK, donde en un 80% había recibido previamente quimioterapia. 31 pacientes se incluyeron inicialmente en una cohorte de escalada de dosis, sin precisar la determinación de la mutación de resistencia T790M, sin presentar toxicidad limitante de dosis (DLT). En las distintas 5 cohortes de expansión, la tasa de respuesta fue de un 51% que tras analizar los casos con mutación T790M que fueron un total de 127 casos confirmados se objetivó una ORR 61% (siendo del 21% en los casos sin T790M). La mediana de SLP fue de 8,2 meses para todos los pacientes, 9,6 meses en los positivos siendo de 2,8 meses en el caso de ser negativa. La dosis de 80 mg al día fue la seleccionada para continuar el estudio del fármaco.

Fase II AURA 2(101), en 198 casos evaluables la tasa de respuestas fue del 62% y del control de la enfermedad del 90% con una duración mediana de la respuesta de 15,2 meses (95% CI 11.3-no calculable) y una mediana de SLP de 12,3 meses (95% CI, 9.5 to 13.8). Los mecanismos de resistencia durante la administración de Osimertinib pueden ser diferentes(102), en un artículo donde se analizaban 15 pacientes que progresaban durante el tratamiento con Osimertinib siendo positiva la mutación T790M (estudio en cfDNA mediante ddPCR), 6 casos adquirieron la mutación C797S, 5 casos mantuvieron la mutación T790M pero no adquirieron la mutación C797S y el resto perdieron la mutación de resistencia T790M.

1.1.4. Nuevos fármacos

Hay distintos fármacos en desarrollo sobre todo para la inhibición de mutaciones de resistencia como son la inserción del exón 20, como son poziotinib y TAK-788, ambos inhibidores de *EGFR* y de *HER2*(103).

1.2. DIFERENCIAS ENTRE LOS DISTINTOS INHIBIDORES TIROSINA QUINASA

La aprobación inicial de los fármacos ITK de 1ª G fue sin un biomarcador, en segunda línea a la progresión de QT estándar. Erlotinib fue aprobado por la FDA en 2005(104) con estudios que lo comparaban vs placebo en población no seleccionada(105).

El mecanismo de acción de los inhibidores de primera generación es mediante una unión reversible mientras que el bloqueo de los inhibidores de 2ª generación es una unión irreversible que bloquea la señalización producida por la formación de homodímeros o heterodímeros de la familia de receptores de ErbB. Dado que en un 60% de los casos se desarrolla resistencia por medio de una mutación puntual en el exón 20 p. Thr790Met durante la progresión tumoral, se han desarrollado los fármacos de 3ª G que de manera irreversible se unen para inhibir dicha mutación. Hasta la fecha del 31 de diciembre 2019, la FDA tiene aprobados 5 fármacos inhibidores de TKI: gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib y Osimertinib. Icotinib fue aprobado de forma independiente en China en junio 2011. La primera aprobación fue dada a gefitinib en segunda línea, sin todavía conocimiento en ese momento de la presencia de un biomarcador predictivo de respuesta en mayo de 2003, y la FDA aprobó erlotinib en noviembre 2004. Posteriormente, aparece en noviembre 2013 un fármaco inhibidor de 2ª G como Afatinib que puede ser utilizado en primera línea y en noviembre 2015 se aprueba Osimertinib para los pacientes con mutación T790M. La aprobación de Dacomitinib es en septiembre 2018 en FDA sin aprobación en EMA. En la Tabla 4 se representan las principales diferencias entre las tres generaciones de fármacos ITK.

Tabla 4. Principales diferencias entre las tres generaciones de fármacos ITK.

Gen.	Tipo de inhibidor	Fármaco	Características
1ª G	Inhibición reversible	Erlotinib, Gefitinib	Inactivo frente a T790M
2ª G	Inhibición irreversible	Afatinib, Dacomitinib, Icotinib	Inhibe la familia ErB
3ª G	Inhibidor irreversible	Osimertinib	Más específico: T790M

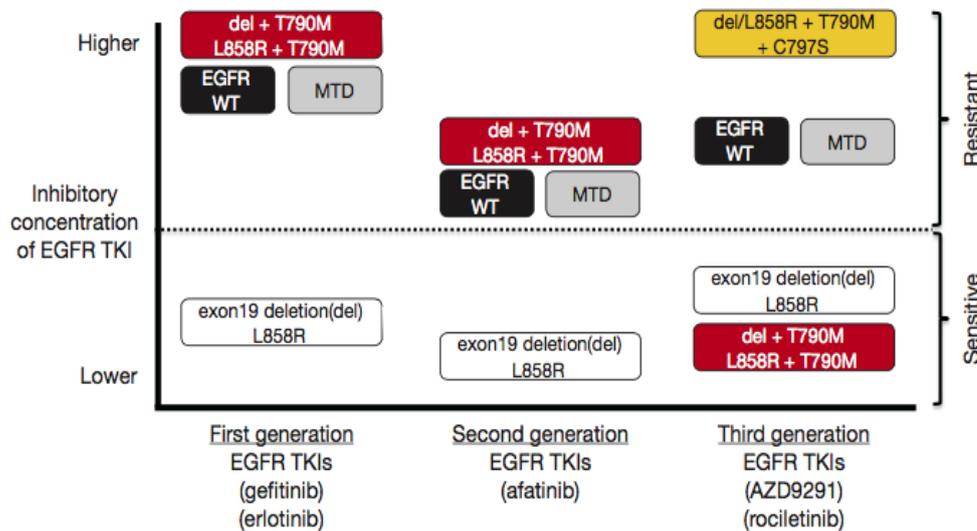


Figura 15. Gráfico con las concentraciones inhibitorias (CI) in vitro de los ITK de *EGFR* frente a las distintas mutaciones y frente a la kinasa nativa. El eje y representa las CI, siendo las más sensibles al TKI lo que se representa por debajo de la concentración inhibitoria del TKI y por encima los que son resistentes. Se representa los ITK de 1ª 2ª y 3ª generación con la dosis máxima tolerada (DMT) (106).

No todos los ITK son iguales, varían en la potencia, en el perfil de efectos secundarios y en el grado de penetración en el sistema nervioso central.

- A) **Farmacología y diferente potencia entre los inhibidores TK:** El desarrollo de los inhibidores de *EGFR* de 3ª generación fue guiado por la experiencia con los inhibidores de cKIT y Bcr-Abl, aunque los inhibidores de primera generación se desarrollaron previamente al conocimiento de las mutaciones en *EGFR* (gefitinib fue descubierto en 1994, diez años antes de la primera publicación de las mutaciones en *EGFR*).

Los compuestos de **1ª generación** eran moléculas basadas en anilinoquinazolina que son designados a competir con el ATP y prevenir la activación de *EGFR* a nivel intracelular. Inhiben de forma reversible los clones mutados, pero también en menor extensión los no mutados. Estos fármacos producían un índice terapéutico debido a que las mutaciones activadoras típicas en *EGFR* (deleción exón 19 y la mutación L858R) causaban una reducción de la afinidad por el ATP y en consecuencia haciendo a la quinasa más susceptible de la inhibición con los inhibidores competidores de ATP(107). En la Figura 15 se representa el grado de inhibición y los CI de los ITK en función del tipo de mutación. Diversos estudios sugieren que tanto Gefitinib como Erlotinib se unen a *EGFR* de similar forma, con el grupo anilino encajando en el bolsillo de unión del ATP.

Los inhibidores de **2ª generación** fueron desarrollados en búsqueda de una mayor potencia de inhibición. Ambos (Afatinib y Dacomitinib) comparten la característica de inhibición irreversible junto con pan HER inhibición. Estudios preclínicos confirman la mayor potencia con evidencia de menor IC50 que los inhibidores de 1ª Generación, sobre 1-2 nmol/l. Sin embargo, está correlacionado con la mayor inhibición de *EGFR* nativo lo que produce una mayor toxicidad típica a nivel cutánea y del tracto gastrointestinal.

Como ocurre con cKIT y Bcr-Abl, la mutación de resistencia principal se encuentra en una posición privilegiada, como es T790M, que acontece en más del 50% de los casos de resistencia adquirida. Dicha mutación restaura la afinidad de la kinasa por el ATP(108), haciendo a los inhibidores de primera generación inefectivos. Investigadores del Dana-Farber desarrollaron un inhibidor selectivo WZ4002 seleccionando específicamente una biblioteca de inhibidores seleccionando la mutación. Posteriormente AstraZeneca desarrolló osimertinib con capacidad de inhibición de la doble mutación L858R o del19 + T790M o la mutación única T790M en *EGFR*. Este fármaco difiere de los fármacos de 1ª y 2ª G en la base de su estructura molecular(109). La molécula de pirimidina es dirigida a unirse al residuo cisteína 797 en el exón 20, lo que puede inducir el bypass de los cambios que repelen el residuo T790. De hecho, la mayoría de los otros inhibidores tirosina quinasa de tercera generación que no están aprobados como son rociletinib y olmutinib son basados en la misma estructura. El beneficio adicional de osimertinib es su habilidad para penetrar en el sistema nervioso central además de la cobertura más amplia de mutaciones incluyendo la T790M. Desafortunadamente, la unión covalente con un residuo de cisteína, puede desarrollar resistencia con la adquisición de una mutación en C797S.

- B) **Perfil de efectos secundarios:** Existen diferencias en los efectos secundarios entre los diferentes fármacos inhibidores tirosina quinasa por lo que puede realizarse un cambio de fármaco en caso de toxicidad grave por otro de ellos. Los efectos graves relacionados con la inhibición de *EGFR* incluyen rash, diarrea y menos probable neumonitis(110). Los de 2ª generación es más probable que induzcan efectos secundarios respecto los de primera generación, debido a que tienen mayor afinidad por el dominio tirosina quinasa de *EGFR*, el mayor bloqueo lleva a una mayor inhibición (111).

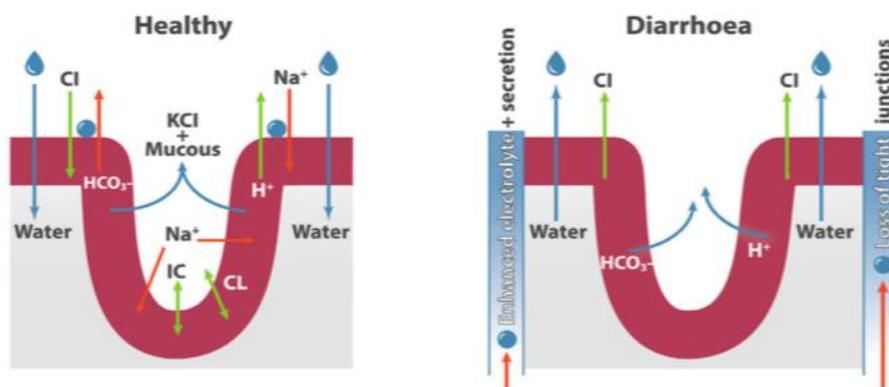


Figura 16. Mecanismo de producción de la diarrea por ITK (104)

Es **Afatinib** el que más frecuencia y de forma más severa ocasiona los cuadros de diarrea, parece que se relaciona con la regulación negativa de los iones de cloro ocasionando una diarrea secretora con pérdida de la absorción de agua(112). En la Figura 16 se representa el mecanismo de producción de la diarrea por ITK. **Gefitinib** es el de mayor probabilidad de toxicidad hepática que se manifiesta como una elevación de las pruebas de función hepática (transaminasas), lo que es reversible con la suspensión del fármaco(113). Este fármaco debería ser evitado en caso de pobre reserva hepática. Los inhibidores de primera y segunda generación pueden producir reacciones cutáneas serias, siendo más frecuentes con afatinib. Las toxicidades cutáneas pueden ser en forma de acné y *rash*, junto con paroniquia(114). La reducción de dosis es la mejor solución en la toxicidad de los inhibidores tirosina quinasa de segunda generación como afatinib, sin conocido perjuicio en la eficacia (115). La neumonitis es un efecto secundario raro, pero que puede producir alta mortalidad por lo tanto hay que tenerlo en cuenta. En el estudio LUX-Lung 8(116), la toxicidad de neumonitis grado 3 ocurrió en el 0,9% donde casi todos fallecieron y en el estudio FLAURA, un 2% de los casos de osimertinib presentaron este efecto secundario comparado con un 1% en el brazo control. Entre todos los fármacos, son los de 3ª generación como osimertinib, donde existe la menor incidencia de toxicidad grado 3. Con este fármaco se ha comunicado una mayor proporción de toxicidad cardiaca en forma de prolongación del intervalo QT (10% vs 5% en el resto de fármacos inhibidores tirosina quinasa)(49). La Figura 17 representa el porcentaje de efectos secundarios en función del tipo de ITK.

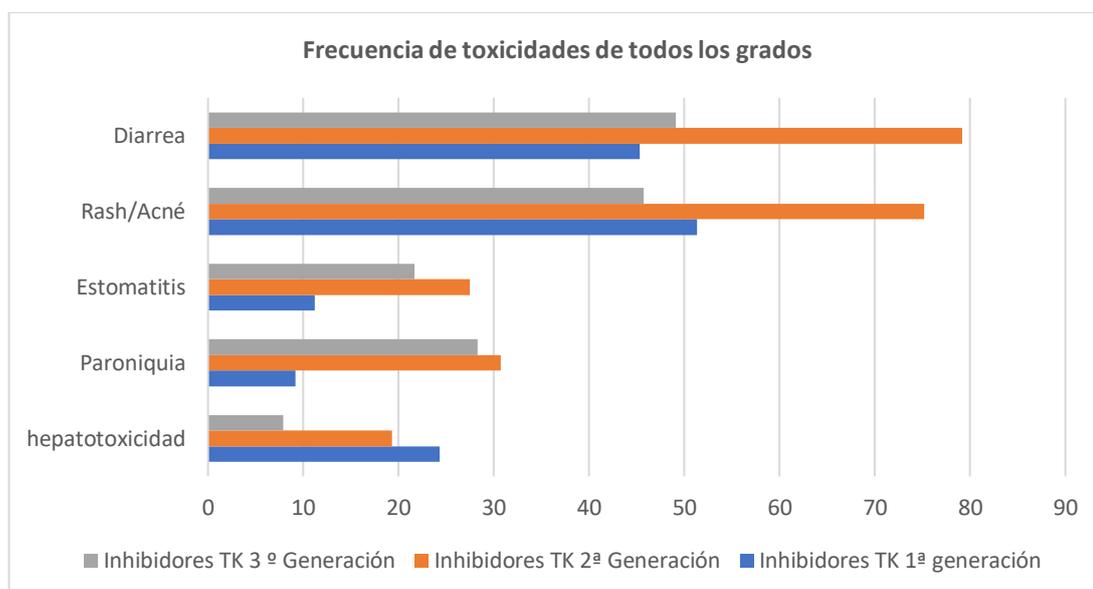


Figura 17. Porcentaje de efectos secundarios en función del tipo de ITK (109)

C) **Permeabilidad intracraneal:** Existen diferencias entre los distintos fármacos en su grado de penetración cerebral como se demuestra en la Tabla 5 entre gefitinib, afatinib y osimertinib(117). Datos de estudios preclínicos en ratones hablan de que osimertinib tiene mayor potencial de distribución intracraneal(118) mientras que con dacomitinib no tenemos datos a nivel intracraneal porque se excluyeron en el estudio los pacientes con metástasis cerebrales. En el estudio que compara osimertinib en primera línea frente al inhibidor TKI de 1ª G, hay un claro beneficio de supervivencia libre de progresión de osimertinib así como en tasa de respuestas a nivel cerebral como se demuestra en la Figura 18 y en la Figura 19 (119).

Tabla 5. Permeabilidad de la barrera hematoencefálica en función del tipo de ITK.

	GEFITINIB	AFATINIB	OSIMERTINIB
Dosis mg/kg	6,25	7,5	25
Plasma Cmax μmol/L	0,82	0,14	0,82
Cerebral Cmax μmol/L	0,17	Por debajo límite de cuantificación	2,78
Cerebro/plasma Cmax ratio	0,21	<0,36	3,41

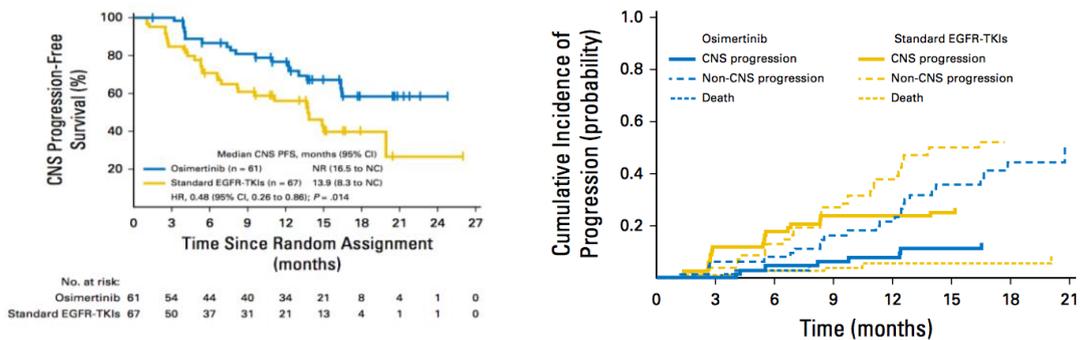


Figura 18. (A) Supervivencia libre de progresión a nivel del sistema nervioso central, con beneficio de osimertinib frente a otro ITK. (B) Incidencia acumulada de progresión tanto a nivel cerebral como a nivel extracerebral.

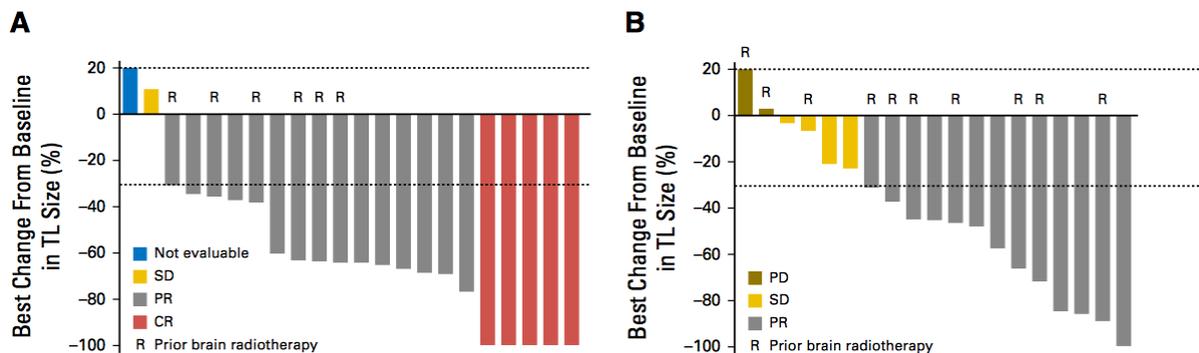


Figura 19. (A) Respuestas intracraneales con osimertinib mientras que en (B) se visualiza con los otros inhibidores de primera generación (erlotinib o gefitinib).

Recientemente se ha publicado un meta-análisis (120) que analiza 15 estudios con 324 pacientes que incluyen los estudios FLAURA y AURA3, donde la tasa de respuesta a nivel cerebral de osimertinib es del 64% (95% CI, 53%-76%; n = 195) y la tasa de control intracraneal de un 90% (95% CI, 85%-93%; n = 246).

Osimertinib fue desarrollado originalmente para superar la resistencia a los inhibidores de 1ª y 2ª generación en relación con la mutación T790M en el exón 20 y tiene una mejor penetración en el cerebro que otros inhibidores tirosina quinasa. En el 70-90% de los pacientes que tenían metástasis cerebrales en el estudio FLAURA se objetivaron respuestas. Existen datos de respuestas completas a nivel cerebral con Osimertinib sin T790M(121) o con la mutación de resistencia T790M(122). El estudio BLOOM(123) investigó la respuesta en afectación leptomeníngea, siendo la tasa de respuesta del 62% (95% CI, 45–78%) y la duración de la respuesta de 15,2 meses (95% CI, 7.5–17.5 meses).

2. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS INHIBIDORES DE TK

2.1. TIPOS DE RESISTENCIA

La falta de respuesta y beneficio clínico a la terapia con ITK puede ocurrir de **novo (lo que equivale a la resistencia innata) o de forma adquirida o secundaria**. Dentro de la forma **adquirida** los mecanismos que podrían estar implicados los podemos dividir en **farmacológicos o biológicos**(124).

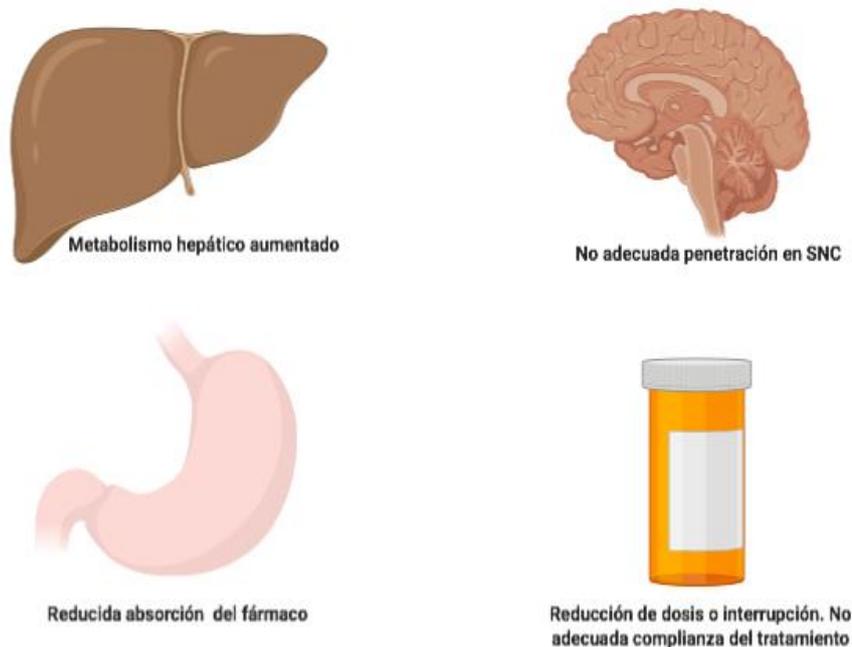


Figura 20. Figura que representa los tipos de resistencia farmacológica.

A) Farmacológica (ver Figura 20): Dentro de los farmacológicos se encontrarían la inadecuada penetración del fármaco a nivel del SNC, una absorción intestinal reducida o el incremento del metabolismo del fármaco a nivel hepático y como última opción que el paciente no realice adecuadamente el tratamiento por falta de compliance.

B) Biológica (ver Figura 21): debido a la presencia o desarrollo de mutaciones de resistencia en la misma región que el ITK es capaz de inhibir (T790M, C797S entre otras), por el aumento del número de copias del gen que es el target de nuestro ITK (amplificación *EGFR*), por la aparición en la misma célula de segundas mutaciones drivers o por la emergencia de clones distintos (otro driver). Los cambios fenotípicos (a histología de célula pequeña y la transformación epitelio-mesénquima) o la manipulación de la cascada de señales de proliferación pueden ser otras causas biológicas.



Figura 21. Representación de la resistencia biológica.

2.1.1. Resistencia primaria/innata

Afecta a aquellos que inicialmente son refractarios a los ITK:

- La principal causa es la presencia de mutaciones de resistencia, cuando no son mutaciones de sensibilidad a los ITK de 1ª G, como la inserción en el exón 20.
- Comutaciones en otros genes driver como BRAF, con incremento de la expresión de vía de las MAPK (quinasas).

2.1.2. Resistencia secundaria/adquirida:

Aunque los fármacos ITK pueden conseguir una tasa de respuestas radiológicas mayor del 70% y un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia libre de progresión (la supervivencia global se ve afectada por el alto crossover), estos fármacos no pueden curar pacientes. Es la norma prácticamente la aparición de una resistencia adquirida en casi todos los casos con una progresión durante el curso del tratamiento con los ITK al año del inicio de los mismos (mediana entre 9,2-14,7 meses) (125).

Los **criterios propuestos por Jackman** para definir la resistencia secundaria/adquirida al recibir un tratamiento con un ITK(126) son:

- A- Previo tratamiento con un ITK.
- B- Una de las siguientes:
 - *Un tumor asociado a sensibilidad a ITK (deleción exón 19, L858R, L861Q, G719X).
 - *Beneficio clínico objetivo durante el tratamiento con ITK:
 - RP o RC (RECIST o WHO)
 - Beneficio clínico duradero y significativo (>6 meses) EE (RECIST)
- C- Progresión sistémica durante el tratamiento continuado con ITK (**al menos de 30 días**).
- D- Sin una terapia intercurrente entre el cese del ITK y la iniciación de la nueva terapia.

La mutación T790M es la causa más frecuente de Resistencia (R) adquirida. La mutación T790M(108) causa resistencia al restaurar la afinidad del ATP en la unión del bolsillo de *EGFR*, lo que le asimila al *EGFR* no mutado. A diferencia del estado nativo, la presencia de una mutación sensibilizante resulta en una unión preferente de gefinitib/erlotinib frente al ATP.

En el artículo publicado por Pao W(127) describe la identificación de mutaciones adquiridas en *EGFR* demostrando como en 2 de los 5 pacientes con R adquirida a gefitinib o erlotinib, en la progresión tumoral además de la mutación de sensibilidad presentaban mutaciones en el exón 20 que lleva a la sustitución de una metionina por treonina en la posición 790 (T790M) en el dominio tirosina quinasa. Además, un sexto paciente en curso de tratamiento adyuvante con un inhibidor de tirosina quinasa, desarrolló progresión con evidencia de la misma mutación T790M. No se evidenciaba mutación en *KRAS* y dicha mutación T790M no se evidenciaba en los tumores sin tratamiento.

A pesar de la progresión tumoral, la posibilidad de realizar un mantenimiento del tratamiento con el ITK a pesar de la progresión tumoral “**Treatment beyond progression**” se pone en práctica de manera más frecuente en los tratamientos dirigidos, cuando existe una progresión limitada y no sintomática y que puede ser tratada de forma local (con cirugía o radioterapia).

Existe un **fenómeno “flare disease”(128)** por el que tras la suspensión del ITK por evidencia progresión tumoral en el seno de resistencia adquirida, si el ITK es suspendido sin iniciar otra terapia (periodo de lavado necesario para participar en los ensayos clínicos) se desarrolla una progresión tumoral que lleva a ingresar al paciente o la muerte en un 23% de los casos analizados en este artículo, desde la discontinuación hasta el desarrollo del *flare* existen unos 8 días donde los factores asociados eran un corto tiempo a la progresión en el inicial TKI, la presencia de afectación pleural y cerebral.

Otra posibilidad es realizar descansos de tratamiento conocido como “**Drug holidays**” tras una progresión durante el ITK, hay datos de beneficio de la reintroducción del ITK tras unas “vacaciones” de dicha inhibición utilizando quimioterapia con otro mecanismo de acción. En un estudio fase II(129), de una rama, prospectivo de retratamiento con gefitinib en pacientes que experimentaron respuesta o estabilidad inicial con gefitinib por al menos 3 meses. Previo al retratamiento tenían que haber progresado a gefitinib y recibir una línea de quimioterapia. Se reclutaron 23 pacientes donde tras el retratamiento, se objetivaron 5 respuestas parciales, 10 estabilizaciones y 5 progresiones, produciendo un control de la enfermedad del 75% (95%CI 50,9-91,3%) y una tasa de respuesta del 25%. También existen datos de estudios retrospectivos de una serie de casos (de 11 pacientes (130) y con 14 casos(131) y en este otro con 20 pacientes(132) que demuestran la posibilidad de inducir de nuevo respuesta. En la Figura 22 se describen las frecuencias de los mecanismos de resistencia adquirida, tras los fármacos de 1ª G en el situado a la izquierda y tras administrar osimertinib en el gráfico de la derecha.

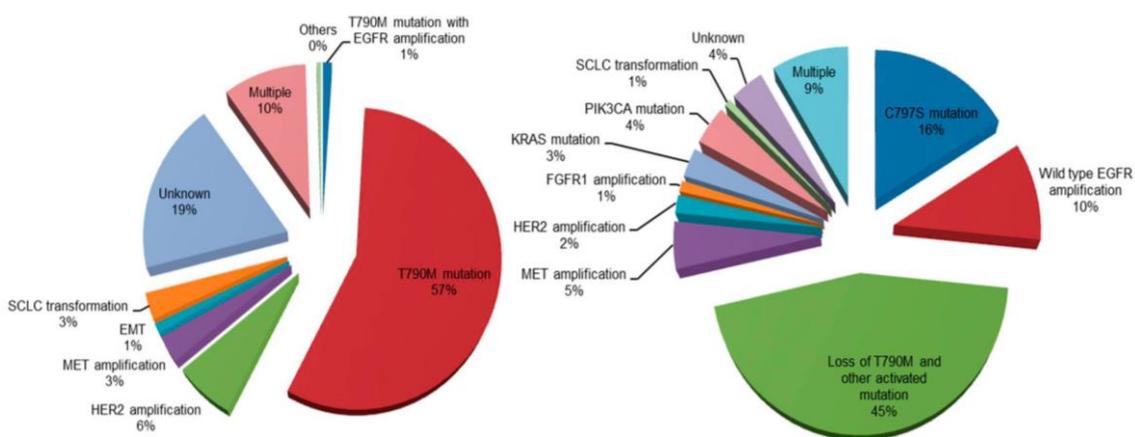


Figura 22. Mecanismos de resistencia adquirida a los inhibidores de primera generación(133) y los mecanismos de resistencia a Osimertinib (ITK 3 generación).

2.2. MECANISMOS DE RESISTENCIA A LOS ITK

2.2.1. T790M en exón 20 (Mecanismo de resistencia principal a los ITK de 1ª y 2ª G)

En una primera publicación en NEJM se estudiaba el mecanismo de resistencia a gefitinib en la biopsia del tejido en la recidiva, evidenciando esa mutación puntual T790M en el exón 20(134) que se producía en el lugar de unión del ATP, interfiriendo en la unión del ITK. En la leucemia mieloide crónica o en los tumores del estroma gastrointestinal, los principales dos mecanismos de resistencia a imatinib son mutaciones puntuales o menos comúnmente amplificación del gen BCR-ABL. Uno de los cambios más comunes en BCR-ABL (T315I) corresponde de forma muy similar al cambio estructural de aminoácidos en *EGFR* de una treonina por metionina en la posición T790M(135). En base a esta estructura similar entre ABL y *EGFR*, esta sustitución en *EGFR* tiene un alto nivel de resistencia a los inhibidores anilinoquinazolinas como gefitinib o erlotinib. Dos años antes ya se había descrito dicha mutación por un grupo de investigadores alemanes(136). Ocurre en la mitad de los casos que progresan tras un inhibidor de 1ª generación, desarrollando una resistencia adquirida(127) y tras habitualmente unos 12 meses de mediana de SLP. La mutación inhibe estructuralmente la unión del inhibidor de 1ª G con el sitio de unión del ATP por lo que el tumor progresa. Cuando la mutación T790M se asocia a la mutación activadora, la afinidad de *EGFR* por el ATP es incrementada mientras que la propiedad del ITK de unirse a *EGFR* se ve reducida. Existe una proporción de casos donde la mutación de resistencia T790M existía previamente al tratamiento y gradualmente durante el tratamiento llega a ser dominante. Sin embargo, también se ha descrito que las células T790M positivas evolucionan desde ser inicialmente T790M negativas(137).

Los inhibidores de 2ª generación como afatinib o dacominitib cuyo mecanismo de acción es una inhibición irreversible uniéndose al residuo cisteína del *EGFR*, podrían llegar a ejercer un efecto en la mutación T790M, pero su concentración máxima inhibitoria IC50 es 30 a 100 veces mayor que la observada con las mutaciones activadoras de *EGFR*(138). Sin embargo, la mutación T790M fue detectada en 36,4%(139) o 47,6%(140) de los pacientes tratados con afatinib. Además, el efecto de Afatinib fue limitado en los pacientes con desarrollo de la mutación T790M durante un inhibidor de 1ª generación(141). Osimertinib es el inhibidor de 3ª generación que inhibe de forma muy selectiva(142) la mutación T790M así como las otras mutaciones activadoras, su unión es irreversible a nivel del residuo cisteína en el codón 797, con menor actividad sobre el *EGFR* no mutado, lo que ayuda a que el perfil de efectos adversos sea bajo y el mejor probablemente de todos los ITK. La prevalencia de la mutación de resistencia T790M fue mayor en la delección del exón 19 que en el subgrupo de la L858R (50.4% versus 36.5%, p = 0.043). La mediana de supervivencia global fue de 36 meses en los pacientes con T790M que fue mayor que en otros mecanismos como la amplificación de MET con 26,5 meses, 19,7 meses en la transformación histológica y 23 meses en KRAS/PIK3CA/ALK(143).

2.2.2. Mutación C797S en exón 20 (mecanismo de resistencia tras ITK 3ª G)

Es el mecanismo de resistencia más conocido tras la administración de Osimertinib, que está presente en el 11% de los casos cuando se utiliza en primera línea y entre el 22-40% cuando se utiliza en otras líneas posteriores(144). La C797 está presente en el bolsillo de unión del ATP en que se unen de forma irreversible los ITK(102). La mutación puntual C797S en el exón 20 induce resistencia a los ITK de tercera generación, tras aproximadamente 12 meses. Hay artículos que muestran que dicha mutación es más frecuente que ocurra en la delección del exón 19. La localización de las mutaciones T790M y C797S en el alelo puede ser útil para determinar la estrategia de tratamiento, si se encuentran en trans (en alelos separados) las células resistentes pueden ser sensibles a la combinación de ITK de 1ª y 3ª generación. Sin embargo, si se encuentran en cis (en el mismo alelo), las células son resistentes a todos los ITK.

La mayoría de las mutaciones sensibilizantes excepto L858R no requieren dimerización asimétrica. Por ello no responderían al tratamiento con cetuximab, por el contrario, L858R/T790M/C797S que particularmente requieren moderadamente dimerización responden al tratamiento con cetuximab. También hay datos de que para tratar T790M y C797S el uso de potentes inhibidores ALK o inhibidores selectivos alostéricos puede ser una opción. C797S(145) no ha sido descrito como un mecanismo de resistencia primaria en un estudio publicado recientemente de 246 casos mientras que T790M fue encontrado en 12 de ellos (4,9%). *ERBB2* o la amplificación de *MET* fue documentada en un 0,4% y la amplificación de MDM2 fue asociada con recurrencia tumoral y acortamiento de la SLP para los fármacos de 1ª y 2ª generación.

2.2.3. Amplificación *MET*

Amplificación *MET* ocurre en torno al 5-10% de los casos(146). *MET* es activado por el factor de crecimiento hepatocitario (*HGF*) y potencia la supervivencia a través de la activación de *ERBB3/PI3K/AKT*. La amplificación de *MET* induce autofosforilación de la proteína *MET* y asociado con *ERBB3* que activa la vía *PI3K/AKT*, llevando al desarrollo de resistencia a los inhibidores TK. La amplificación de *MET* ocurre independientemente de la mutación de resistencia T790M(147). Distintos estudios in vitro demuestran este mecanismo de resistencia tanto tras inhibidores de primera o tercera generación(148). Crizotinib inhibe varios targets incluyendo *MET*(149), dos casos clínicos han publicado efectividad en casos de *EGFR* mutados con amplificación de *MET*(150). Capmatinib (INC280) ha demostrado actividad preclínica en combinación con gefitinib en *EGFR* mutados con amplificación *MET*. Un estudio fase Ib/II lo investigó con una ORR de 47% en pacientes con número de copias ≥ 6 (151).

2.2.4. Amplificación *HER2*

HER2 y *EGFR* indirectamente activan *PI3K* y la amplificación de *HER2* está asociada con el desarrollo de resistencia adquirida en un 12%(152). *HER2* y la mutación de resistencia T790M eran mutuamente excluyentes como mecanismo de resistencia. La combinación de afatinib-cetuximab inhibe la fosforilación de *HER2* y retrasa el desarrollo de resistencia comparado con los fármacos en monoterapia (erlotinib o afatinib) in vitro(153) e in vivo. Trastuzumab tiene un efecto modesto en el cáncer de pulmón en los pacientes con *HER2* amplificado o sobreexpresado(154).

2.2.5. Transformación histológica: a carcinoma de célula pequeña o carcinoma escamoso o transición epitelio-mesenquima

La transformación a carcinoma de célula pequeña ocurre en un 5% de los casos. Existen estudios que relacionan la inactivación de *Rb*(155) y *p53*(156) con dicha transformación. La quimioterapia con carboplatino-etopósido ha obtenido respuestas en algunos casos publicados(157). También está descrito como tras la administración de Osimertinib(158), se puede perder la doble mutación y ser acompañado de una transformación a carcinoma de célula pequeña o de la amplificación del receptor 1 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR1*).

En un reciente estudio de los mecanismos de resistencia a osimertinib en 62 pacientes, se documenta la transformación a histología escamosa en un 15% de los casos que habían recibido osimertinib en primera línea y un 14% en los que lo recibieron en líneas más tardías.

Estos pacientes exhibían complejidad genómica, con mutación adquirida en *PIK3CA*, amplificación cromosoma 3q y amplificación FGF. Los pacientes con transformación tenían menor tiempo con osimertinib y menor supervivencia(159).

La transición epitelio-mesénquima (*EMT epithelial to mesenchymal transition*) fue detectada en un 1-2% de los pacientes con resistencia a los ITK. Una inducción no apropiada del EMT está asociada a invasión tumoral, metástasis, resistencia a drogas y propiedades de *stem cell*(160).

2.2.6. Otros

Con Rociletinib(161) (ITK de 3^aG activo en T790M), se exploraron los mecanismos de resistencia, de entre 12 pacientes, en 6 se objetivó pérdida de la mutación T790M, 2 de ellos evolucionaron a carcinoma de célula pequeña y 3 adquirieron amplificación de *EGFR*. El seguimiento con DNA tumoral circulante reveló el incremento en plasma de la mutación sensibilizante de *EGFR* con disminución de T790M en algunos casos, sugiriendo que los clones T790M no mutados pueden emerger como dominantes durante la resistencia.

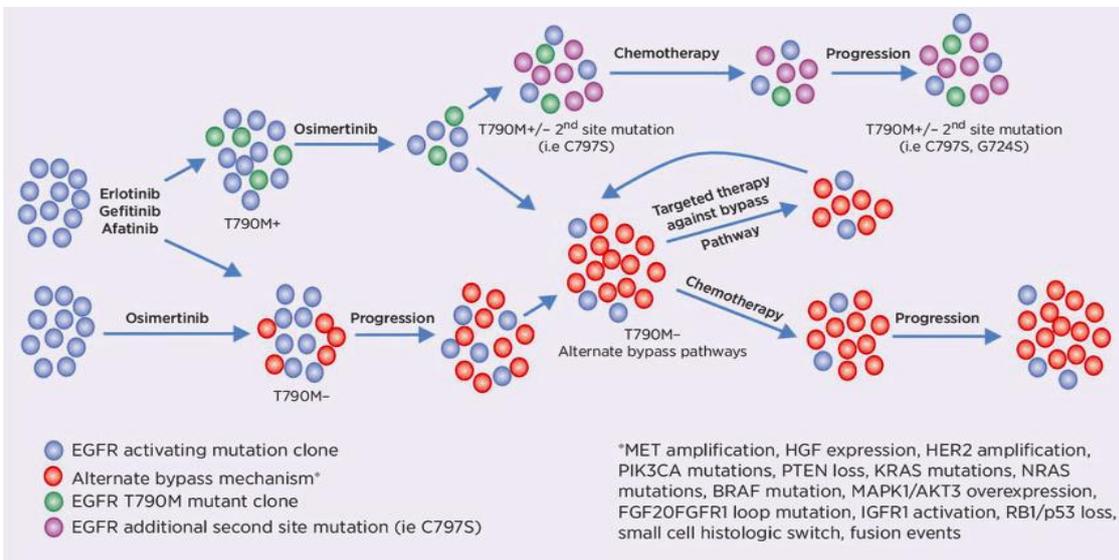


Figura 23. Ilustración de los mecanismos de R con los ITK de 1^a-2^a G y 3^a G (Min Yuan et al, 2019). (162)

La selección clonal que se produce durante la presión del tratamiento con los ITK, conduce a la adaptación y plasticidad tumoral con aparición de los clones resistentes a la terapia que se está recibiendo. En la Figura 23 se representa los mecanismos de resistencia tras los ITK de 1^a y 2^a G y frente a los de 3^a G con sus correspondientes opciones de tratamiento. En el caso de la resistencia (R) adquirida a los ITK 1^a y 2^aG el mecanismo más frecuente >50% de los casos es la mutación de R T790M que puede ser tratada con osimertinib. En el momento de la progresión a osimertinib, uno de los mecanismos que ocurre en aproximadamente el 40% (datos del estudio AURA) con aparición de un segundo sitio de mutación en el lugar C797S. En la actualidad no disponemos de una terapia dirigida frente a esta mutación, aunque en caso de que se encuentre en posición cis responderían a los de 1^aG. En otras ocasiones no existen mutaciones T790M y el mecanismo alternativo puede ser de varios orígenes: amplificación de MET, expresión de HGF, amplificación de HER 2, mutaciones *PIK3CA*, pérdida de PTEN, mutaciones en KRAS, mutaciones en RAS, mutaciones en BRAF, sobreexpresión de la vía MAPK1/AKT3, mutación en FGF20FGFR1, activación IGFR1, pérdida de RB1/p53, transformación a célula pequeña, eventos de fusión.

3. TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DEL TIPO DE PROGRESIÓN EN *EGFR*_m

En la práctica clínica existen diferentes formas de progresión de un tumor. En algunos existe una progresión sintomática y rápida, en otros casos es más lenta y en algunos casos la progresión es localizada, por ejemplo, cuando aparece una única lesión cerebral o extracraneal tratable con terapia local. Yang et al (163) publicaron un artículo donde diferenciaban tres grupos en función de las características de la progresión tumoral como indica la Figura 24. En el mismo artículo, realizan un estudio retrospectivo de las diferentes formas de fracaso terapéutico, llegando a la conclusión de que puede ser dividido en estos tres modos:

- **Progresión dramática, rápida (<3 meses).**
- **Progresión gradual o lenta.**
- **Progresión local.**

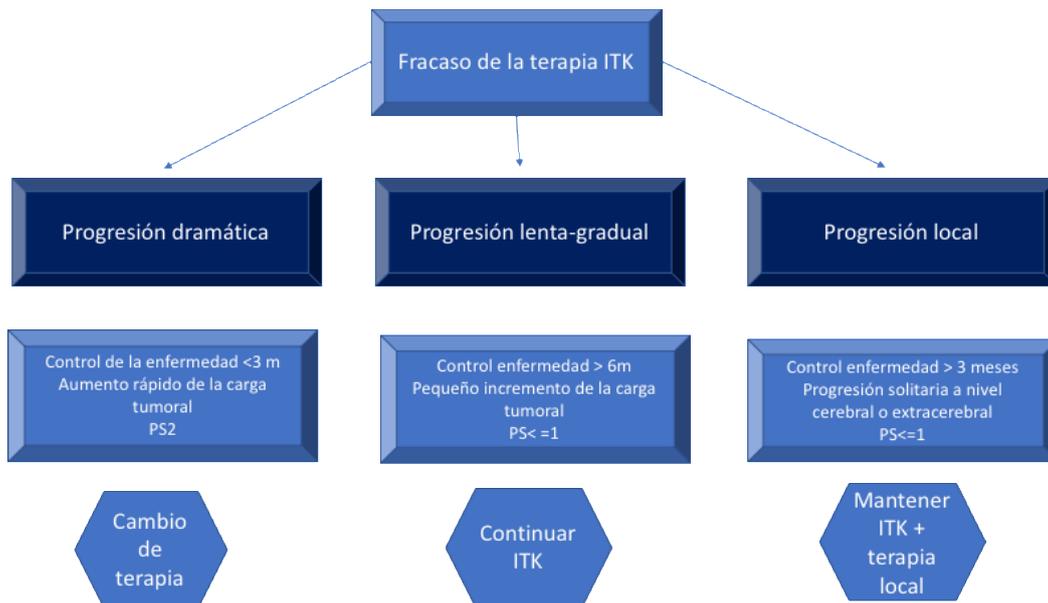


Figura 24. Tipos de progresiones y objetivos del tratamiento clasificadas en función de si se produce de forma dramática, de forma lenta-gradual o local.

Se clasifican en función de la duración del control de la enfermedad, donde la evolución de la enfermedad estaba claramente relacionada con el pronóstico. La evolución de la carga tumoral (*Volume doubling time* VDT) fue representada por el tiempo de doblaje del volumen de las lesiones diana y progresión de las lesiones no diana entre los dos últimos controles realizados. En el estudio la mediana de SG fue significativamente diferente entre los tres grupos ($p < 0.001$). Los pacientes con progresión gradual demostraron una SG mayor 39,4 meses (95%CI 24,2-54,5 meses) comparado con aquellos con progresión local 23,1 meses (95%CI 20,8-25,4 $p < 0.003$). En el caso de la progresión dramática la SG fue menor que en la progresión local, 17,1 meses (95%CI 14,9-19,4 meses; $p < 0,018$). La recomendación de tratamiento que concluye este artículo es que en los casos de una progresión dramática habría que cambiar de tratamiento, en la progresión lenta-gradual podríamos esperar observando de cerca al paciente para no cambiar un tratamiento que está controlando la gran parte de la afectación tumoral y en caso de una progresión local se puede asociar un tratamiento localizado en la zona de la progresión como la radioterapia o la cirugía.

A nivel molecular, distintos estudios reflejan que la progresión a través de la mutación T790M dan un curso más indolente(164) presentando un pronóstico más favorable. Los casos sin T790M a menudo progresaban en un lugar no afectado previamente y exhibían un peor PS en el momento de la progresión. En este estudio retrospectivo(165) se sugería la misma conclusión acerca del pronóstico de los pacientes que desarrollan la mutación T790M frente a los que no, donde es posible mantener el tratamiento a pesar de la progresión dado el curso más lento y con menos progresiones cerebrales. En este estudio que investigaba la asociación de mantener el tratamiento a pesar de la progresión cuando aparece la mutación T790M(166), los pacientes con la mutación secundaria T790M en el momento de la progresión presentaban progresión local o gradual con posibilidad del beneficio del mantenimiento del inicial ITK.

A su vez, otra forma de dividir los tipos de progresión que podríamos hacer sería:

- **Progresión local (oligoprogresión) vs progresión multiorgánica.**
- **Progresión lenta vs rápida.**
- **Progresión a nivel del SNC (órgano santuario).**

En el estudio ASPIRATION sobre mantener el tratamiento con un inhibidor de *EGFR* como erlotinib a pesar de la progresión(167) en pacientes seleccionados a elección del investigador y /o paciente se objetivaba como en estos pacientes seleccionados podría ser una buena estrategia. El uso de SBRT también ha sido estudiado como medida para tratar progresiones locales sobre todo a nivel del sistema nervioso central con beneficio en un subgrupo de pacientes(168). En el artículo de Gándara et al que se describe en la Figura 25, se proponen tres tipos de progresión que habría que diferenciar tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos.

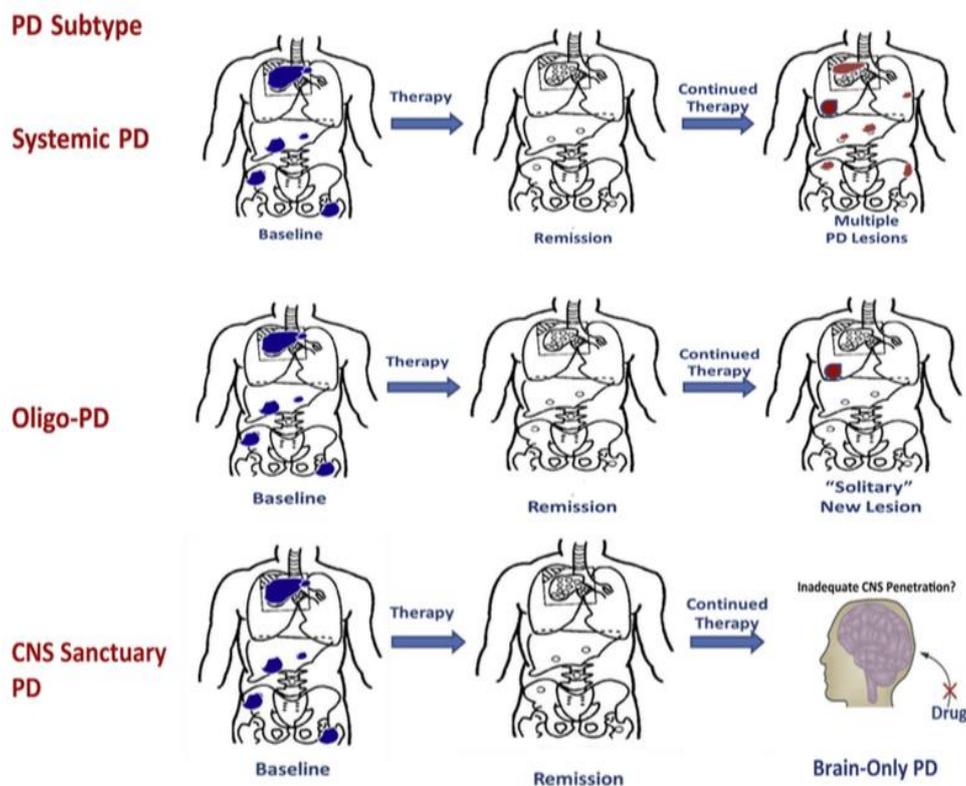


Figura 25. Tratamiento en función del tipo de progresión (Gándara et al 2014) (169).

La progresión a nivel del SNC podría ser realmente el fracaso farmacodinámico por mala penetración a nivel cerebral sin producirse un crecimiento de clones resistentes. En la progresión sistémica, es donde la resistencia adquirida es el mecanismo principal y en la oligoprogresión, se propone como máximo 4 lesiones, siendo peor el pronóstico para la realización de tratamiento local cuantas más localizaciones metastásicas presente. Salama(170) et al, mostraron que 1-2 lesiones tratadas con RT estereotáctica tenían un mejor pronóstico frente a tratar 3-5 lesiones.

4. EFICACIA DE LAS TERAPIAS EN *EGFR*m

4.1. ENSAYOS EN PRIMERA LÍNEA

4.1.1. Gefitinib

El primer estudio fase III (**IPASS *Iressa Pan-Asia Study***) que demostraba que era mejor un inhibidor TK de 1ª generación (gefitinib) frente a quimioterapia (carboplatino-paclitaxel) en primera línea, en un grupo de pacientes clínicamente seleccionados por ser adenocarcinoma en pacientes no fumadores y asiáticos(171). En el subgrupo de pacientes con mutación *EGFR*, la SLP fue mayor de forma estadísticamente significativa HR 0,48; 95% CI 0,36-0,64 p<0,001, mientras que en los que no presentaban la mutación, la SLP fue mayor para el grupo de quimioterapia HR 2,85; 95% CI, 2,05-3,98 p<0,001. Si repasamos las curvas de supervivencia libre de progresión, cuando no se seleccionan los pacientes las curvas se cruzan e inicialmente van mejor los pacientes que se encuentran en la rama de quimioterapia. Cuando se seleccionan los pacientes las curvas no se cruzan y los 6 primeros meses no hay grandes diferencias, pero es después cuando se separan las curvas de la quimioterapia y gefitinib (Figura 26).

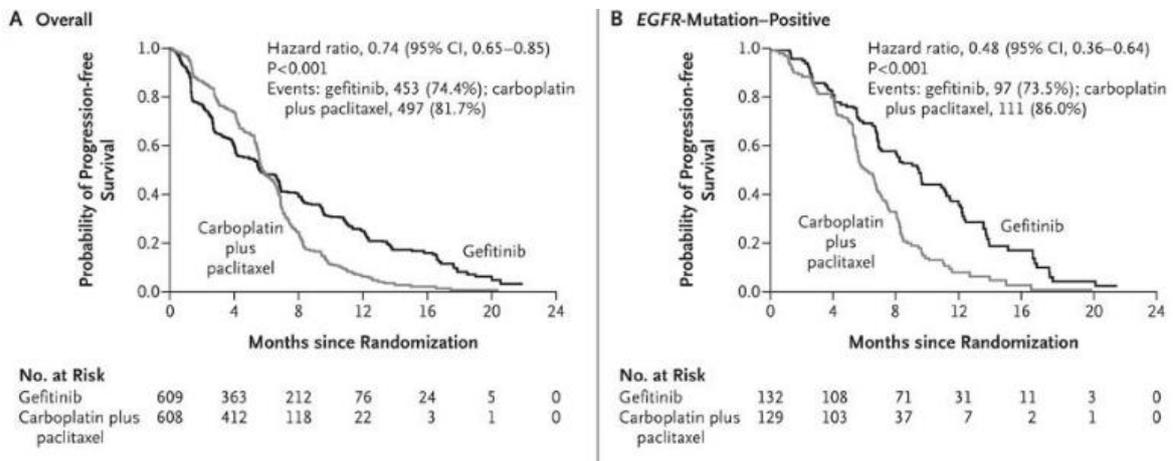


Figura 26. Gráficas de SLP en todos los pacientes y cuando se selecciona por la mutación en *EGFR* del estudio IPASS.

4.1.2. Erlotinib

Estudio fase III asiático: En el estudio **OPTIMAL**(172) que precisaba presentar una mutación confirmada en *EGFR* (L858R o delección exón 19), se evidencia un claro beneficio en SLP en los pacientes que reciben erlotinib frente a QT (carboplatino-gemcitabina); **13,1 vs 4,6 meses**, respectivamente HR 0,16 IC 95% (0,10-0,26) p<0,0001. La tasa de respuestas es mayor con erlotinib 83% vs 36% en la rama de quimioterapia. En cambio, la SG no fue significativamente diferente, 22,8 vs 27,2 meses (HR 1,19, 95% CI 0,83-1,71), probablemente por el alto crossover.

En el estudio **ENSURE** también de población asiática se confirmaban los mismos datos de mejoría en PFS 11 meses vs 5,5 meses, HR 0,34; 95% IC 0,22-0,51 $p < 0,0001$, sin beneficio en SG 26,3 vs 25,5 meses HR 0,91, 95% IC 0,63-1,31; $p = 0,607$.

Estudio fase III en población europea (Francia, Italia y España): El estudio **EURTAC** (173) compara también en pacientes con confirmada mutación L858R y delección exón 19 la administración de erlotinib vs QT (Cisplatino-Docetaxel o Gemcitabina). La SLP fue mayor para erlotinib con 9,7 meses vs 5,2 meses, HR 0,37, 95% CI 0,25-0,54. No se evidenció diferencia en SG (19,3 vs 19,5 meses HR 1,04, 95% CI 0,65-1,68).

4.1.3. Afatinib

Afatinib en primera línea es mejor que quimioterapia en SLP según los estudios Lux Lung 3 y 6. En el **LUX-Lung 3**(174) en adenocarcinoma, se comparaba con Cisplatino-Pemetrexed mientras que en el **LUX-Lung 6**(175) con cisplatino-Gemcitabina. El *endpoint* primario era SLP siendo 11,1 con afatinib vs 6,9 meses con quimioterapia (HR 0,58, $p = 0,0004$) en el LUX-Lung 3 mientras que en el LUX-Lung 6 existían diferencias también a favor de Afatinib en SLP con 11 meses vs 5,6 meses HR 0,28 $p < 0,0001$. No existían diferencias en SG, aunque si se analizaba por separado en función de la mutación en *EGFR*, los pacientes con delección exón 19 tenían una mayor SG en ambos estudios sin existir diferencias en la mutación L858R del exón 21. En el estudio fase IIB **LUX- Lung 7**(176), afatinib obtenía 11 meses de SLP frente a 10,9 meses con gefitinib pero con una significación estadística HR 0,73, $p = 0,017$ y con un tiempo hasta el fallo del tratamiento de 13,7 frente a 11,5 meses HR 0,73 $p = 0,0073$. En el análisis de si la reducción de dosis tenía efecto en la eficacia, no existía diferencia en SLP entre la dosis > 40 mg al día que la menor de 40 mg al día (63 pacientes de los 160 tuvieron que realizar una reducción de dosis por toxicidad)(177).

4.1.4. Dacomitinib (178)

El estudio en primera línea frente a gefitinib (**ARCHER 1050**(179)), demostraba una mejor SLP de 14,7 meses (95% CI 11,1-16,6) vs 9,2 meses (9,1-11) en el grupo de gefitinib (HR 0,59, 95% CI 0,47-0,74, $p < 0,0001$). Dentro de las limitaciones del estudio podemos cuestionar que era un estudio abierto no ciego, pero con revisión tanto central como por el investigador, donde no se incluían PS 2 ni metástasis cerebrales. Dado que la capacidad de penetración en el SNC no se conocía bien en el momento de la inclusión de los pacientes al estudio, se excluyeron los pacientes con afectación cerebral lo que puede derivar en una población de mejor pronóstico en este estudio y se puedan ver esas diferencias en SLP y también en SG, Además se evidenciaba un mayor número de mujeres y de PS 0 en la rama de Dacomitinib, dichos desbalances de la randomización no fueron considerados limitaciones dado que no se conocía que ambos factores no eran pronósticos de supervivencia en ese momento. Los datos de SG eran favorables a Dacomitinib 34,1 meses vs 26,8 meses con gefitinib(180). Por tanto, es el único ITK, hasta la aparición de Osimertinib que mostraba diferencias en SG, aunque probablemente puede ser debido por el diseño del estudio eliminando la población de peor pronóstico con PS 2 o metástasis cerebrales.

4.1.5. Osimertinib

El estudio **FLAURA**(49) es el primero en demostrar aumento de supervivencia global con un ITK de 3ªG frente a uno de 1ª generación (erlotinib o gefitinib). Se permitía la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales neurológicamente estables. Tras 3 años de seguimiento, 28% de los pacientes en osimertinib vs el 9% de los pacientes en el grupo control permanecen en la primera línea.

Los datos de supervivencia global de la rama control son los mejores obtenidos de los inhibidores tirosina quinasa en posible relación porque el crossover fue del 31% y llegaron a recibir osimertinib en el caso de la aparición de T790M. A pesar de los mejores datos de la rama control, la mejoría en SG con osimertinib de inicio es de 6-8 meses. Las tasas de supervivencia a los 36 meses fueron 54% con osimertinib vs 44% con ITK 1ª G (supervivencia global de 38,6 meses en osimertinib mientras que 31,8 meses con los ITK de primera generación HR 0,8 p=0,046, consiguiendo una reducción del 20% en el riesgo de mortalidad en la rama de osimertinib, (HR, 0.80; 95% CI, 0.64–1.00; P=0.046). El tiempo a la siguiente línea de tratamiento con osimertinib fue de más largo de 25,9 meses vs 13,4 meses. En la rama control el 47% de los pacientes que progresaron recibieron osimertinib. En la rama de osimertinib a la progresión los pacientes recibieron como 2ª línea de tratamiento quimioterapia en un 68% de los casos. En el beneficio en supervivencia de osimertinib fue observado a través de la mayoría de los subgrupos predefinidos, menos en el caso del subgrupo de los pacientes asiáticos (HR, 1.00; 95% CI, 0.75–1.32).

4.1.6. Combinación quimioterapia + ITK

La combinación de pemetrexed+ITK (181) es más eficaz que su administración en monoterapia, disponemos del estudio fase II (**JMIT**) donde la mediana de SLP de pemetrexed + gefitinib era significativamente mayor que gefitinib en monoterapia (15,8 m vs 10,9 meses; HR 0,68, CI95% 0,48-0,96 p=0,029). A nivel preclínico (182), la administración simultánea de gefitinib-pemetrexed aumenta la inhibición del crecimiento celular y la muerte celular y previene a aparición de resistencia mediada por T790M o por EMT. La combinación en diferentes esquemas, previene la resistencia a gefitinib, pero sólo cuando pemetrexed se administra primero dado sólo o junto con gefitinib. En cambio, cuando gefitinib sólo fue administrado primero y pemetrexed secuencialmente alterno, una interacción negativa fue observada y no previene la resistencia a gefitinib. Como mecanismos de resistencia, la mutación T790M fue determinada sólo en los tumores tratados con gefitinib en monoterapia de inicio mientras que la EMT en aquellos tumores tratados con pemetrexed seguido de gefitinib.

El estudio NEJ009(183) que compara la administración de carboplatino-pemetrexed-gefitinib vs gefitinib en primera línea. La combinación de QT-ITK demostró mejor ORR y SLE que gefitinib ORR 84% vs 67% p0,001 PFS 20,9 meses vs 11,9 meses HR 0,49. La mediana de SG en la combinación fue también mayor que en gefitinib (50,9 meses vs 38,8 meses HR 0,722 p=0,021. Previamente a este estudio, el **fase II NEJ005** con 80 pacientes(184), comparaba Carboplatino-pemetrexed-Gefitinib vs tratamiento alternante con 8 semanas de gefitinib/2 ciclos de Carboplatino-Pemetrexed hasta repetirlo 3 veces (6 ciclos de QT), con posterior mantenimiento en ambos casos de pemetrexed-gefitinib. La mediana de SLP fue de 17,5 meses en el régimen concurrente mientras que 15,3 meses en el secuencial alternante (p=0,13). La mediana de SG fue de 41,9 meses para el concurrente vs 30,7 meses en el secuencial, p=0,036). Los pacientes con la delección del exón 19 tenían mejor SG en la rama del tratamiento concomitante (45,3 vs 33,3 meses, respectivamente) sin diferencias en la mutación L858R (31,4 meses vs 28,9 meses, respectivamente).

4.1.7. Combinación ITK + Antiangiogénicos

Esta combinación parece ofertar aumento en SLP sin aumento en SG, sin conocer si hay un subgrupo al que más beneficie. Varios estudios han puesto de manifiesto que bevacizumab aumenta la concentración de las drogas intracelularmente al cambiar la vasculatura tumoral, podría intervenir en reducir la aparición de resistencias(185).

JO25567 La combinación de un ITK (erlotinib) con bevacizumab fue inicialmente comparada con la monoterapia en esta fase II, donde la SLP era de 16 meses en la rama de la combinación frente a 9,7 meses en la monoterapia (HR 0,54, 95% CI 0,36-079 *longrank test* p=0,0015).

NEJ026(186)Es un estudio fase III de erlotinib-bevacizumab frente a erlotinib con datos a favor de mejoría en PFS 16,9 meses frente a 13,3 meses HR 0,605 95% CI 0,417-0,877. Los datos recientemente publicados de SG(187) no evidenciaban efectos en la supervivencia global, siendo de 50,7 meses (95% CI 37,3-no alcanzada) con la combinación frente a 46,2 (95% CI 38,2 -no alcanzada) con erlotinib, HR 1 (95% CI 0,68-1,48).

RELAY(188) La combinación con ramucirumab-erlotinib obtiene también beneficio en supervivencia libre de progresión, 19,4 meses 95% CI 15,4-21,6 frente al grupo de erlotinib con 12,4 meses (11-13,5) HR 0,59 (95% CI 0,46-0,76; p<0,0001).

En la Tabla 6, se describen las SLP de los ITK en primera línea siendo los mejores datos con la combinación de QT-ITK y de ITK con un antiangiogénico seguido muy de cerca por osimertinib.

Tabla 6. Tabla resumen de las distintas SLP de los ITK cuando se utilizan en 1ª línea.

Fármacos	Ensayos clínicos	Mediana de SLP (meses)
Gefitinib	WJTOG3405, NEJ002, LUX-Lung 7, Dacomitinib	9,2-10,9
Erlotinib	EURTAC,OPTIMAL, NEJ026	10,4-13,3
Afatinib	LUX-Lung 3, 6, 7	11
Dacomitinib	ARCHER 1050	14,7
Pemetrexed-Gefitinib	JMIT	15,8
Erlotinib-Bevacizumab	NEJ026	16,9
Osimertinib (1ª línea)	FLAURA	18,9
Erlotinib-Ramucirumab	RELAY	19,4
Carboplatino-Pemetrexed-Gefitinib	NEJ009	20,9

4.2. ENSAYOS EN SEGUNDA LÍNEA

4.2.1. AURA 3(189)

El estudio que compara Osimertinib frente a quimioterapia en segunda línea, en caso de aparición de la mutación de resistencia T790M cuenta con un total de 419 pacientes que fueron randomizados 2:1 a recibir osimertinib 80 mg vs platino-pemetrexed (hasta 6 ciclos con mantenimiento de pemetrexed). Existió un 60% de crossover a la progresión en la rama de la quimioterapia. La SLP de osimertinib fue de 10,1 meses frente a 4,4 meses, HR 0,30 95% CI 0,23-0,41, p<0,001. El beneficio fue observado en todos los subgrupos incluyendo los pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas. La tasa de respuestas fue mayor con osimertinib 71% vs 31% en la rama de quimioterapia, siendo respuestas más duraderas 9,7 vs 4,1 meses. A pesar del largo tratamiento con osimertinib, no se asoció a una alta incidencia de efectos secundarios.

4.3. EVIDENCIA CIENTÍFICA ACTUAL DE LA MEJOR SECUENCIA DE TRATAMIENTO

Ni los ensayos de los fármacos ITK de 1ª generación (erlotinib-gefitinib) ni con afatinib frente a quimioterapia han demostrado beneficio en SG, pero sí en SLP, probablemente dado el alto crossover para que tras la progresión se beneficiaran todos los pacientes de los ITK.

Dacomitinib es el único ITK antes de la era de osimertinib con beneficio en SG, pero sólo al administrar en 1ª línea, probablemente relacionado con el buen pronóstico de la población incluida sin metástasis cerebrales y con muy buen PS. Existen pocos datos que comparen los tratamientos de forma secuencial en pacientes *EGFR* mutados por lo que ensayos clínicos prospectivos y randomizados serían necesarios. La Tabla 7 resume algunos de los estudios con sus respectivos datos de supervivencia global.

Tabla 7. Secuencias de tratamiento con sus correspondientes datos de supervivencia global.

SECUENCIA	Estudio donde se extrae el subgrupo con la secuencia	SUPERVIVENCIA GLOBAL (mediana)
1L Afatinib- 2L Osi (población T790M)	GioTag	SG 41,3 meses (CI 90% 36.8-46.3) SG 45,7 meses (Del19 CI 90% 45.3-51.5)
1L Dacomitinib-2L Osi (población T790M)	ARCHER 1050	SG 36,7 meses
1L Osimertinib- 2L QT	FLAURA	SG 38,6 (CI 95% 34,5-41,8)
1L Gefi- CarboPemetrexed mantenimiento con Pemetrexed-Gefitinib (Osimertinib 2L 23%)	NEJ009	SG 50,9 meses (CI 95% 37.3-NR) SG con osimertinib en 2L 50.7 meses (CI 95% 38-50,7 vs 40.1 meses (29,5-NR)

Primera línea con Osimertinib en 1ª línea, obtiene los mejores datos de SLP y SG junto con la mejor eficacia intracraneal y mejor tolerabilidad. Al iniciar dicho tratamiento, nos aseguramos que todos los pacientes se van a beneficiar del fármaco y no perderán la oportunidad de recibirlo en segunda línea. Lo cierto es que no se dispone de terapia dirigida para las mutaciones de resistencia de Osimertinib, mientras que sí se sabe que el mecanismo más frecuente de resistencia adquirida a los inhibidores de 1ª y 2ªG es la mutación T790M que es inhibida por Osimertinib(190). En el estudio FLAURA sólo el 37% de los pacientes resistentes a gefitinib/erlotinib pudieron cruzarse a osimertinib, es por ello que al menos los pacientes con afectación cerebral y con mal PS sea mejor que inicien osimertinib para que puedan beneficiarse de dicho tratamiento y no perder la opción del mismo.

Secuencia ITK 2ªG →ITK 3ª G: Existe poca información sobre la secuencia de iniciar un fármaco ITK de 2ªG seguido de uno de 3ªG. En el estudio observacional GioTag(191) retrospectivo, multicéntrico de 204 pacientes que tenían T790M positiva tras el tratamiento con afatinib e iniciaron osimertinib la mediana de tiempo de supervivencia en tratamiento con afatinib-osimertinib fue 27,6 meses con una mediana de SG de 41,3 meses (90% CI 36,8-46,3) (supervivencia global a los 2 años del 80%) (30,3 meses (CI 90% 27,6-44,5) en la delección exón 19 (n 150) mientras que en los pacientes asiáticos (n 50) 46,7 meses (CI 90% 26,8-NR). En este estudio observacional y retrospectivo, se incluían los pacientes con metástasis cerebrales (10%) y con PS>1 en un 15%.

En el estudio **ARCHER 1050(180) de Dacomitinib en 1ª línea**, 22 pacientes recibieron en segunda línea Osimertinib y su mediana de supervivencia global fue de 36,7 meses. Recientes ensayos clínicos comparaban en primera línea fármacos de 2ª y 3ª G siendo preferibles a los de primera generación. (192)

Sin embargo, no está claro dada la ausencia de ensayos clínicos prospectivos en primera línea de fármacos de 2ª G frente a 3ªG. Existirían argumentos para ambas aproximaciones. El estudio FLAURA demostró que en primera línea Osimertinib es muy activo y con un buen perfil de tolerancia, además en aquellos pacientes que recibían un ITK en una línea posterior, tenían mejor supervivencia los que estaban en la rama de Osimertinib. Por otro lado, las opciones tras osimertinib no están claras siendo la quimioterapia lo más frecuentemente utilizado. Hay suficiente evidencia del uso en primera línea de osimertinib, dado que para realizar el tratamiento secuencial con Afatinib-Osimertinib es precisa la aparición de T790M que como sabemos ocurre más frecuentemente con la Del19.

Tabla 8. Ventajas y limitaciones de administrar osimertinib en primera línea y en 2ª línea.

Ventajas de Osimertinib en 1ª línea	Limitaciones de Osimertinib en 2ª línea
Todos se benefician del fármaco y no tienen por qué tener T790M	Solo es una opción en caso de progresión con la mutación de R T790M
Sólo un 50% de los casos con ITK de 1ª ó 2ªG desarrollan T790M, por lo que se benefician más pacientes en 1ª línea.	En un 30% de los casos el paciente no llega a recibir una segunda línea de tratamiento
A pesar del crossover la SG siguió beneficiando a Osimertinib en 1ª línea.	Los pacientes con progresión cerebral tienen un peor pronóstico a pesar de que el fármaco accede al SNC
Menor riesgo de progresión en SNC al iniciar Osimertinib (52% HR 0,48 p=0,01) Mecanismo de R a osimertinib en 1ª línea parece similar que los mecanismo de 2ª.	
PFS 1ª(FLAURA) 18,9 meses HR 0,46 SG (FLAURA) 38,6 meses	PFS 2ª línea (AURA3) 10,1 meses SG (AURA 3) 26,8 meses

La secuencia QT+ITK 1ªG → Osimertinib, dados los datos del estudio NEJ009 con clara mejoría en SLP y SG de utilizar QT+ITK vs un ITK de 1ª G en monoterapia, los datos de SG con osimertinib en los pacientes que progresen con la mutación T790M en segunda línea. Dentro de este estudio tratado con esta secuencia, el 100% de los pacientes están vivos a 3 años, aunque al ser un subanálisis exploratorio no planeado pueden existir sesgos de selección dado que los pacientes que se puedan rebiopsiar una posibilidad es porque tienen tumores más indolentes.

La Tabla 8 resume las ventajas de iniciar Osimertinib en primera línea y los inconvenientes en segunda línea. Tras la progresión a osimertinib, el tratamiento actual indicado es la quimioterapia, dado que utilizar otro inhibidor TK de 1ª ó 2ª generación habitualmente no obtiene mayor control(193).

4.4. GUIAS Y ALGORITMOS DE TRATAMIENTO EN *EGFR* MUTADOS

En la primera línea de tratamiento es estándar la administración de una terapia dirigida, tanto un ITK 1ª como de 2ª G han demostrado mayor beneficio que la QT en SLP y tasa de respuestas, siendo no significativo el aumento de SG debido probablemente al crossover. Con Dacomitinib, fármaco no disponible en nuestra práctica clínica, el estudio demostraba aumento de SG en posible relación con la selección de una población de mejor pronóstico. El beneficio es incluso en los pacientes ancianos o con PS 3-4 relacionados con la enfermedad. En el caso de una progresión local y mantenimiento del control sistémico se debe plantear mantener el mismo tratamiento asociando un tratamiento local. No es adecuado continuar con el ITK y asociar QT dado la ausencia de beneficio.

Dos estudios han valorado la comparación de los ITK de 1ª y 2ª G, en el LUX-Lung 7 se comparaba afatinib con gefitinib, sin diferencias en tasa de respuestas ni en SG. En el estudio ARCHER 1050 que compara dacomitinib versus gefitinib en una población sin afectación cerebral, donde se objetivaban diferencias en SLP 14,7 vs 9,2 meses HR 0,59 y en SG 34,1 vs 26,8 meses. Ambos ITK de 2ª G tienen una alta incidencia de efectos secundarios G3 gastrointestinales y cutáneos y una proporción alta precisaban reducción de dosis. En la actualidad no existe aprobación por las agencias reguladoras de Dacomitinib por lo que las opciones de las que disponemos es de erlotinib, gefitinib o afatinib en primera línea. Osimertinib es una terapia que además de las mutaciones comunes sensibilizantes actúa frente a la mutación de resistencia T790M en el exón 20. Dado el beneficio en SLP y en SG de Osimertinib puede llegar a ser la mejor opción en primera línea. Tras la progresión a la primera línea, en caso de no haber utilizado Osimertinib y que aparezca la mutación T790M, se debería dar en 2ª línea Osimertinib, para el resto de casos de progresión sistémica la actual opción es cambiar a QT (vacaciones de ITK), lo cual podría resensibilizar a los clones S a la terapia inhibidora de tirosina quinasa. La quimioterapia en 2ª línea puede aportar un 31% de tasa de respuestas y 5,4 meses de SLP. Las guías actuales no incluyen iniciar la QT + ITK como opción de primera línea, dado que los resultados del estudio son recientes, por lo que debería incluirse como una de las opciones de primera línea, aunque desconocemos cual es el grupo de pacientes a quienes se les debería ofrecer y no sobretratar a los que con la monoterapia van a evolucionar adecuadamente.

1ª línea de tratamiento en *EGFR*m, según últimas guías ESMO 2019 (Figuras 27 y 28):

- 1- Los tumores con una mutación sensible deberían de recibir un ITK como erlotinib o gefitinib o afatinib. Ninguno de los tres está considerado una opción preferente sobre las otras. Dacomitinib podría ser otra opción, pero no disponemos de la aprobación de la AEMP para su uso en la práctica diaria.
- 2- Utilizar Osimertinib en primera línea es ahora una de las opciones avalada por el estudio FLAURA para mutaciones sensibles como del19 y L858R.
- 3- Todos los pacientes son candidatos a un ITK independientemente de su PS, sexo, histología, historia de tabaquismo y línea de tratamiento.
- 4- La asociación de erlotinib-bevacizumab puede ser considerada una opción en primera línea dados sus datos en SLP.
- 5- La asociación de gefitinib-carboplatino-pemetrexed en primera línea es una opción de tratamiento
- 6- Los pacientes con una progresión radiológica, pero mantienen el beneficio clínico podrían continuar el tratamiento con ITK. Así mismo, en caso de progresión localizada con control sistémico, continuar el mismo tratamiento junto con tratamiento local.

2ª línea de tratamiento en *EGFR*m:

- 7- El ITK debe ser suspendido en caso de progresión sistémica para iniciar quimioterapia.
- 8- Todos los tumores en progresión deben ser testados para la determinación de la mutación de resistencia T790M. La biopsia líquida puede ser utilizada en estos pacientes para la detección de dicha mutación y si el test es negativo, rebiopsiar siempre en caso de ser posible.
- 9- Osimertinib es el tratamiento estándar en caso de la presencia de T790M tanto si es determinada en biopsia líquida o en rebiopsia tumoral. En caso de progresión cerebral, osimertinib es altamente activo y debe ser considerado como una opción terapéutica.
- 10- El doblete de platino es el estándar de tratamiento en caso de progresión sin presencia de T790M.
- 11- La combinación de atezolizumab-bevacizumab-carboplatino-paclitaxel puede ser considerada en los pacientes con mutación *EGFR*, PS 0-1 en ausencia de contraindicaciones para bevacizumab y para inmunoterapia tras la progresión con la terapia dirigida ITK.

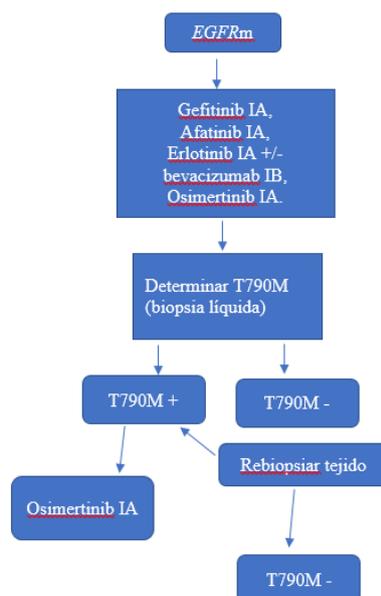


Figura 27. Guías SEOM en los pacientes con mutación en *EGFR* (194). Niveles de evidencia y grados de recomendación (adaptados de “Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System”) IA Evidencia de ensayos clínicos controlados, randomizados, bien diseñados o meta-análisis. IB la evidencia proviene de al menos un ensayo controlado y aleatorizado.

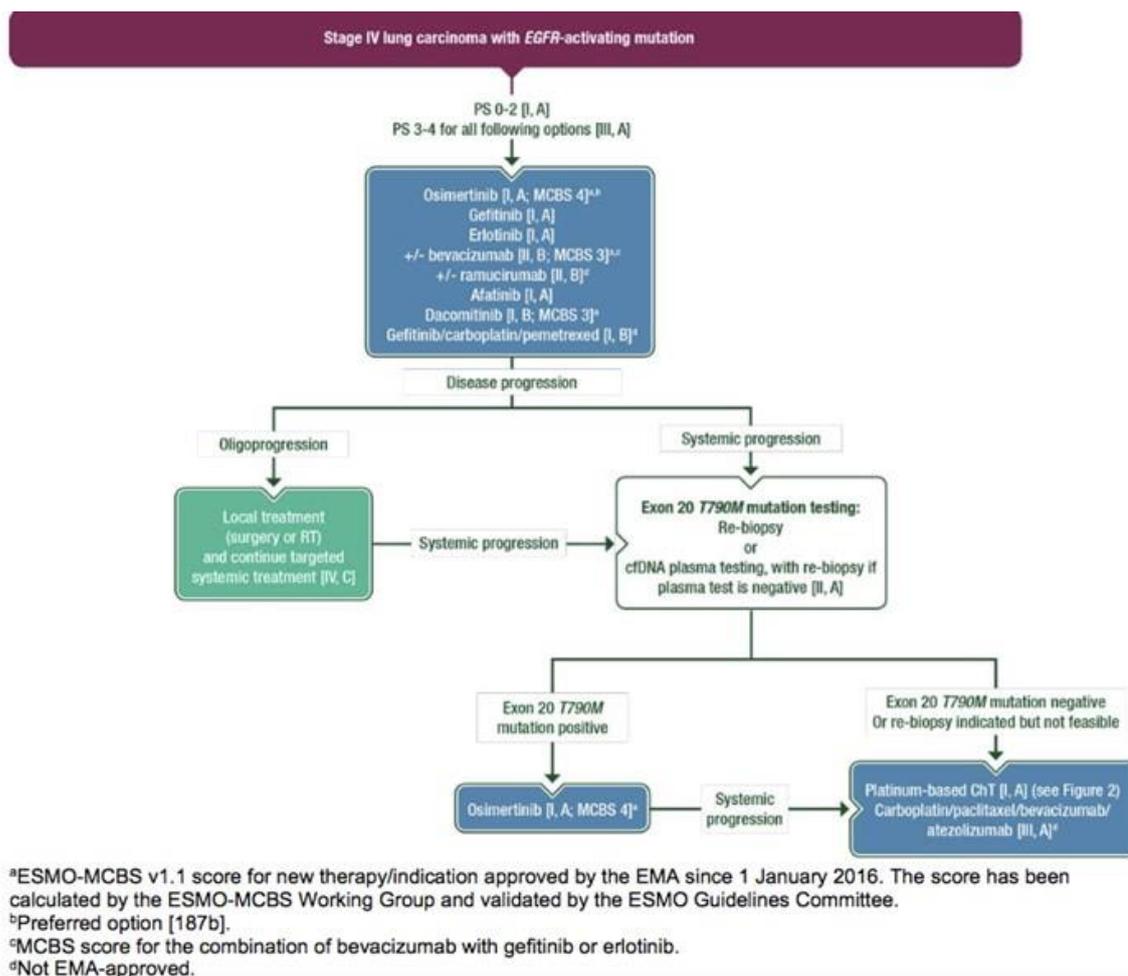


Figura 28. Guías de ESMO 2019. (195)

5. PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON MUTACIÓN *EGFR*

5.1. DATOS DE VIDA REAL Y DE ENSAYOS CLÍNICOS EN PACIENTE *EGFR*

Existen datos de vida real con afatinib(196) en primera línea, dentro de un estudio observacional de pacientes de Malasia, eran 85 pacientes incluidos entre el 1 de octubre 2014 y el 30 abril 2018 que recibieron el tratamiento con dosis de 40 ó 30 mg en caso de toxicidad, con una tasa de respuestas del 76,5% mientras que el control de la enfermedad fue del 95,3%. Un 18,8% tenía un PS>2 y en un 29,4% tenían afectación cerebral. En el momento del análisis la PFS fue de 14,2 meses en los pacientes 56/85 que habían progresado, con datos de OS no maduros. De los pacientes con progresión que fueron estudiados el mecanismo de resistencia más frecuente era la T790M.

En otro estudio con datos en la vida real de pacientes asiáticos (ver Figura 29), se revisan 1656 pacientes con mutación *EGFR* en Japón (en 17 centros), (media edad 67 años) con una mediana de seguimiento de 29.5 meses presentan una SG 29.7 meses. Las tasas de supervivencia a 3 y 5 años fueron de 41.2% y 21.5%, respectivamente. Los predictores de aumento en supervivencia global fueron, edad joven, historia de no tabaquismo, histología de adenocarcinoma, estadio clínico menos avanzado, buen PS y mutaciones de *EGFR* sensibles (Del19 y L858R del exón 21). A pesar de los desbalances en las características basales, recibir QT en primera línea tiene mejores tasa de supervivencia global a 5 años que los que recibían el inhibidor TKI(197).

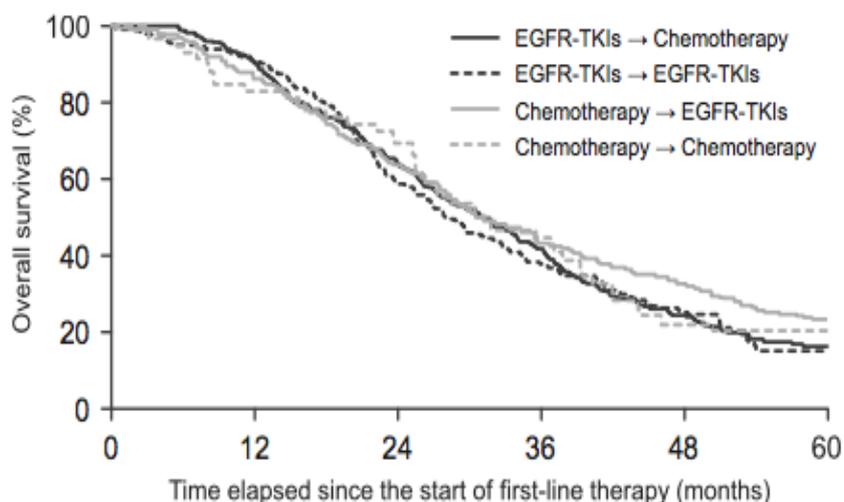


Figura 29. Comparativa de la SG en este estudio retrospectivo de vida real entre las distintas secuencias, sin evidenciar diferencias en supervivencia(198).

Recientemente ha sido publicada una revisión de pacientes retrospectiva de pacientes asiáticos con Osimertinib en 2ª ó 3ª línea de vida real(199), muestra beneficio incluso en líneas avanzadas para tratar la mutación T790M sin diferencias significativas en la mediana de SLP entre la segunda (14,5 meses) y tercera línea (11 meses), con un mayor porcentaje de neumonitis de lo publicado previamente.

El Registro de Tumores Torácicos del GECP, es un proyecto epidemiológico sobre el cáncer de pulmón en España, con más de 12.200 pacientes incluidos y 71 hospitales involucrados. El registro fue aprobado en 2016 por la agencia española para las medicinas y equipos médicos (AEMPS) y está registrado en *ClinicalTrials.gov database* (NCT02941458). Este registro está avalado por el GECP, es un estudio independiente, cooperativo y multidisciplinario del grupo de oncología establecido en 1991 cuyo propósito es promover los estudios y la investigación en cáncer de pulmón e incorporar avances en el tratamiento de la enfermedad dentro de la práctica diaria asistencial. El GECP consiste en más de 400 especialistas de toda España vinculados al tratamiento y la investigación en cáncer de pulmón, principalmente oncólogos médicos. Es una red de más de 160 centros hospitalarios públicos y privados distribuidos por todo el territorio español que conducen sus investigaciones de una forma coordinada. Esta infraestructura fue la base para establecer el registro de tumores torácicos, propuesto por el comité científico. De dicho registro español se pueden obtener los datos de los pacientes de vida real tratados tanto dentro como fuera de ensayo clínico y es de donde se han obtenidos los datos para realizar el presente estudio.

5.2. METAANÁLISIS Y REVISIONES SISTEMÁTICAS DE SUPERVIVENCIA

En este meta-análisis(200) realizado mediante una red bayesiana de estudios con un ITK en primera línea, con 13 estudios randomizados y controlados que incluían a 3539 pacientes con *EGFR* mutado, las probabilidades Rank mostraron que osimertinib tenía un potencial de mayor eficacia en términos de Tasa de respuestas, SLE y SG comparado con los otros ITK y a su vez con favorable perfil de toxicidad.

En esta otra publicación de octubre 2019, es una revisión sistemática(201) y un meta-análisis extraído en red, con los ensayos randomizados y controlados de primera línea que comparan los tratamientos en primera línea en pacientes *EGFRm* incluyendo los datos interinos del estudio FLAURA de osimertinib en primera línea. En total 18 estudios con 4628 pacientes y 12 tratamientos:

- ITK (osimertinib, dacomitinib, afatinib, erlotinib, gefitinib e icotinib).
- QT basada en pemetrexed
- QT sin Pemetrexed
- Combinación de tratamientos (afatinib-cetuximab, erlotinib-bevacizumab, gefitinib-QT basada en pemetrexed, gefitinib-QT sin pemetrexed).

Los resultados obtenidos es que osimertinib y QT basada en pemetrexed en primera línea proporcionan el mejor beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En el análisis según las mutaciones, osimertinib obtiene la mejor SLP en la delección del exón 19 y gefitinib-QT basada en pemetrexed en la mutación del exón 21 L858R. En términos de respuesta objetiva no existían diferencias entre los distintos ITK, sin embargo, los ITK producen mayor respuesta que quimioterapia. La adición de gefitinib a quimioterapia incrementa la respuesta objetiva sobre gefitinib en monoterapia (*odds ratio* 2.75 (1.41-5,43)), por tanto, sería el mejor tratamiento para obtener una mayor tasa de respuesta.

En este meta-análisis realizado mediante una red bayesiana(202) para evaluar Carboplatino-Pemetrexed + gefitinib en primera línea con un total de 19 estudios se analizaron, con 4607 pacientes para analizar eficacia objetivando mejor tasa de respuestas y SG que cuando se utilizaba por separado quimioterapia o un ITK de primera generación. Los pacientes con la mutación L858R tratados con la combinación QT-ITK presentaban mejores resultados que con el resto de ITK, excepto con Osimertinib en SLP.

5.3. SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA MUTACIÓN EN *EGFR*

Diferencias en la supervivencia y respuesta tumoral en función del tipo de mutación ya han sido observadas en otros tumores como el tumor de GIST cuando utilizamos imatinib. Las mutaciones en el exón 9 de *KIT* tienen mayor sensibilidad a Imatinib y consecuentemente se obtiene una mejor SG y mejor tiempo a fracaso del tratamiento que con mutaciones en el exón 11(203).

Desde el inicio del conocimiento de las mutaciones de *EGFR*, existen datos de que las distintas mutaciones no son iguales en términos de pronóstico. Riely GJ, et al(204) documentaba en 2006 con un estudio retrospectivo muy pequeño, lo que ya conocemos ahora, sobre la diferencia de supervivencia de la delección exón 19 frente a la mutación L858R, aunque sólo fuera con el estudio de 34 casos donde el doble de casos tenían la delección del exón 19 (34 meses vs 8 meses $p < 0,01$). En otro estudio similar(48), de 36 pacientes tratadas con ITK de primera generación, la delección del exón 19 tenía una supervivencia de 38 meses vs 17 meses $p < 0,04$, con tendencia a una mayor tasa de respuestas 73% vs 50% y SLP 24 vs 10 meses, aunque estas no fueron significativas en el análisis multivariante.

En los estudios de Afatinib, LUX-Lung 3 y 6 no se evidenció diferencia en SG de iniciar Afatinib vs QT en primera línea, sin embargo en el análisis preplaneado en función de la mutación, los pacientes con delección del exón 19 tenían una SG significativamente mayor cuando iniciaban afatinib en ambos estudios(205). En la delección del exón 19: en el LUX-Lung 3: la SG con afatinib fue 33,3 meses (95% CI 26,8-41,5) vs 21,1 meses (16,3-30,7) en la rama de quimioterapia. HR 0,54 95%CI 0,36-0,79 $p=0,0015$). En el LUX-Lung 6 la mediana de SG fue de 31,4 meses (95% CI 24,2-35,3) vs 18,4 meses (14,6-25,6) en la rama de quimioterapia (HR 0,64, 95% CI 0,44-0,94, $p < 0,023$). Por el contrario, no existían diferencias significativas en la mutación L858R siendo en el LUX-Lung 3 de 27,6 meses (19,8-41,7) en el grupo de afatinib mientras que 40,3 meses (24,3-no estimable) en la rama de quimioterapia HR 1,3 95% CI 0,80-2,11 $p=0,29$; En el LUX-Lung 6, fue de 19,6 meses (95% CI 17-22,1) vs 24,3 meses (19-27) HR 1,22 (95% CI 0,81-1,83 $p=0,34$). La conclusión de los autores es que ambas mutaciones deben ser distintas enfermedades y que habría que estudiar y realizar análisis de subgrupos en los estudios.

En cambio, en la mutación L858R, en el estudio NEJ026(186) en un análisis de subgrupos de los tipos de mutaciones, la combinación de erlotinib-bevacizumab mejoraba la supervivencia libre de progresión en esta mutación que siempre tenía peores resultados que la delección exón 19. Siendo en la mutación L858R de 17,4 meses con la combinación mientras 13,7 en la monoterapia HR 0,57 (95% CI 0,33-0,97) mientras que no existían diferencias en la delección del exón 19. En pacientes con delección del exón 19(206), la terapia ITK consigue una respuesta 51,9% frente al exón 21 L858R 18,5% $p < 0,004$, control de la enfermedad 96,2 vs 77,8% $p < 0,030$ y una mayor PFS 11,3 vs 8 meses $p < 0,034$. Existe una diferencial sensibilidad a los tratamientos entre los pacientes con exón 19 y L858R, donde puede ser preciso la quimioterapia para incrementar la sensibilidad a los TKI en pacientes con L858R.

5.4. NOMOGRAMA PRONÓSTICO

Tanto el oncólogo como el paciente desean conocer información pronóstica al diagnóstico de la situación individual de cada paciente. Un tipo de modelo o herramienta que podría predecir esa información pueden ser los **nomogramas**, que son creados como una representación gráfica de un modelo predictivo que genera una probabilidad numérica para un evento.

Dos nomogramas en cáncer de pulmón(207), uno en no célula pequeña el que más contribuye a la SG según el nomograma fue el régimen terapéutico y los métodos de diagnóstico y en el nomograma del carcinoma de célula pequeña fue el régimen terapéutico y los parámetros del

seguro médico. El índice de concordancia fue mayor en la cohorte de cáncer de pulmón no célula pequeña que en la estadificación TNM (0,67 vs 0,64 $p=0,01$) y mayor en el nomograma de célula pequeña que el estadio clínico (limitado o extenso) (0,60 vs 0,53 $p=0.12$).

Un ejemplo de nomograma pronóstico publicado en 2013 para determinar la SLP(208) (Figura 30) para pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña metastásicos o que han recidivado portadores de una mutación en el gen *EGFR* y que reciben un ITK; validado mediante un índice de concordancia para el nomograma de 0,708. Se utilizaron 306 pacientes obteniendo una mediana de tiempo libre de progresión de 11,2 meses y la tasa de respuesta de 71.9%. En el modelo de Cox multivariable se obtuvieron las siguientes variables como pronósticas para usar dentro del nomograma y predecir la SLP para un ITK: **el PS, estadio al diagnóstico (IV vs recidiva), respuesta a los ITK, afectación metastásica ósea y línea de tratamiento (1ª, 2ª o 3ª)**. Este modelo práctico fue internamente validado y demostró ser un buen modelo pronóstico en términos de calibración y discriminación. Este nomograma puede ser útil en predecir cuándo se desarrollará una resistencia primaria o secundaria. Como limitaciones este nomograma no ha sido externamente validado junto que las evaluaciones se realizaron cada 8-12 semanas basado en la práctica rutinaria.

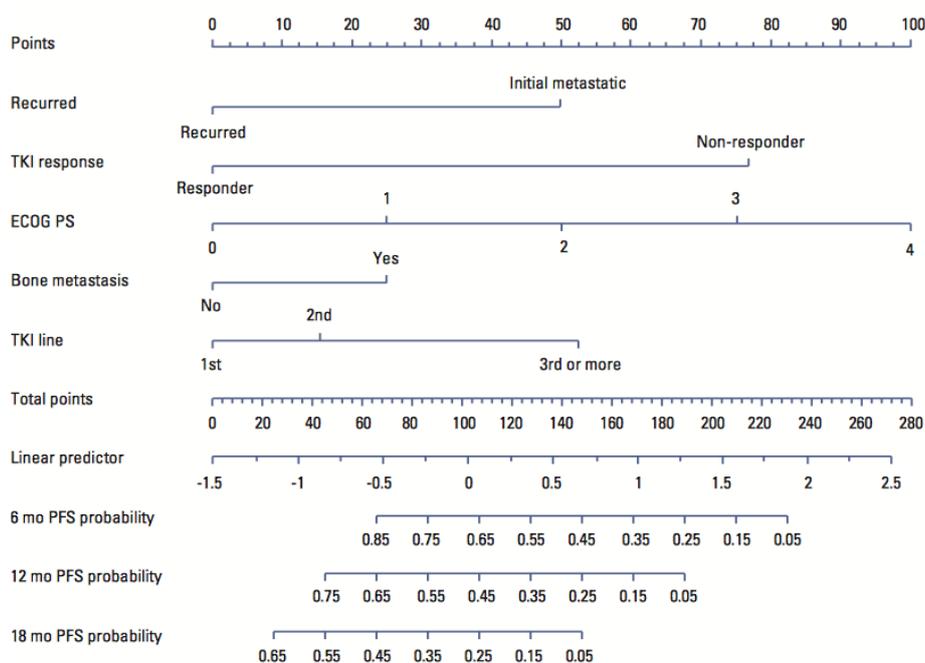


Figura 30. Nomograma pronóstico en cáncer de pulmón no célula pequeña con mutación en *EGFR* en relación con la terapia de tratamiento (209).

Otro ejemplo de nomograma pronóstico(209) (Figura 31) para determinar la SLP a 10 meses y a un año, basado en las **características del TAC basal, el estado de fumador y la afectación ganglionar** se creó una firma de 12 características de TC para discriminar pacientes con rápida vs lenta progresión en el curso de un ITK en tres cohortes. De un total de 1032 pacientes con características fenotípicas basadas en el TC basal de los pacientes, se extrajeron 117 pacientes para realizar el nomograma. El resultado es que los pacientes de rápida progresión no mostraban diferencias si recibían ITK o quimioterapia y la mejor SLP se evidenciaba en el subgrupo de lenta progresión (Figura 32).

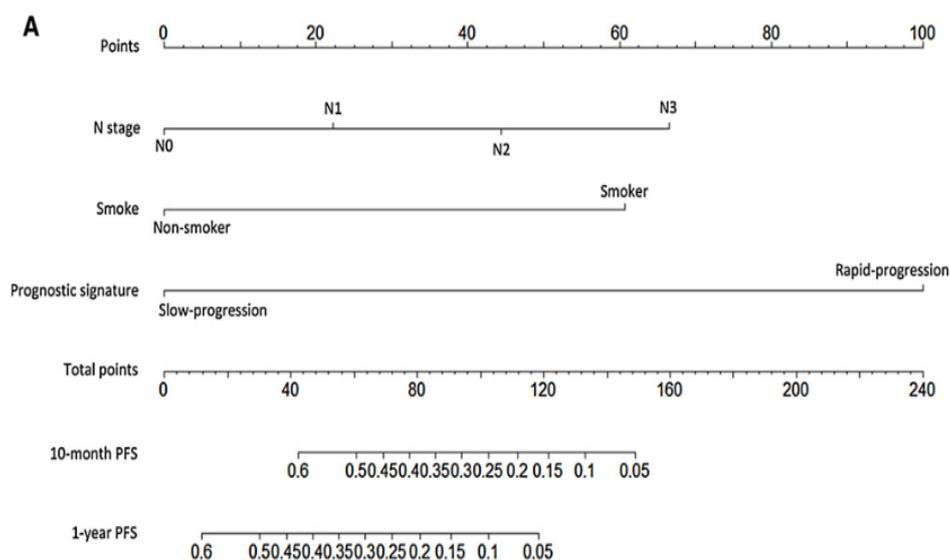


Figura 31. Nomograma pronóstico de SLP en función del tipo de progresión, el estado de fumador y la afectación ganglionar. (210)

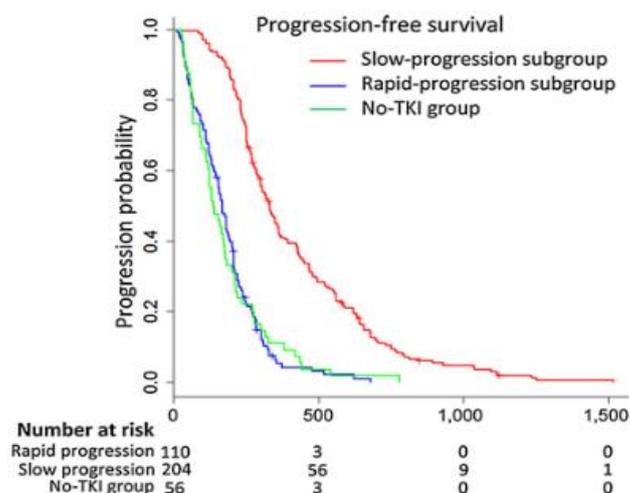


Figura 32. Diferencias en supervivencia libre de progresión en función del tipo de progresión. (210)

En otro estudio, la reducción de volumen a las 8 semanas(210) es asociado con supervivencia global en los pacientes tratados con ITK de primera línea y contribuye a la decisión terapéutica para identificar los pacientes que se beneficiarían de un tratamiento adicional tras las 8 semanas.

De 13043 pacientes entre 2011-2014(211) la supervivencia global a 1 y 2 años en pacientes sin mutación *EGFR* fue 52,8% y 28,5% respectivamente mientras que 73,9% y 44,1% en *EGFR* positivo. En el subgrupo de los pacientes *EGFR* mutado los factores seleccionados fueron: **edad, género, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, número de ganglios examinados, estadio tumoral, intervención quirúrgica, radioterapia, primera línea de quimioterapia, ECOG, derrame pleural y hábito tabáquico.** El índice de concordancia fue de 0,83 en *EGFR* positivo.

Del estudio BR21(212) con erlotinib vs placebo en pacientes no seleccionados por la mutación *EGFR* en segunda línea, se desarrolló un índice pronóstico que predecía la supervivencia en los pacientes tratados con erlotinib. Con el estudio de 10 factores predictivos se subdividía en 4 subgrupos para determinar la supervivencia con erlotinib: **la historia de fumador, el PS, la pérdida de peso, anemia, LDH, respuesta a previa quimioterapia, tiempo desde el diagnóstico, número de previos regímenes, número de copias del receptor de crecimiento epidérmico junto con la etnia.**

Además de factores clínicos, varios factores moleculares son también conocidos asociados con PFS o resistencia a los ITK, como por ejemplo la expresión de TTF1(213), receptor beta de estrógenos(214), ó KRAS(215) o PI3K(216).

En una revisión sistemática y meta-análisis de estudios randomizados para explorar diferencias en los resultados asociados con los ITK entre los subgrupos de pacientes con mutación en *EGFR*(217). En la población de 4465 pacientes con mutación *EGFR*, existían interacciones significativas en PFS para el **género** (varones vs mujeres; ratio HRs 1,2 95% CI 1.12-1,56) **tabaquismo** (fumador vs no fumador HRs 1,26; 95% CI 1,05-1,51) **y el tipo de mutación** (exón 21 L858R vs delección exón 19; HRs 1,39; 95% CI 1,18-1,63). **Por tanto, en varones, fumadores y la mutación L858R derivan de menor beneficio de los ITK.**

5.5. CONCEPTO DE LARGO SUPERVIVIENTE EN CÁNCER DE PULMÓN

A pesar que la resistencia secundaria es la regla, hay publicados casos clínicos con largas supervivencias, en pacientes que reciben varias líneas de tratamiento y tienen supervivencias **mayores de 10 años** (218), pero es desconocido si dicho subgrupo de pacientes tiene algo que les diferencia del resto y más aún el pequeño grupo de pacientes que no han progresado nunca durante el inhibidor tirosina quinasa (219). Lo cierto es que son casos que mantienen largas respuestas con el ITK y en algunos casos también respuestas prolongadas con la quimioterapia(220).

En este caso clínico publicado por Yamnaka Y et al, se evidencia una larga respuesta tras afatinib a pesar de la discontinuación del fármaco(221). El paciente presentaba una delección del exón 19 y tenía afectación hepática, obteniendo con afatinib respuesta completa, tras recibirlo durante 2 años, se suspendió el tratamiento a raíz de una intervención quirúrgica por otra causa y el paciente mantuvo la respuesta completa en los siguientes 18 meses de seguimiento.

Algunos de estos pacientes largos supervivientes no realizan resistencia adquirida, que prácticamente es una norma por la selección clonal con el inhibidor tirosina quinasa, en algunos casos estos pacientes progresan, pero reciben periodos de lavado con quimioterapia donde se consigue volver a obtener respuesta con otro inhibidor tirosina quinasa.

En este caso clínico publicado en 2007(222), un paciente con inicial mal PS y mutación en el exón 19 tuvo una supervivencia global de 10 años con el inicio de un inhibidor tirosina quinasa, con SLP de 7 años obteniendo una respuesta completa durante erlotinib y en segunda línea QT basada en platino-gemcitabina. En 2011(223) también se publicaban dos casos con respuesta patológica completa tras erlotinib en dos pacientes con afectación metastásica ósea. La paciente presentaba mutación en el exón 19, tras 30 meses de erlotinib fue intervenida con respuesta completa pulmonar. Tras 4 años de tratamiento con erlotinib se decidió suspender el tratamiento y mantener observación, sin datos de recidiva en el momento de la publicación del estudio mientras que el otro paciente fue intervenido tras 9 meses de erlotinib y en el momento de la publicación lleva 19 meses sin datos de recidiva/progresión.

A pesar de que la tasa de respuestas objetivas con ITK es de en torno al 60-70%, pocos casos obtienen una respuesta completa. El efecto de la heterogeneidad tumoral en la respuesta ha sido confirmado en varios estudios. Yamanaka Y, et al. Gottschling S, et al. Nakatomi K, et al. Jovanovic D, et al. Weber B, et al. La cola de las curvas de supervivencia de esta revisión de pacientes del mundo real en Japón con pacientes *EGFR* mutados(197), nos deja de manifiesto que existe un subgrupo de largos supervivientes mayor de 60 meses.

En pacientes con afectación cerebral como única localización también existen casos descritos de larga supervivencia. La probabilidad de desarrollar metástasis cerebrales es alta en los pacientes con mutación *EGFR*, en torno al 50% durante los cinco años desde el diagnóstico. La difusión pasiva a través de la barrera hematoencefálica está limitada en las drogas lipofílicas y pequeñas como son los fármacos ITK. La concentración en el LCR y la penetración de erlotinib es mayor que la de gefitinib, lo que supone que los pacientes con erlotinib pueden tener mayores PFS siendo más efectivo en la afectación cerebral, especialmente en las metástasis leptomeníngeas, sin embargo, no está claro si erlotinib es más efectivo para las metástasis intracraneales(224). Del estudio de primera línea de osimertinib(119) se obtienen datos de mejor tasa de respuestas a nivel cerebral de osimertinib 91% vs 68% y que la mediana de supervivencia libre de progresión cerebral en la rama de osimertinib no se ha alcanzado siendo de 13,9 meses con los inhibidores 1^a G. Osimertinib en un análisis de subgrupos de pacientes con metástasis cerebrales, obtuvo un 52% de reducción del riesgo de progresión con osimertinib, confirmando que es superior que erlotinib y gefitinib en el control a la afectación cerebral(225). Los pacientes con afectación cerebral localizada, tiene opciones de tratamientos locales como cirugía o radiocirugía lo que puede asociar un claro beneficio en supervivencia global si es la única localización de progresión tumoral. Existen casos clínicos de nuestro propio hospital con sólo progresión cerebral tratada localmente y manteniendo el inhibidor TK para el control extracraneal con largas supervivencias que llegan a 10 años. En un artículo que revisa 36 pacientes con mutación *EGFR* con afectación cerebral con opciones de tratamiento local quirúrgico, la supervivencia fue prolongada al combinar cirugía tanto del primario como la afectación cerebral con los inhibidores tirosina quinasa(226).

En el análisis de los largos respondedores de los estudios de afatinib (LUX-Lung 3, LUX-Lung 6, LUX-Lung7(227)), se identificaban a estos pacientes como aquellos que recibían el tratamiento durante 3 o más años. Un 10-12% de los pacientes en cada estudio eran identificados como largos respondedores. En cada estudio la proporción de pacientes con del19 fueron fue mayor en estos pacientes (63-79%) que, en la población global, la proporción de metástasis cerebrales fue del 4-11% mientras que en la población global estaban presentes en un 11-16%. Sólo un 8% en el LUX-Lung 3 y un 4% en el LUX-Lung 6 tenían tumores con mutaciones infrecuentes comparado con un 11% en la población global. La mediana de SLP en dichos pacientes fue 49,5, 55,5 y 42,2 meses en LUX-Lung 3, 6 y 7 respectivamente con una mediana de seguimiento para el análisis de SG de 64,6, 57 y 42,1 meses sin poder estimar la SG debido al pequeño número de muertes en esos subgrupos. No había diferencias en los resultados de eficacia según los subgrupos analizados (edad, género, raza, ECOG o mutación).

En el IRESSA programa de acceso clínico (ICAP) se incluyeron entre junio-11 y enero 2013 que habían obtenido un beneficio clínico previamente por gefitinib así se incluyeron pacientes que lo habían recibido desde 2001. Es un estudio no específico para pacientes mutados donde se realiza un análisis de los pacientes con larga supervivencia (229) que fueron 77 de un total de 191 (un 39%) aunque sólo disponemos el estudio de la mutación *EGFR* en 17 de ellos siendo sólo en 10 casos positivo, la mediana de duración de gefitinib fue de 11,1 años (7,8 años antes y 3,5 años durante el programa de acceso a gefitinib) con una supervivencia a los 10 años del 86% y a los 15 años del 59%. Son pacientes seleccionados que habían recibido al menos 3 años de tratamiento, por tanto, es posible la existencia de pacientes con larga supervivencia con un ITK.

En otras publicaciones del mismo acceso expandido con Gefitinib (230), en Suiza se marcaba como paciente largo respondedor al que superaba los dos años de tratamiento sin progresión.

Dado que no existe una definición única de largo superviviente, encontrando tanto artículos con 2 ó 5 años en la literatura(228), la definición utilizada en este trabajo es la de dos años en relación a los años de diagnóstico y tratamiento de nuestra cohorte (diagnosticados entre 2009-17).

5.6. BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y DE SUPERVIVENCIA

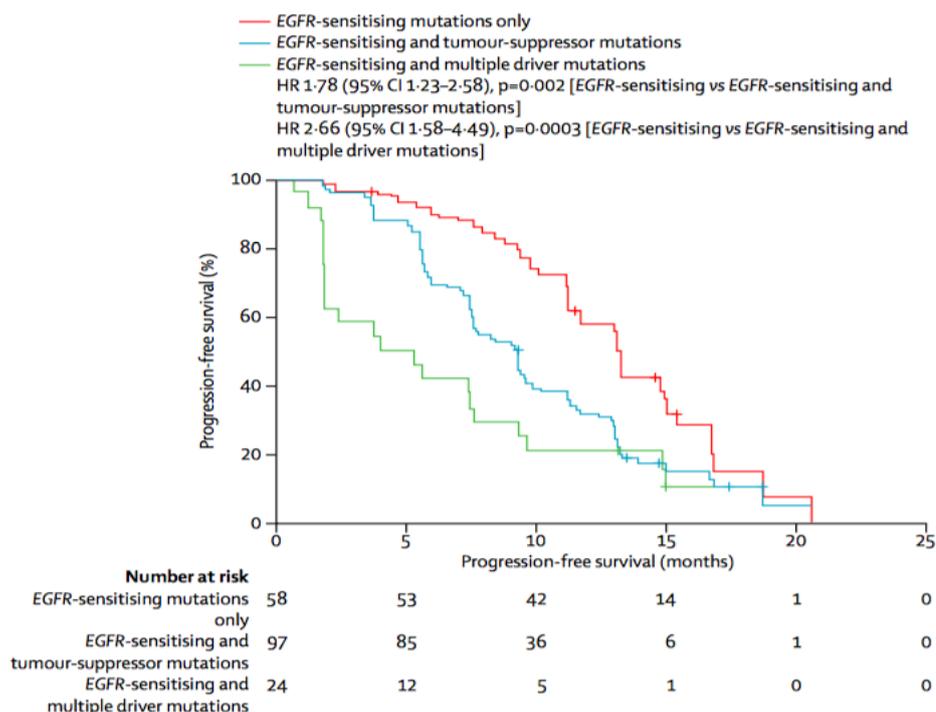


Figura 33. Curvas de SLP según la presencia de mutaciones sensibilizadores en *EGFR* sólo o con mutaciones en genes supresores o con múltiples mutaciones drivers.

A) Presencia de otras mutaciones en genes drivers o genes supresores. En un estudio publicado en 2018(229) se evaluaba mediante NGS de forma retrospectiva la presencia de comutaciones en genes supresores o en genes drivers asociado a mutaciones sensibilizantes en *EGFR* como la delección del exón 19 ó la L858R en el exón 21. Todos los pacientes iniciaban gefitinib, pero la supervivencia se modificaba considerablemente al analizar en función de la presencia de comutaciones, siendo menor en caso de mutaciones en genes supresores de tumores (*p53*, *RB1* o *PTEN*) y mucho menor en oncogenes (*MET*, *ERBB2*, *KRAS*, *BRAF*, *RET*, o *ROS1*). La SLP de este estudio se representa en la Figura 33.

B) TMB (Tumor Mutational Burden): M Chen et al(230) analiza también mutaciones concurrentes en los casos *EGFR* mutados y encuentra que la fusión de *ALK*, la amplificación de *MET* y la mutación *BRAFV600E* sólo se encontraba en los casos con PFS más corto, concluyendo que los pacientes con menor SLP son aquellos que tienen más mutaciones driver, en cambio no evidenciaba diferencias en función del TMB. Offin (231) et al determinan el TMB en todos los pacientes con mutación *EGFR*, objetivando que los pacientes con TMB más altos tenían intervalos de progresión más cortos caracterizando probablemente a los pacientes con mayor heterogeneidad genética, serían los pacientes que menos tiempo se van a mantener con

un inhibidor tirosina quinasa y van a precisar probablemente quimioterapia. En un grupo de 16 pacientes con resistencia primaria (progresores antes de los 6 meses) se realizó secuenciación y se compararon con 12 pacientes largos respondedores >24 meses de PFS, tenían mutaciones de sensibilidad Del19 o L858R. De los pacientes con corto intervalo de libre de progresión, un 88% tenía mutaciones en p53 frente al 13% en los de largo intervalo.

C) La delección de *PTEN* junto con su baja expresión y expresión de *MET* FISH positivo, fueron predictores independientes de menor tiempo libre de progresión en otro estudio(232). La mutación en el gen *PIK3CA* puede ocurrir junto con la mutación de *EGFR* confiriendo resistencia a los ITK (gefinitib) al menos in vitro(233).

D) En una revisión de 137 pacientes con mutación *EGFR* del Dana Farber entre 2002-2009(234) que no tenían acceso a los inhibidores de 2 y 3 G, se objetivó una supervivencia global a 5 años del 14,6%, con una mediana de SLP de 12,1 meses (95% CI 10,2-13,5) y supervivencia global de 30,9 meses (95% CI 28,2-35,7). En el análisis multivariante las **delecciones del exón 19, la ausencia de afectación extratorácica o cerebral y no ser fumador eran factores asociados al aumento de supervivencia**. Desde la aparición de osimertinib como inhibidor específico de la mutación T790M, los datos de supervivencia a 3 años son de un 37%(235).

E) La **respuesta precoz** definida como respuesta completa o parcial en la primera reevaluación realizada a los 2 meses del inicio del tratamiento ha sido evaluada como factor pronóstico de supervivencia. Tanto la mediana de SLP como la SG es mayor en los pacientes que alcanzan una respuesta precoz. Por lo tanto, puede ser un identificador precoz de los pacientes que se van a beneficiar más tiempo del inhibidor TK(236). Datos de los estudios EURTAC, IPASS, ENSURE, LUX-Lung 3 y LUX-Lung 6 fueron utilizados para evaluar si la profundidad de la respuesta a las 6 y 12 semanas tenía impacto en la supervivencia, siendo no significativos los resultados, por lo que no se debería utilizar como un marcador subrogado de beneficio en supervivencia(237).

F) No todas las delecciones del exón 19 son iguales(238) y este estudio lo refleja, donde se analizaron 195 pacientes con delecciones de exón 19 recibiendo un ITK entre Julio 2011 y Junio 2019 (analizado de forma retrospectiva). De las 20 variantes de delecciones, fueron divididos en tres grupos en función del primer residuo de la delección, incluyendo E746, L747 y otros T751 o S752. La mediana de SLP fue diferente según los subgrupos ($p < 0,001$). Los que tienen la delección en el exón 19 que comienzan en T751 o S752 tienen la menor supervivencia 2,9 meses, mientras que E746 11,4 meses y aquellos con L747 17,2 meses. Analizando los 140 que habían progresado, las delecciones que comenzaban por T751 o S752 estaban asociadas a la menor incidencia de T790M (16,7%).

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS

Los inhibidores tirosina quinasa (ITK) son una terapia dirigida que está establecida en los pacientes con mutación *EGFR* en cáncer de pulmón no célula pequeña y actualmente tiene su aprobación en primera línea tanto de los ITK de 1ª, 2ª y recientemente de Osimertinib de 3ª generación en base a diferentes estudios randomizados.

De forma complementaria, se puede obtener importante información de los datos de estudios de vida real, que nos puede dar una visión de la eficacia y seguridad de los fármacos en el uso clínico de la práctica asistencial. De dacomitinib sólo tenemos información de datos de ensayo clínico dado que no tiene su aprobación en la EMA y de osimertinib hay más datos en la indicación de aparición de la mutación de resistencia T790M dado que para su aprobación en primera línea es muy reciente. Con los resultados del estudio FLAURA, parece que osimertinib sería la primera línea a utilizar en todos los pacientes, pero existe la duda sobre si es necesario tratar a todos los pacientes del mismo modo, con la misma secuencia.

Quizás puede existir un grupo de pacientes con menor riesgo de progresiones precoces o sintomáticas que puedan recibir una terapia secuencial con ITK-QT y posteriormente ITK 3ªG, que puedan ser capaces de recibir varias líneas de tratamiento. Diferenciar a esos pacientes de buen pronóstico en los que se pueda hacer un planteamiento de tratamiento con una secuencia podría ser útil para decidir la terapia de primera línea y tener en mente la secuencia posible en caso de progresión. Además, sería importante, ser capaz de dar una probabilidad de supervivencia en función de las características basales antes del inicio del tratamiento lo cual podría ayudar a tomar la decisión sobre el tratamiento que debe recibir el paciente, además de poder dar información pronóstica individualizada a cada paciente.

Al utilizar datos de la vida real para poder obtener esta información, podemos tener datos de subgrupos de pacientes no incluidos en los ensayos clínicos randomizados como pacientes con metástasis cerebrales al diagnóstico o cuando tienen otras mutaciones diferentes de las mutaciones de sensibilidad (del19 y L858R).

Algo que no está estudiado en los ensayos clínicos randomizados es la información acerca de la supervivencia con las diferentes secuencias de los tratamientos (por ejemplo, ITK-ITK-ITK vs no ITK-ITK-ITK). Existen datos de forma observacional y prospectiva de estudios como el GioTag, donde se conoce la supervivencia de los pacientes que tras afatinib desarrollaron T790M y reciben osimertinib, lo cual es una población muy seleccionada sin analizar otras secuencias. Pero lo que es cierto, es que lo que debe cambiar la práctica asistencial son los ensayos randomizados no los datos de vida real de la terapia secuencial.

Al analizar las características de los pacientes que tienen una supervivencia de al menos 24 meses, podemos buscar si existen características comunes que nos hacen poder predecir los pacientes que van a tener mejor supervivencia, previamente al inicio del tratamiento. Si esos pacientes tienen mayor probabilidad de supervivencia, podrían ser los candidatos a poder recibir más líneas de tratamiento y por lo tanto secuenciar fármacos sin precisar iniciar con el ITK de 3ªG. En este estudio intentamos revisar los datos de vida real del registro español de tumores torácicos del GECP, para poder analizar las características de los pacientes incluidos como pacientes de vida real e identificar los pacientes que tienen una supervivencia mayor de 24 meses para analizar sus características distintivas y poder plantear un modelo que sea capaz de dar información pronóstica de SG. Además, revisaremos las secuencias de tratamientos que han recibido los pacientes y las relacionaremos con la supervivencia para valorar si es posible identificar una mejor secuencia y daremos los datos de la supervivencia en función del tipo de mutación en *EGFR*.

La hipótesis principal del trabajo, por tanto, es, saber si las características clínicas y patológicas de los pacientes con supervivencias mayores a 24 meses (considerados en nuestro estudio como grandes o largos supervivientes) nos pueden ayudar a identificar a aquellos que puedan beneficiarse de una secuencia de tratamientos sin precisar ITK de 3ª generación en primera línea.

2. OBJETIVOS

1. Describir las **características clínicas y patológicas** de la muestra incluida en el registro del grupo español de cáncer de pulmón (GECp) con mutación en *EGFR*.
2. **Identificar** pacientes con características de **grandes supervivientes**, definiendo “largo o gran superviviente” como los pacientes que sobreviven más allá de dos años tras el diagnóstico de NSCLC en estadios avanzados (estadios IIIB o estadio IV) con mutación *EGFR*.
3. Desarrollar un **modelo pronóstico con las características basales del paciente para ser un largo superviviente (>24 meses)**, y aplicarlo en práctica clínica habitual mediante implementación de un **nomograma**.
4. Identificar las diferentes **secuencias de tratamientos administrados** y relacionarla con la supervivencia global.
5. Estimar la supervivencia global en función del **tipo de mutación** en *EGFR*.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio basado en un registro de datos con inclusión de pacientes de forma predominantemente retrospectiva pero también prospectiva, es observacional y multicéntrico (más de 62 centros hospitalarios han participado). Utilizamos el Registro de tumores torácicos del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GECOP), seleccionando casos con cáncer de pulmón en estadios avanzados (IIIB y IV) no célula pequeña que dispongan de estudio mutacional en *EGFR* realizado y con mutación. La aprobación del protocolo fue obtenida de la revisión institucional del equipo del Hospital Universitario Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid) N° PI 148/15. El estudio ha sido realizado de acuerdo con la Declaración de derechos de Helsinki. La aprobación del protocolo fue obtenida de la revisión institucional en cada sitio de adherencia al estudio.

2. POBLACIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes del registro de tumores torácicos GECOP con carcinoma de pulmón no célula pequeña que fueran portadores de una mutación en *EGFR*.
- Los pacientes podrían haber recibido un tratamiento activo o únicamente paliativo.
- Estadios localmente avanzados irresecables o metastásicos: estadios IIIB y IV, con la clasificación TNM de la 7ª o de la 8ª edición según la clasificación vigente en el momento del diagnóstico. Por tanto, la población incluida en el estudio serán los estadios no quirúrgicos, habitualmente IIIB-IV (en la nueva clasificación existe el estadio IIIC no presente en la 7ª edición).
- Pacientes diagnosticados desde enero 2009 hasta diciembre de 2017, para garantizar un seguimiento mínimo de 24 meses.

Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados antes de la aprobación de gefitinib por la EMA para los pacientes con mutación *EGFR*, por lo que se excluyen los casos diagnosticados antes del 1 de enero 2009.
- Se excluyen los estadios precoces I, II y IIIA a pesar de que hayan podido recidivar y recibir posteriormente inhibidores tirosina quinasa.
- Pacientes con datos incongruentes, con ausencia de datos de fechas básicas e importantes como la fecha de *exitus*, fecha de diagnóstico y si no se disponía el dato de si habían recibido tratamiento.

El diagrama de flujo de los pacientes se representa en la Figura 34.

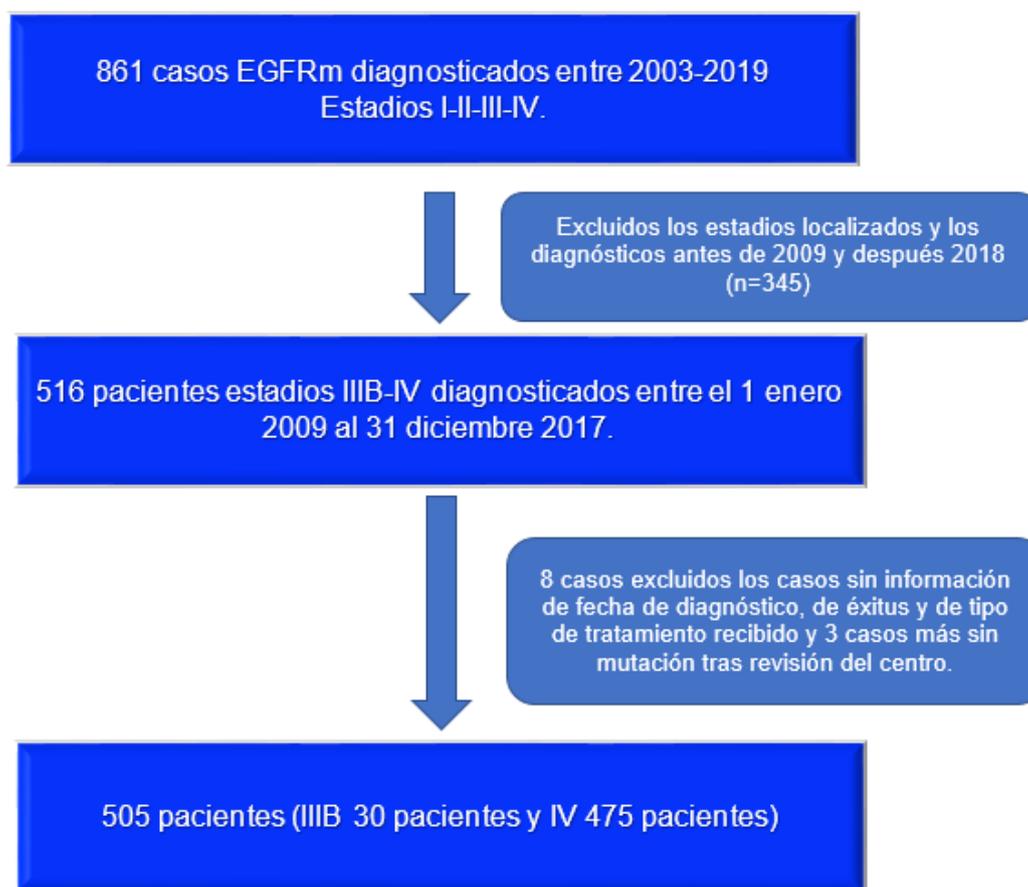


Figura 34. Diagrama de flujo de la selección de pacientes incluidos en el estudio

3. RECOGIDA DE DATOS

Los datos fueron recogidos en un sistema electrónico de captura de datos, donde cada investigador incluía la información de todos los pacientes con cáncer de pulmón tratado en su centro. Se recogían variables sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, molecular-genéticas y de los tratamientos recibidos y los resultados del tratamiento: respuesta, estado actual, fecha de muerte. La información recogida era clasificada en diferentes secciones:

- I) Historia personal del paciente, incluyendo su PS (performance status), consumo de tabaco (incluyendo la exposición al tabaco de forma pasiva), comorbilidades.
- II) Historia familiar de cáncer.
- III) Diagnóstico, incluyendo el tipo histológico y la clasificación TNM del tumor (incluyendo la localización de las metástasis en caso de estadio IV).
- IV) Tratamientos, que incluye información de todos tratamientos recibidos, incluyendo fechas de inicio y fin, así como los tratamientos específicos recibidos (cirugía, quimioterapia y radioterapia).
- V) Fecha de progresión tumoral, localización de la progresión tumoral y tratamiento.
- VI) Información molecular del tumor.

4. VARIABLES DEL REGISTRO ESPAÑOL DE CÁNCER DE PULMÓN (GECP)

- 1- Fecha de nacimiento.
- 2- Fecha de inclusión en el registro.
- 3- Fecha de firma del consentimiento informado en caso de seguimiento prospectivo.
- 4- Sexo (varón o mujer). Raza (caucásico, latino, asiático, africano, otros).
- 5- Hábito tabáquico:
nº de paq-años (nº de paq al día x nº de años fumando) y nº de cigarrillos al día.
Nunca fumadores: menos de 100 cigarrillos en toda su vida.
Ex- fumadores: han dejado de fumar al menos 1 año previo el diagnóstico (visita).
Fumadores: continúan fumando o dejaron de fumar menos de 1 año.
- 6- Estadio clínico (I, II, IIIA-IIIB-IIIC, IV) (ver Anexo I).
- 7- PS Performance Status o ECOG al diagnóstico (0-1-2-3-4) (ver Anexo III). En el caso de que el ECOG esté registrado en la historia clínica como Karnofsky se transformará según reglas de la OMS.
- 8- Tipo de histología (Adenocarcinoma, Adenoescamoso, Escamoso, Carcinoma de c grandes, NOS, sarcomatoide, carcinoma neuroendocrino de célula grande, otros).
- 9- Tipo de mutación en *EGFR*:
Deleción del exón 19,
Exón 21 L858R,
Inserción exón 20,
Exón 18 G719X,
Mutación T790M,
NOS no especificada.
Mutaciones combinadas o múltiples (especificación).
- 10- Fecha de diagnóstico inicial (diagnóstico anatomo-patológico)
- 11- Síntomas al diagnóstico (sintomático o asintomático).
Tos, dolor, disnea, hemoptosis, anorexia, astenia, otros.
Pérdida de peso del 10% en los tres últimos meses.
- 12- TNM
- 13- Tamaño del tumor primario.
- 14- Presencia de metástasis cerebrales al diagnóstico.
- 15- Presencia de metástasis hepáticas al diagnóstico.
- 16- Presencia de metástasis pulmonares, pleural, pericárdica, afectación meníngea, hueso, linfangitis, suprarrenal, subcutánea, peritoneal, páncreas, tejidos blandos, otras.
- 17- N de órganos con metástasis: 0, 1, 2, 3 ó más de 3 órganos.
- 18- Participación en ensayo clínico: sí o no.
- 19- Tipo de terapia recibida: QT o ITK u otros.
- 20- Esquema de tratamiento recibido (1ª línea de tratamiento: Esquema F1-F2-F3) ...
- 21- Fecha de inicio y de fin de cada línea de tratamiento recibido.
- 22- Primera línea de tratamiento con su fecha de inicio y fin del tratamiento.
- 23- Tipo de respuesta objetivada (Anexo IV) RC, RP, EE y progresión.
- 24- Tratamiento de segunda línea, fecha de inicio y fin del tratamiento.
- 25- Tratamiento de las líneas sucesivas.
- 26- Se han realizado marcadores moleculares durante el transcurso de la enfermedad sí o no. Si se han realizado cual ha sido el resultado.
- 27- Fecha de tratamiento quirúrgico y fecha de administración de radioterapia.
- 28- Tipo de tratamiento quirúrgico: diagnóstica, curativa, paliativa o rebiopsia.
- 29- Tipo de tratamiento de radioterapia: radical, adyuvante, paliativa, profiláctica o neoadyuvante.

- 30- Área de administración del tratamiento de radioterapia: pulmón, cerebro, óseo, otros.
- 31- Fecha de último contacto.
- 32- Situación en el momento del último contacto: Vivo con enfermedad, Vivo sin enfermedad, fallecido o pérdida de seguimiento.
- 33- Fecha de fallecimiento y causa de fallecimiento (cáncer de pulmón u otras).

5. TIPOS DE TERAPIAS DE PRIMERA LÍNEA UTILIZADAS EN EL REGISTRO DE TUMORES TORÁCICOS CON PACIENTES *EGFR* MUTADOS

5.1. TRATAMIENTOS

- Ningún tratamiento.
- ITK de primera generación: erlotinib o gefitinib.
- ITK de segunda generación: afatinib o dacomitinib.
- ITK de tercera generación: osimertinib o rociletinib.
- ITK 1ª generación (erlotinib) + antiangiogénico.
- ITK 2ª generación (afatinib) + anti *EGFR* (Cetuximab).
- QT+ gefitinib y posterior gefitinib de mantenimiento.
- Quimioterapia basada en platino con pemetrexed.
- Quimioterapia basada en platino sin pemetrexed.
- Pemetrexed en monoterapia.
- Otras quimioterapias.
- Ensayo Clínico (inmunoterapia, otros).

Para los análisis agrupamos los tratamientos en:

- ITK, no ITK (que incluye todos los tratamientos de quimioterapia y fármacos de ensayo clínico).
- ITK no osimertinib y ITK osimertinib.
- ITK de 1ªG, ITK de 2ª G y ITK de 3ªG.

5.2. SECUENCIAS DE LAS DISTINTAS TERAPIAS

A continuación, se enumeran las distintas secuencias con tres y dos líneas de tratamiento:

Secuencias con 3 líneas:

No1L-No2L-No3L
ITK-No2L-No3L
ITK-ITK-No3L
ITK-ITK-ITK
ITK-ITK-NoITK
ITK-NoITK-No3L
ITK-NoITK-ITK
ITK-NoITK-NoITK
NoITK-No2L-No3L
NoITK-ITK-No3L
NoITK-ITK-ITK
NoITK-ITK-NoITK
NoITK-NoITK-No3L
NoITK-NoITK-ITK
NoITK-NoITK-NoITK

Secuencias con 2 líneas:

No1L-No2L
ITK-No2L
ITK-ITK
ITK-NoITK
NoITK-No2L
NoITK-ITK
NoITK-NoITK

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

6.1. DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas mediante frecuencias absolutas y relativas; y en las variables numéricas, mediante la media y desviación estándar o mediana y percentiles 25 y 75, según cumplimiento de la asunción de normalidad.

Se define paciente **largo superviviente** con cáncer de pulmón avanzado *EGFR* mutado como aquel con supervivencia global mayor de 2 años (>24 meses de SG). La supervivencia global se define como el tiempo desde el diagnóstico por anatomía patológica (AP) hasta exitus o último seguimiento (en ese caso, el paciente se censura en esa fecha), según los criterios de la NCI (*National Cancer institute*).

El **análisis univariante** para identificar factores asociados a supervivencia >24 meses, se llevó a cabo con la prueba U Mann-Whitney o T-Student para contrastar variables numéricas y prueba de Chi-cuadrado o estadístico exacto de Fisher para contraste de hipótesis de variables categóricas, según proceda. Se hizo una revisión de la literatura para identificar variables asociadas a supervivencia(208,234,239). Se identificaron aquellas variables que se recogen antes del inicio del tratamiento para poder estimar la probabilidad de supervivencia en el momento del diagnóstico.

Con las variables identificadas en la literatura y aquellas que resultaron significativas en el análisis univariante, se llevó a cabo un **análisis multivariable** mediante regresión logística binaria. Se realizó un diagnóstico de colinealidad y una estrategia de modelización hacia atrás automática, fijando el umbral para permanecer en el modelo en $p < 0.10$. Una vez obtenido el modelo final, se evaluó su validez interna mediante técnicas de *bootstrapping*, con 100 replicaciones.

Para poder construir un **nomograma** (204) es necesario la definición de la población y el objetivo, identificar las variables predictivas, especificando el modelo estadístico y realizando su validación finalmente. Para mejorar la interpretación y aplicación del modelo pronóstico en práctica clínica habitual, se ha desarrollado un nomograma. La validez de un modelo para aplicarlo en el medio asistencial se basa en tres propiedades: discriminación, calibración y utilidad.

El **análisis de la supervivencia global**, se ha realizado mediante curvas de Kaplan-Meier y comparación con la prueba de log-rank. Como medida complementaria a la función de supervivencia, se ha empleado la **media de tiempo de supervivencia restringido a 24 meses (Restricted Mean Survival Time, RMST)**. Mediante la RMST, se define una ventana temporal y se estima la esperanza de vida promedio dentro de esta ventana. Este índice permite comparar tratamientos, características de los pacientes y presencia de mutaciones sin tener que asumir una proporcionalidad del riesgo a lo largo del tiempo, como sí requiere el análisis de regresión de Cox. (239,240). El nivel de significación se ha fijado en 0,05. El paquete estadístico utilizado es Stata/IC v.16 (StataCorp. 2019. Stata Statistical Software: Release 16. College Station, TX: StataCorp LLC.)

6.2. NOMOGRAMA. DISCRIMINACIÓN

Es la capacidad para distinguir entre los distintos estados o eventos de una enfermedad. Ya no solo que sea capaz de expresarnos un porcentaje de que algo ocurra o no, sino que sea capaz en base a este porcentaje de distinguir entre los casos en que ese algo acontezca o no.

Se analiza mediante curvas de rendimiento diagnóstico o curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) y concretamente mediante la determinación del índice de concordancia que equivale al área debajo de la curva (AUC), denominado índice-C (ver Figura 35B). Así en caso de un AUC de 0,50 equivale a una capacidad de discriminación nula del modelo predictivo teniendo la misma valía que lanzar una moneda al aire y esperar a cara o cruz. Cuando AUC-ROC llega a 0,70 se considera como aceptable la capacidad de discriminación del modelo, es buena si es de 0,80 y obviamente es perfecta si llega al 1. Si el índice-C del modelo es 0,65 puede discernir a un paciente con un evento de un paciente sin un evento en el 65% de las veces. El AUC permanece constante independientemente de la estimación individual del nomograma mientras que, si es aplicado en una cohorte distinta, el AUC difiere. Por tanto, la discriminación evalúa el grado en que el modelo distingue entre individuos en los que ocurre el evento y los que no. Como medida de discriminación se utiliza el índice-C, que es una generalización del área bajo la curva ROC. Esta representa para todos los pares posibles de individuos formados por un individuo en el que ocurrió el evento y otro en el que no, la proporción de los que el modelo predice una mayor probabilidad para el que tuvo el evento. A partir de un área de 0,7 la discriminación del modelo se considera aceptable (236,237). Se estimó la discriminación del modelo y la correspondiente ajustada por Bootstrap mediante el índice-C.

6.3. NOMOGRAMA. CALIBRACIÓN

Es la concordancia entre las probabilidades predichas por el modelo y la incidencia real de un evento o enfermedad. Es decir, si el modelo predice que en un contexto determinado que un resultado ocurre en el 80% de los casos, significa que en dicho contexto y en la realidad de mi práctica asistencial este resultado realmente se dé en 8 de cada 10 casos. La forma más gráfica y visual de estimar la calibración es mediante curvas de calibración (ver Figura 35) en las que las probabilidades predichas se suelen representar en el eje de abscisas y la incidencia real observada en nuestro medio se suele representar en el eje de ordenadas. De este modo la situación ideal corresponde a la recta que discurre por la bisectriz del ángulo del eje de coordenadas de modo que probabilidades predichas e incidencias observadas coincidieran, toda recta/curva que discorra por el área superior a esta bisectriz supondrá una infravaloración en tanto que las probabilidades predichas serán inferiores a la incidencia observada en la realidad y toda recta/curva que discorra por el área inferior a la bisectriz corresponderá a una sobrevaloración del modelo en el que sus probabilidades predichas serán superiores a la realidad observada. Es la calibración y no la discriminación la que indica como está de cerca la predicción del modelo (205–207). Se define la calibración como la concordancia entre las frecuencias observadas y la probabilidad predichas por el modelo. Compara el número predicho de eventos con el número observado en grupos de individuos.

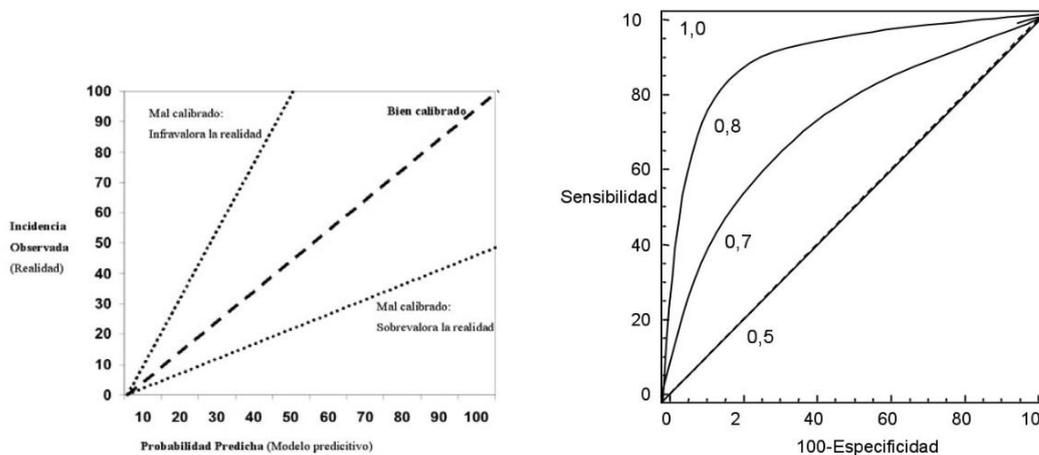


Figura 35. (A) Curvas de calibración. (B) Esquema interpretativo sobre las áreas bajo la curva ROC (discriminación). (203)

6.4. NOMOGRAMA. UTILIDAD CLÍNICA

Es la aplicabilidad práctica del modelo para conocer como el nomograma mejora mi práctica clínica habitual. Una validación prospectiva del nomograma sería una de las maneras de conocer su utilidad clínica. Las limitaciones del nomograma son que se asumen que los datos son estáticos en el tiempo, junto con la falta de estandarización en cómo se publican los datos y puede ser ampliamente variable. Los efectos del nomograma en la toma de decisiones del médico y paciente. Una buena interpretación no implica una buena utilidad clínica. La selección de la terapia debería idealmente estar basada en ensayos clínicos y no en nomogramas.

7. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio sigue las indicaciones de la Declaración de derechos de Helsinki. La aprobación del protocolo fue obtenida de la revisión del comité de ética de cada centro incluido en el estudio. El registro fue aprobado en 2016 (en agosto) por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y registrado en la base de datos ClinicalTrials.gov (NCT02941458). La aprobación del protocolo fue obtenida en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda mediante la revisión en el comité de ética N (No. PI 148/15).

V. RESULTADOS

1. RESULTADOS DEL OBJETIVO 1: DESCRIBIR LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LA MUESTRA INCLUIDA EN EL REGISTRO DEL GRUPO ESPAÑOL DE CÁNCER DE PULMÓN (GECIP) CON MUTACIÓN EN *EGFR*

1.1. DESCRIPTIVA DE LA POBLACIÓN GLOBAL

1.1.1 Variables sociodemográficas

Descriptiva de toda la cohorte incluida en el análisis (Tabla 9). Se incluyeron en total 505 pacientes. La media de **edad** al diagnóstico fue de 64 años, con una desviación estándar 12,22 años.

En cuanto a la distribución por **sexos**, fueron 307 mujeres (60,8%) mientras que sólo 198 casos fueron hombres (39,2%). La distribución por **ECOG**, un ECOG 0 lo presentaban 160 casos (31,75%), 272 casos un ECOG 1 (53,97%), mientras que 55 casos ECOG 2 sólo un 10,91%, ECOG 3 15 casos (2,98%) y ECOG 4 2 casos (0,40%). Ver diagramas en la Figura 36.

Disponemos del dato de **historia de tabaquismo** en 498 casos, siendo nunca fumadores en 269 casos siendo un 54,02%. En cambio, pacientes exfumadores eran 168 casos, 33,73% y fumadores activos 61 casos (12,25%). El dato de **convivir con un fumador** (fumadores pasivos) sólo lo conocemos de 173 pacientes, donde 43 de ellos sí convivían con un fumador (24,86%) mientras que 130 no convivían con un fumador (75,14%).

De los 382 pacientes donde se dispone el dato de la **pérdida de peso**, en 104 existe una pérdida mayor del 10% en los últimos 3 meses (27,3%) mientras que en 278 no se objetiva ese signo (72,77%).

Tabla 9. Tabla descriptiva de las características socio-demográficas.

VARIABLES SOCIO-DEMGRÁFICAS	nº VÁLIDO DE CASOS	n (%)
Edad	505	
Media de edad (sd), años		64 (12,22)
Sexo	505	
Hombre	198	39,2%
Mujer	307	60,8%
ECOG	504	
0	160	31,75%
1	272	53,97%
2	55	10,91%
3	15	2,98%
4	2	0,40%
Pérdida de peso	382	
Sí	104	27,23%
No	278	72,77%
Historia de tabaquismo	498	
Nunca fumador	269	54,02%
Ex fumador	168	33,73%
Fumador activo	61	12,25%
Convive con fumador	173	
Sí	43	24,86%
No	130	75,14%

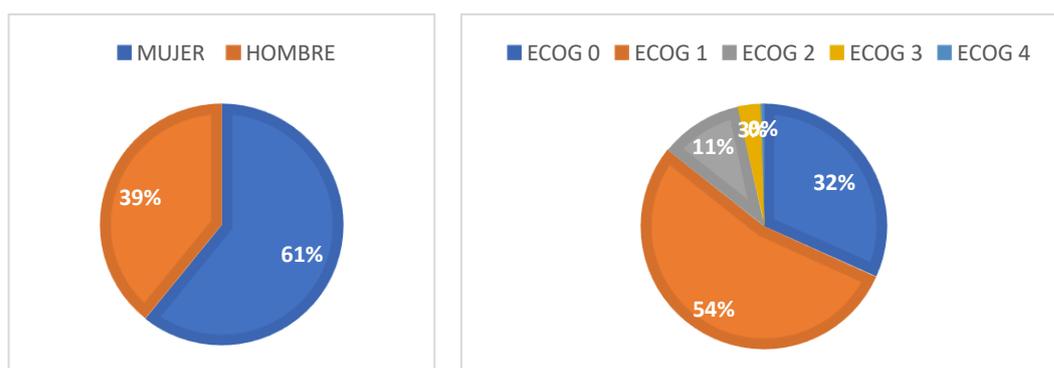


Figura 36. Porcentajes en diagrama sectorial de la distribución del sexo y el ECOG.

1.1.2 Variables clínicas relativas al tumor. Mutaciones.

De los 505 pacientes incluidos, sólo 30 eran estadios IIIB mientras que los 475 restantes eran estadios IV (94,06%). De entre las histologías, la más frecuente es adenocarcinoma con 482 casos (95,45%). Sólo en 10 casos son recogidos como histología escamosa y en 3 adenoescamoso. En 5 casos la biopsia fue de carcinoma de células grandes y en 3 casos únicamente carcinoma sin poder especificar el subtipo histológico. En un paciente se informaba como neuroendocrino de célula grande y otro caso otra histología. Ver Tabla 10.

Tabla 10. Distribución de los pacientes por estadios, histología y por tipo de mutación.

Distribución de estadios	n	%
Estadio IIIB	30	5,94%
Estadio IV	475	94,06%

Histologías	n	%
Adenocarcinoma	482	95,45%
Adenoescamoso	3	0,59%
Escamoso	10	1,98%
Carcinoma de c grandes	5	0,99%
Carcinoma neuroendocrino de c grande	1	0,20%
Carcinoma NOS	3	0,59%
Otros	1	0,20%

Tipos de mutaciones	n	%
Delección del exón 19	279	55,2%
L858R	143	28,3%
Inserción exón 20	24	4,7%
Exón 18 G719X	17	3,4%
S768I	10	2%
Desconocida	20	4%
L861Q	2	0,4%
T790M al diagnóstico	25	4,9%
Total	520 (por dobles mutaciones/mutaciones compuestas)	

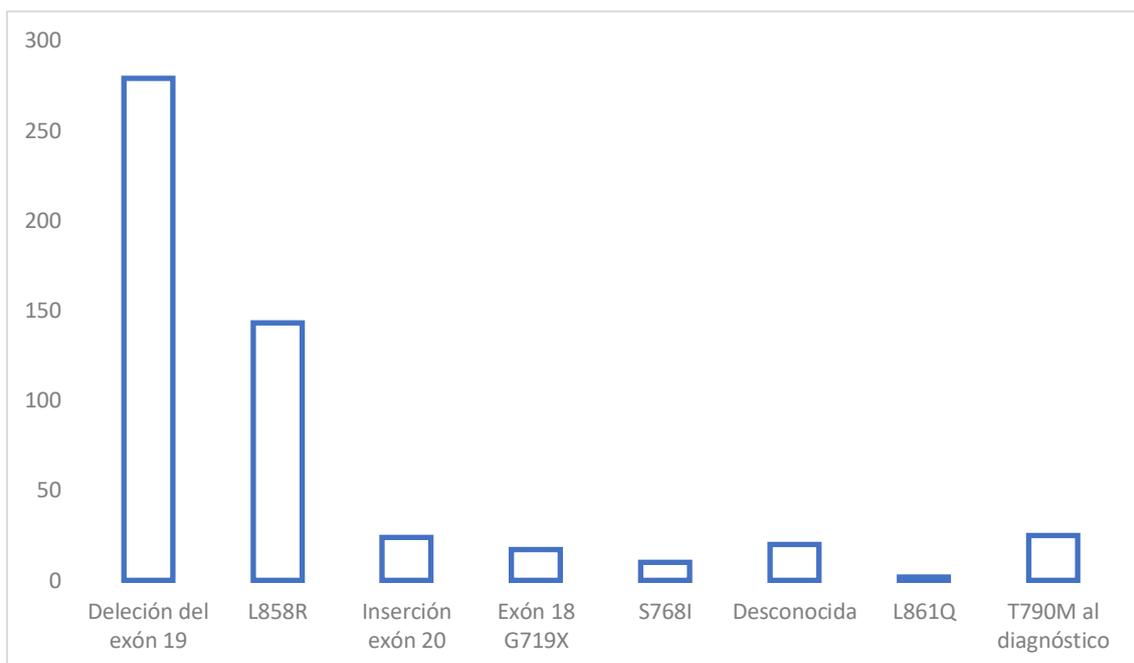


Figura 37. Distribución de las distintas mutaciones en *EGFR* en nuestra cohorte.

Distribución de las mutaciones en *EGFR*: la deleción del exón 19 es la más frecuente, encontrándose en 279 pacientes que supone el 55,25% de todos los casos, contando con que porcentaje total es mayor del 100% por la existencia de dobles o mutaciones múltiples en un mismo paciente. La segunda mutación en frecuencia es la sustitución del exón 21 L858R en 143 pacientes suponiendo el 28,32%. La tercera mutación en frecuencia es la inserción del exón 20 en 24 casos en el 4,7%. En 20 casos no está recogida cual era la mutación concreta (4%). La mutación en el exón 18 G719X sólo está descrita en 17 casos (3,4%) y la S768I en 10 casos (2%) mientras que la L861Q en dos pacientes (0,40%); se puede ver en la Figura 37.

La **mutación T790M** se encuentra como única mutación en 22 pacientes (un 15% de todos los pacientes que presentan T790M). En 83 casos, se determina la mutación T790M en la evolución junto con la deleción del exón 19 (por tanto, en un **57% de los casos**) y con la sustitución L858R del exón 21 en 38 casos (**un 26 % de los casos**); se puede ver en la Tabla 11 y la Figura 38.

Tabla 11. Distribución de las mutaciones T790M en el exón 20.

Tipos de mutaciones T790M	N total	%
	146	
Del 19 + T790M (2 Del 19 + S768I + T790M)	83	57
L858R + T790M (2 L858R + S768I + T790M)	38	26
*G719X + T790M	1	2
*Mutación inicial desconocida + T790M	1	
*S768I + T790M	1	
T790M	22	15
	146	100

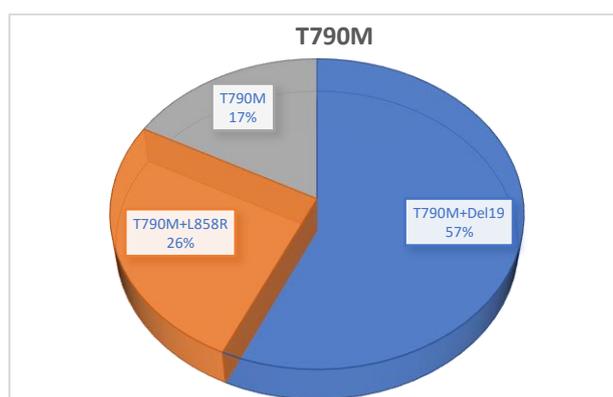


Figura 38. Distribución en gráfica sectorial de la mutación T790M.

Si dividimos los tipos de mutaciones entre mutaciones compuestas o únicas, la mayor parte de las veces se documentan como única mutación en 355 casos (70%), mientras que en 123 casos T790M era la mutación acompañante (24%) y sólo en 8 casos (2%) con mutaciones duales sin T790M. Hay 20 casos (4%) en el que se desconoce la mutación que tenían al diagnóstico. Ver Tabla 12.

Tabla 12. Distribución de las mutaciones compuestas vs las mutaciones únicas.

Tipos de mutaciones	N 505	%
Mutación única	355	70,2
Mutaciones duales con T790M (L858R+T790M+S768I 2 casos) (Del19+T790M+S768I 2 casos) (Desconocida + T790M 1 caso)	123	24,3
Mutaciones dual sin T790M	8	1,58
Desconocida	19*	3,76
Total	505	100

*En este cuadro son sólo 19 los casos desconocidos, porque hay un caso que desarrolla T790M unida la mutación inicial que no está especificada en el registro.

Tabla 13. Distribución de las mutaciones duales que no son T790M

Tabla duales no T790M	N	%
L858R + S768I	1	11,1
L858R + L861Q	2	22,2
G719X + S768I	1	11,1
L858R + Del 19	2	22,2
Inserción exón 20 + L858R	1	11,1
Inserción exón 20 + Del 19	1	11,1
Total	8	100

Dentro de las mutaciones compuestas (ver Tabla 13) nos encontramos que predominantemente ocurren con la mutación del exón 21 L858R, en 6 de los 8 casos. Existen dos casos con la mutación en S768I junto con L858R (pero uno de ellos también desarrolla T790M por lo que no está incluido) y otros dos casos L861Q junto con L858R. Un caso con la inserción del exón 20 junto con la mutación L858R y un caso de la inserción del exón 20 con la delección del exón 19. Existen dos casos que se componen a la vez de la mutación en exón 21 L858R y la delección del exón 19. La mutación del exón 18 G719X, en uno de los casos se dispone a la vez que la mutación S768I (ver Figura 39).

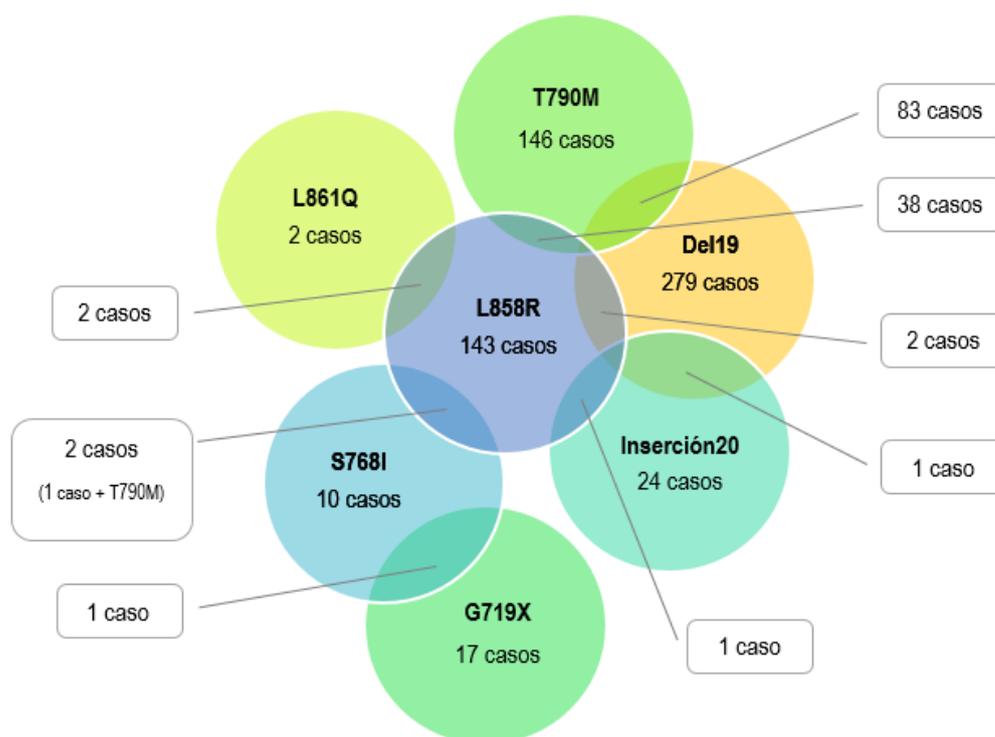


Figura 39. Diagrama de ven con las distintas mutaciones y sus combinaciones.

Tabla 14. Número de localizaciones metastásicas al diagnóstico.

Nº de localizaciones metastásicas	N total 505 casos	%
0	30	5,94
1	182	36,04
2	126	24,95
3	85	16,83
4	48	9,50
5	23	4,55
6	2	0,40
7	3	0,59
Desconocido	6	1,19
	Percentil 50 = 2	(p 25 = 1 p 75 = 3) (min 0 máx. 7)

Número de localizaciones metastásicas al diagnóstico (ver Tabla 14): Respecto al total de casos, hay 30 estadios IIIB que no tienen al diagnóstico ninguna localización metastásica. En 182 casos (36,04%) existía al diagnóstico un único órgano con metástasis, siendo en 126 pacientes (un 24,95%), los casos con dos localizaciones. Tres localizaciones suponen el 16,83% que corresponden a 85 casos y 4 localizaciones el 9,5% (48 casos). Cinco localizaciones metastásicas fueron en 23 casos (4,55%) mientras que 6 localizaciones 2 casos (0,40%) y 7 localizaciones en 3 casos (0,59%). El percentil 50 del número de localizaciones metastásicas es 2 siendo el mínimo 0 y el máximo 7, con el percentil 25 en una localización y el percentil 75 en 3 localizaciones metastásicas.

Cuando hay una única localización metastásica al diagnóstico; en 3 casos de los 182 es en las suprarrenales, en 27 casos de los 182 se sitúa en SNC, en 46 pacientes en pulmón, en 46 en hueso, sólo en dos casos en hígado, 32 casos a nivel pleural y un caso con derrame pericárdico como única localización.

Localizaciones metastásicas al diagnóstico (ver Tabla 15 y Figura 40): De las localizaciones metastásicas más frecuentes, se encontrarían la **afectación ósea** en 208 pacientes, que corresponde a un 41,19% de los casos. La **afectación pulmonar** supone la segunda en frecuencia, con 190 pacientes al diagnóstico, lo que supone un 37,62%, la **afectación pleural** en 136 casos (26,93%). La **afectación del sistema nervioso central** en 85 casos (un 16,83%) mientras que la **afectación hepática** en 73 pacientes (14,46%). La **afectación suprarrenal** en 45 pacientes (8,91%) mientras que la presencia de **derrame pericárdico** en 11 pacientes (2,18%).

Tabla 15. Localizaciones metastásicas al diagnóstico.

Localización de metástasis al diagnóstico	Número de pacientes con esa localización M1 al dto	%
Hueso	208	41,19
Pulmón	190	37,62
Derrame pleural	136	26,93
SNC	85	16,83
Hígado	73	14,46
Suprarrenal	45	8,91
Derrame pericárdico	11	2,18

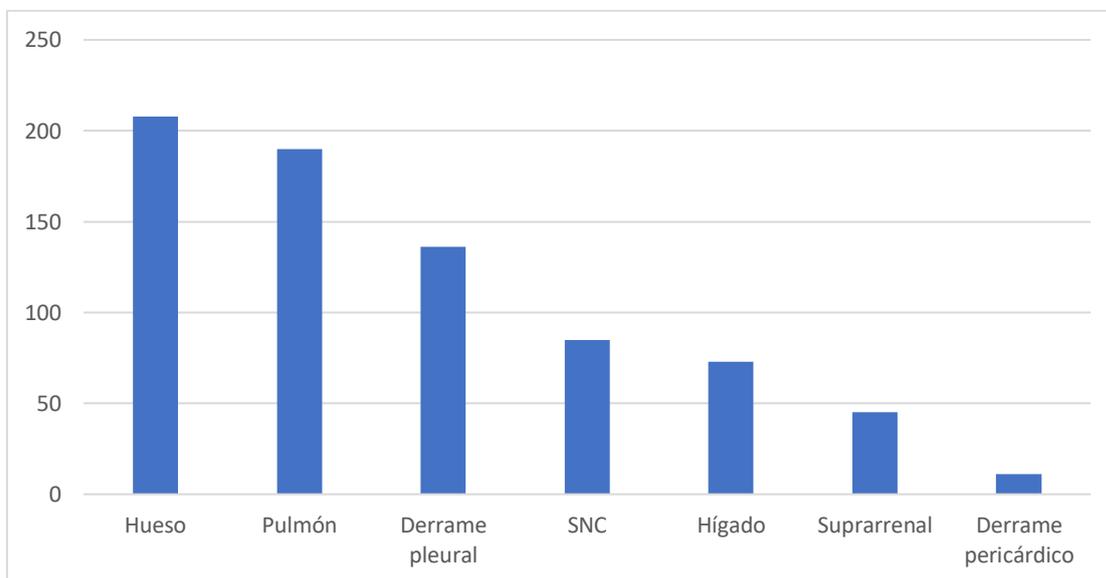


Figura 40. Distribución de la frecuencia de cada una de las localizaciones metastásicas.

1.1.3 Variables de tipos de terapias administradas.

Descripción de los tipos de terapias que los pacientes reciben en 1ª y 2ª línea.

En **primera línea de tratamiento** (Tabla 16), en la cohorte de los 505 pacientes, hay 15 que sólo reciben tratamiento de cuidados paliativos y ningún tratamiento activo. La mayor parte de pacientes reciben un inhibidor tirosina quinasa en primera línea (**387 pacientes**), **suponiendo el 76,63% de los casos**. Quimioterapia es recibida en 85 pacientes, lo que representa el 16,84%. Dado que tenemos incluidos pacientes con estadios IIIB, hay 14 pacientes que reciben QT-RT concomitante (2,77%) y fármacos de inmunoterapia dentro de ensayo clínico en primera línea sólo lo reciben 4 pacientes (0,79%).

Tabla 16. Tratamientos recibidos en 1ª línea distribuidos entre QT, ITK, QT-RT o inmunoterapia (EC).

Primera línea de tratamiento recibido	N total 505	%
Ningún tratamiento	15	2,97
Quimioterapia	85	16,84
ITK	387	76,63
QT-RT concomitante	14	2,77
Inmunoterapia	4	0,79

En la **segunda línea (tabla 17)**, hay 190 casos que no llegan a recibir la segunda línea (es un **37,62%** de nuestra cohorte no llega a recibir una segunda línea de tratamiento a diferencia de un 62,38% que sí reciben una segunda línea de tratamiento) En esos 190 se encuentra incluidos los 15 casos que no inician una primera línea. En 117 casos, la segunda línea es quimioterapia (23,16%) mientras que un ITK es un mayor porcentaje el 35,84%, en 181 casos. La administración de QT-RT concomitante se describe en 3 pacientes y reciben inmunoterapia dentro de ensayo clínico 14 pacientes (ya sea en monoterapia o asociado a quimioterapia) lo que supone un 2,77%.

Tabla 17. Tratamientos recibidos en 2ª línea distribuidos entre QT, ITK, QT-RT o inmunoterapia (EC).

Segunda línea de tratamiento recibido	N total 505	%
Ningún tratamiento	190	37,62
Quimioterapia	117	23,16
ITK	181	35,84
QT-RT concomitante	3	0,59
Inmunoterapia	14	2,77

Por tanto, según se indica en la tabla 18, la administración de un ITK es algo estándar en nuestra población siendo el mayor porcentaje en primera línea con 387 de los pacientes, en segunda línea lo reciben 181 casos y en tercera línea se recibe dicha terapia en 75 pacientes.

Tabla 18. Descriptiva del número de pacientes que reciben ITK en las distintas líneas.

ITK	N total 505	%
1ª línea	387	76,63
2ª línea	181	35,84
3ª línea	75	14,85

En **primera línea** (Tabla 19), lo más habitual en la cohorte, dado que es la primera terapia aprobada en primera línea, son los ITK de primera generación. Esto ocurre en 270 pacientes (un 70% de los casos) de los cuales erlotinib se utilizó en 103 pacientes (27%) mientras que gefitinib en 167 casos (43%). De segunda generación se utilizan en 112 pacientes (29%) siendo afatinib utilizado en 107 casos (28%) y dacomitinib dentro de ensayo clínico sólo en 5 pacientes. En primera línea en nuestra cohorte sólo tenemos 5 casos que han utilizado osimertinib dentro de ensayo clínico (1%).

Tabla 19. Descriptiva de los tipos de ITK que se reciben en primera línea

Tipos de ITK recibidos en primera línea	N total 387	%
1ª Generación	270	70
Erlotinib	103	27
Gefitinib	167	43
2ª Generación	112	29
Afatinib	107	28
Dacomitinib	5	1
3ª Generación	5	1
Osimertinib	5	1
Rociletinib	0	0

En **segunda línea** (Tabla 20), lo más utilizado es osimertinib con 71 pacientes (39%) en relación con la aparición de la mutación de resistencia T790M, siendo en 3 casos el utilizado rociletinib (1,7%). Los fármacos de primera generación son los siguientes más utilizados siendo erlotinib en el 30%, mientras que gefitinib en el 16%. Los ITK de segunda generación como afatinib se utilizan en el 12% de los casos mientras que en un solamente un paciente recibió dacomitinib dentro de ensayo clínico.

Tabla 20. Descriptiva de los tipos de ITK que se reciben en segunda línea

Tipos de ITK recibidos en segunda línea	N total 181	%
1ª Generación	84	46,4
Erlotinib	55	30,3
Gefitinib	29	16,0
2ª Generación	23	12,5
Afatinib	22	12,1
Dacomitinib	1	0,5
3ª Generación	74	40,7
Osimertinib	71	39,2
Rociletinib	3	1,7

En **tercera línea** (Tabla 21), sigue siendo osimertinib el fármaco más utilizado (en los pacientes en que se documenta aparición de T790M) en 28 pacientes (37% de los casos) y rociletinib en 4 pacientes dentro de ensayo clínico (5%). Los ITK de primera generación siguen siguiendo los siguientes más utilizados, con 16 pacientes que reciben erlotinib (21%), mientras que 14 reciben gefitinib (19%). Afatinib se utiliza en 13 pacientes que supone un 17% de los casos.

Tabla 21. Descriptiva de los tipos de ITK que se reciben en tercera línea

Tipos de ITK recibidos en tercera línea	N total 75	%
1ª Generación	30	40
Erlotinib	16	21
Gefitinib	14	19
2ª Generación	13	17
Afatinib	13	17
Dacomitinib	0	0
3ª Generación	32	42
Osimertinib	28	37
Rociletinib	4	5

Respecto al **número de líneas de tratamiento** (Tabla 22) que reciben los pacientes, 15 pacientes (3%) no reciben ninguna, mientras que en 172 casos sólo reciben 1 línea de tratamiento (34%). En el 29% reciben 2 líneas de tratamiento (147 casos). En 84 pacientes, reciben 3 líneas (17%) mientras que 4 líneas de tratamiento lo reciben 42 pacientes (8%) y 5 líneas en 21 casos (4%). 6 líneas de tratamiento lo reciben 12 pacientes (2%) así como 7 líneas 12 pacientes (2%). El percentil 50 está en haber recibido 2 líneas de tratamiento siendo el percentil 25 1 línea, mientras que el percentil 75 3 líneas (mínimo 0, y máximo de 7 líneas).

Tabla 22. Número de líneas de tratamiento que reciben los pacientes

N de líneas de tratamiento recibidas	N total 505	%
0	15	3
1	172	34
2	147	29
3	84	17
4	42	8
5	21	4
6	12	2
7	12	2
	Mediana Percentil 50 = 2	P25 1 P75 3 (mín 0 - máx 7)

Respecto al **número de ITK** (Tabla 23) que recibe un mismo paciente, el percentil 50 se encuentra en un solo ITK, siendo el percentil 25 es 1 y el percentil 75 recibir 2 ITK (mínimo 0 y máximo 5). En sólo dos pacientes se llegó a recibir 5 líneas de ITK y en 13 casos llegaron a recibir 4 líneas de ITK. En 18 pacientes se describe que recibieron 3 líneas con ITK y en 118 casos llegan a recibir sólo 2 líneas de ITK, recibiendo sólo un ITK en 269 casos.

Tabla 23. Número de ITK que recibe un mismo paciente

N de líneas de ITK en un mismo paciente	N total 505	%
0	85	16,83
1	269	53,27
2	118	23,37
3	18	3,56
4	13	2,57
5	2	0,40
	P50 1	P25 1 P75 2 (mín 0 - máx 5)

De los pacientes incluidos en nuestra cohorte, en un 40,28% (199 pacientes) se incluyen en algún tipo de ensayo clínico en alguna línea de tratamiento mientras que el 59,72% (295 pacientes) no son incluidos en ensayo clínico como indica la Tabla 24.

Tabla 24. Participación en ensayo clínico.

Participa en ensayo clínico	N total 505	%
Sí	199	40,28
No	295	59,72

Si analizamos los pacientes que tienen una supervivencia menor o igual a 24 meses serían 218 casos (43,17%) mientras que mayor de 24 meses son 287 pacientes (56,83%) como se indica en la Tabla 25.

Tabla 25. Número de pacientes con supervivencia menor o igual y mayor de 24 meses.

Supervivencia	N total 505	%
< = 24 meses	218	43,17%
> 24 meses	287	56,83%

2. RESULTADOS DEL OBJETIVO 2: ANÁLISIS UNIVARIABLE PARA IDENTIFICAR PACIENTES CON CARACTERÍSTICAS DE LARGOS SUPERVIVIENTES, DEFINIENDO “LARGO Ó GRAN SUPERVIVIENTE”.

Para estudiar los pacientes que consideramos largos supervivientes que son aquellos que sobreviven más allá de los 24 meses vamos a estudiar las características diferenciadoras entre ambos grupos de pacientes. Vamos a realizar un análisis univariante en función de si los pacientes sobreviven menor o igual de 24 meses o mayor a 24 meses en relación con las distintas características de los pacientes tanto socio-demográficas, relacionadas con el tumor como en función de las localizaciones metastásicas y el tratamiento recibido.

A) Variables socio-demográficas

B) Variables relacionadas con el tumor

C) Variables relacionadas con las localizaciones metastásicas

D) Variables relacionadas con el tratamiento

2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Dentro de la edad de diagnóstico, no se objetiva ninguna diferencia significativa entre los que sobreviven más de 24 meses, siendo en ambos grupos de pacientes la edad de 64 años la media sin diferencias estadísticamente significativas (ver Tabla 26).

Tabla 26. Media de edad de diagnóstico de los pacientes en función de la supervivencia menor o igual a 24 meses vs mayor de 24 meses

Edad	< = 24 meses 218	>24 meses 287	p-valor
Media	64,5	64,19	0.782
IC	(62,81-66,19)	(62,81-65,58)	
SD	12,66	11,91	

Sexo: En la población con supervivencia mayor de 24 meses nos encontramos un 61,89% de mujeres mientras que en la población con peor supervivencia (< o igual a 24 meses) sólo un 38,11% son mujeres siendo el porcentaje de hombres bastante parecido en los dos grupos (51% en los de peor supervivencia y 49% en los de mejor supervivencia, con un OR 1,69 (1,17-2,42) y una p significativa de 0,004.

ECOG: Respecto al **ECOG**, un 62,27% de los pacientes con ECOG 0-1 tienen una supervivencia mayor de 24 meses mientras que sólo el 25% con ECOG 2-4 tiene una supervivencia mayor de 24 meses a diferencia del 75% que presenta menor o igual supervivencia a 2 años. La OR es de 0,2 (0,11-0,35) con una p significativa p<0,05.

Pérdida de peso: Se produce pérdida de peso en el 51% de los casos con supervivencia menor de 24 meses y en el 49 % de los que tienen supervivencia mayor de 24 meses. No presentan pérdida de peso un 61,87% de los que sobreviven más de 24 meses a diferencia del 38% que no presentan pérdida de peso con supervivencia menor de 24 meses, la OR es de 0,59 (0,37-0,93) con una p de 0,024. Ver desglose de datos en Tabla 27.

Tabla 27. Variables sexo, ECOG y pérdida de peso en función de la supervivencia

VARIABLE	< = 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	p
Sexo				
Mujer	117 (38,11%)	190 (61,89%)	1,69(1,17-2,42)	0,004
Hombre	101 (51,01%)	97 (48,99%)		
ECOG				
0-1	163 (37,73%)	269 (62,27%)	0,2(0,11-0,35)	<0,05
2-4	54 (75%)	18 (25%)		
Pérdida de peso				
Sí	53 (50,96%)	51 (49,04%)	0,59 (0,37-0,93)	0,024
No	106(38,13%)	172 (61,87%)		

Sobre el **hábito tabáquico** (Tabla 28) distinguimos dos categorías. En la primera, el paciente nunca fumador, en un 60,59% viven más de 24 meses mientras que en 39,41% viven menos/igual a 24 meses. En el paciente exfumador en un 55,36% viven más de 24 meses mientras que un 44,64% menos/igual a 24 meses. En cambio, el paciente fumador sólo en un 44,26% viven más de 24 meses mientras que el 55,74% viven igual o menos de 24 meses. A pesar de las diferencias numéricas y que pueden ser clínicamente significativas no presenta una significación estadística. Si dividimos en dos categorías el hábito tabáquico, ser nunca fumador vs fumador/exfumador tampoco se alcanza una p significativa, siendo p0,066 con un RO 0,7 (0,50-1,02). Aunque no disponemos del dato de **convivir con un fumador** en muchos pacientes, no se evidencian diferencias, con un 58,14% de los que sí que conviven que tienen supervivencia mayor de 24 meses mientras que un 41,86% con supervivencia menor o igual a 24 meses mientras que si no conviven, en un 64,62% viven más de 24 meses mientras que el 35,38% menos/igual a 24 meses. La OR es de 0,76 con un intervalo de confianza (0,37-1,53) y una p 0,446.

Tabla 28. Variables relacionadas con el tabaquismo y si se convive con un fumador.

VARIABLE	< = 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	p
Tabaquismo				
Nunca fumador	106 (39,41%)	163 (60,59%)	0,80 (0,54-1,19) 0,51 (1,20-1,96)	0,060
Ex fumador	75 (44,64%)	93 (55,36%)		
Fumador activo	34 (55,74%)	27 (44,26%)		
Tabaquismo (2 categorías)				
Nunca fumador	106 (39,41%)	163 (60,59%)	0,7(0,50-1,02)	0,066
Fumador/Exfumador	109 (47,6%)	120 (52,40%)		
Convive fumador				
Sí	18 (41,86%)	25 (58,14%)	0,76(0,37-1,53)	0,446
No	46 (35,38%)	84 (64,62%)		

2.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TUMOR

Estadio (Tabla 29): En nuestra cohorte, la mayor parte de los casos son estadios IV, siendo 30 casos estadios IIIB localmente avanzados sin opciones de cirugía. De entre los estadios IIIB, 21 casos (el 70%) tuvieron una supervivencia mayor de 24 meses mientras que 9 (30%) menor o igual a 24 meses. En el caso del estadio IV, son 266 los casos con supervivencia mayor de 24 meses (56%) mientras que 209 casos (44%) tuvieron menor o igual a 24 meses siendo la OR 0,54 (0,24-1,21) y una p 0,133.

Tabla 29. Supervivencia en función del estadio TNM 7ª edición (IIIB vs IV).

VARIABLE	< = 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	p
Estadio				
IIIB	9 (30%)	21 (70%)	0,54 (0,24-1,21)	0,133
IV	209 (44%)	266 (56%)		

Mutaciones (Tabla 30): La mutación más frecuente que es la delección del exón 19 se documenta en un 61% de los pacientes con supervivencia mayor de 24 meses a diferencia de un 39% en los menores o iguales a 24 meses, con un OR de 1,45 y una p significativa p 0,039. En cambio, la presencia de la mutación L858R no evidencia diferencias entre los mayores o menores de 24 meses de supervivencia, siendo el 58,74% de los casos en los mayores de 24 meses mientras que el 41,26% en los menores o iguales de 24 meses, con un OR 1,11 (0,75-1,65) y una p no significativa p 0,586. En el caso de las mutaciones menos frecuentes, sólo ocurre con la inserción del exón 20 una diferencia estadística con una p 0,019, en este caso la presencia de dicha mutación indica peor probabilidad de supervivencia, con 65,38% de supervivientes menor o igual a 24 meses a diferencia de un 34,62% en la supervivencia mayor de 24 meses.

Tabla 30. Supervivencia en función de las distintas mutaciones en *EGFR*

VARIABLE	<= 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	p
Del 19				
Sí	109 (39,07%)	170 (60,93%)	1,45 (1,01-2,07)	0,039
No	109 (48,23%)	117 (51,77%)		
L858R				
Sí	59 (41,26%)	84 (58,74%)	1,11 (0,75-1,65)	0,586
No	159 (43,92%)	203 (56,08%)		
S768I				
Sí	5 (50%)	5 (50%)	0,75 (0,21-2,64)	0,660
No	213 (43,03%)	282 (56,97%)		
Inserción exón 20				
Sí	16(66,67%)	8(33,33%)	0,36 (0,151-0,862)	0,020
No	202(42%)	279(58%)		
G719X				
Sí	10 (58,82%)	7(41,18%)	0,52 (0,194-1,388)	0,141
No	208(42,62%)	280 (57,38%)		
L861Q				
Sí	1 (50%)	1 (50%)	0,75 (0,047-12,19)	1
No	217 (43,14%)	286 (56,86%)		
Mutación desconocida				
Sí	12(60%)	8(40%)	0,49 (0,19-1,22)	0,121
No	206 (42%)	279 (57,5%)		
T790M				
Sí	30 (20,55%)	116 (79,45%)	4,25 (2,70-6,67)	<0,05
No	188 (52%)	171 (48%)		
T790M + Del 19				
Sí	12 (14,46%)	71 (85,54%)	5,64 (2,97-10,71)	< 0,05
No	206 (48,8%)	216 (51%)		
T790M+L858R				
Sí	6 (15,79%)	32 (84,2%)	4,43 (1,81-10,8)	< 0,05
No	212 (45,4%)	255 (54,6%)		

En el análisis univariante, la determinación de la presencia de la mutación T790M predice una mejor supervivencia, encontrando que el 79% de los casos que la tienen son supervivientes mayores de 24 meses a diferencia de sólo un 20% que son supervivientes menores o iguales de 24 meses. Y es independiente de estar combinada con la delección del exón 19 o con la sustitución en el exón 21 L858R.

2.3. VARIABLES RELACIONADAS CON LAS LOCALIZACIONES METASTÁSICAS

2.3.1. Localizaciones metastásicas al diagnóstico

En el caso de las localizaciones metastásicas, el análisis univariante extrae que son las metástasis hepáticas, las del sistema nervioso central (SNC) y la afectación de las suprarrenales las localizaciones que impactan en la supervivencia. En el caso de la afectación hepática; sólo un 40% de los largos supervivientes tiene esta localización metastásica a diferencia del 60% que la tienen y su supervivencia es igual o menor a 24 meses. Ver en Tabla 31.

En el caso de la afectación del SNC, se produce en el 55,79% de los supervivientes >24 a diferencia del 60% en el caso que no presenten dicha afectación metastásica al diagnóstico. En la afectación suprarrenal se evidencia que aquellos pacientes con supervivencias mayores de 24 meses, sólo en 31% tienen afectación suprarrenal a diferencia de si no la tienen, que supone el 59%.

2.3.2. Número de localizaciones metastásicas

En esta variable también hay una clara significación estadística en función del aumento del número de localizaciones metastásicas ya que aumenta la carga tumoral y por ello empeora el pronóstico y la supervivencia (Tabla 32). Según aumenta el número de localizaciones es clara la disminución de probabilidad de sobrevivir más de 24 meses. El percentil 50 se encuentra en 2 localizaciones en los que presentan supervivencia menor o igual a 24 meses y es de una localización en SG>24 meses, con una $p < 0,05$.

Tabla 31. Localizaciones metastásicas en relación con la supervivencia \leq o $>$ 24 meses

VARIABLE	\leq 24 meses	$>$ 24 meses	OR (IC95%)	p
Derrame pericárdico				
Sí	4(36,36%)	7(63,64%)	1,33 (0,38-4,62)	0,445
No	214(43,32%)	280(56,68%)		
Derrame pleural				
Sí	64(47,06%)	72(52,94%)	0,80 (0,54-1,19)	0,284
No	154(41,73%)	215(58,27%)		
Hígado				
Sí	44 (60,27%)	29(39,73%)	0,44 (0,267-0,737)	0,001
No	174 (40,28%)	258(59,72%)		
Hueso				
Sí	100(48,08%)	108 (51,92%)	0,71 (0,497-1,01)	0,062
No	118(39,73%)	179 (60,27%)		
Pulmón				
Sí	84 (44,21%)	106 (55,79%)	0,93 (0,649-1,34)	0,713
No	134 (42,54%)	181 (57,46%)		
VARIABLE	\leq 24 meses	$>$24 meses	OR (IC95%)	p

Grandes supervivientes de cáncer de pulmón no célula pequeña *EGFR* mutado: análisis de las secuencias de tratamientos, mutaciones y desarrollo de un modelo pronóstico en condiciones de vida real.

SNC				
Sí	51 (60%)	34 (40%)	0,44 (0,273-0,708)	0,001
No	167 (39,76%)	253 (60,24%)		
Suprarrenal				
Sí	31 (68,89%)	14 (31,11%)	0,309 (0,16-0,597)	<0,05
No	187 (40,65%)	273 (59,35%)		

Tabla 32. Número total de localizaciones metastásicas en función de la supervivencia.

Total localizaciones metastásicas	< = 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	p
Desconocido	1 (16,67%)	5 (83,33%)		
0	9 (30%)	21 (70%)		
1	64 (35,16%)	118 (64,84%)		
2	59 (46,83%)	67 (53,17%)		
3	38 (44,71%)	47 (55,29%)		
4	28 (58,33%)	20 (41,67%)		
5	16 (69,57%)	7 (30,43%)		
6	2 (100%)	0		
7	1 (33,33%)	2 (66,67%)		
Total	218 p50 2 (1-3) (p25-p75)	287 p50 1 (1-3) (p25-p75)	0,75 (0,65-0,86)	0,003 (<0,05)

2.4. VARIABLES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

La **participación en un ensayo clínico** se produce de forma significativa más en la población que tiene SG mayor de 24 meses, en un 63,32% mientras que tienen menor SG en el 36,68% de los que participan, con una OR 1,53 (1,064-2,22) p 0,022 (ver Tabla 33).

Tabla 33. Supervivencia en función de la participación en ensayo clínico

VARIABLE	< = 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	p
Participa ensayo clínico				
Sí	73(36,68%)	126 (63,32%)	1,53 (1,064-2,22)	0,022
No	139(47,12%)	156 (52,88%)		

Línea de tratamiento para recibir el ITK: Recibir el ITK en primera línea o no, no parece tener tanta importancia en el análisis univariante como recibirlo en 2ª o 3ª línea para los pacientes que tienen SG>24 meses (ver Tabla 34).

Tabla 34. Supervivencia en función de recibir ITK en primera, segunda o tercera línea.

VARIABLE	< = 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	p
ITK 1ª línea				
Sí	162 (41,8%)	225 (58,14%)	1,25 (0,83-1,90)	0,283
No	56 (47,46%)	62 (52,54%)		
ITK 2ª línea				
Sí	46 (25,41%)	135 (74,59%)	3,46 (2,31-5,19)	<0,05
No	172 (53,09%)	152 (46,91%)		
ITK 3ª línea				
Sí	13 (17,33%)	62 (82,67%)	4,34 (2,32-8,13)	< 0,05
No	205 (47,67%)	225 (52,33%)		

Tipo de terapia de 1ª línea: Las Tablas 35 y 36 son para diferenciar la supervivencia en función de la terapia de primera o segunda línea que reciben. En primera línea, en los supervivientes de más de 24 meses, un 58% reciben ITK vs el 41,86% en los menores o iguales a 24 meses.

Tipo de terapia de 2ª línea: En segunda línea, los pacientes con supervivencia mayor de 24 meses, reciben en el 74% un ITK a diferencia de sólo un 25% de los que viven ≤ 24 meses.

Tabla 35. Supervivencia en función del tipo de terapia en primera línea.

Tipo de terapia de 1ª línea	< = 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	P (total: 0,008)
ITK	162 (41,86%)	225 (58,14%)		
Quimioterapia	33 (41,25%)	47 (58,75%)		
No tratamiento	13 (86,67%)	2 (13,33%)***		
QT-RT concomitante	5 (35,71%)	9 (64,29%)		
Inmunoterapia	2 (50%)	2 (50%)		
Otros (EC)	3 (75%)	1 (25%)		

*** Reciben RT y sólo una localización metastásica.

Tabla 36. Supervivencia en función del tipo de terapia en segunda línea.

Tipo de terapia de 2ª línea	< = 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	P (total: <0,05)
ITK	46 (25,27%)	136 (74,73%)		
Quimioterapia	47 (43,51%)	61 (56,48%)		
No tratamiento	115 (60,53%)	75 (39,47%)	No tienen que recibir una segunda línea	
QT-RT concomitante	1 (33,33%)	2 (66,67%)		
Inmunoterapia	6 (42,8%)	8 (57,2%)		
Otros (EC)	3 (37,5%)	5 (62,5%)		

Número de líneas de tratamiento (Tabla 37): Según el número de líneas de tratamiento recibido, es significativo en supervivencia los pacientes que reciben mayor número de líneas de tratamiento, así en nuestra cohorte evidenciamos que el percentil 50 de los pacientes con SG ≤ 24 meses es 1 (1-2). En los de mayor de 24 meses, el percentil 50 del número de líneas sería 2 (1-4).

Tabla 37. Supervivencia en función del número de líneas de tratamiento.

Nº de líneas de tratamiento	<= 24 meses n 218	>24 meses n 287	OR (IC95%)	p
0	13(86,67%)	2 (13,33%)		
1	102(59,30%)	70 (40,70%)		
2	59(40,14%)	88 (59,86%)		
3	34 (40,48%)	50 (59,52%)		
4	9 (21,43%)	33 (78,57%)		
5	0	21 (100%)		
6	1 (8,33%)	11 (91,67%)		
7	0	12 (100%)		
Total	p50 1(1-2)(p25-p75)	p50 2 (1-4)(p25-p75)	1,86 (1,57-2,20)	<0,05

Número total de ITK recibidos por cada paciente: El número total de ITK también es determinante dado que los que pueden recibir más número de ITK tienen más casos con supervivencia mayor de 24 meses (ver Tabla 38).

Tabla 38. Tabla del número de ITK recibidos distribuidos entre los que presentan supervivencia mayor y menor de 24 meses.

Nº total de ITK	<= 24 meses	>24 meses	OR (IC95%)	p
0	47 (55,29%)	38 (44,71%)		
1	141 (52,42%)	128 (47,58%)		
2	29 (24,58%)	89 (75,42%)		
3	0	18 (100%)		
4	1 (7,69%)	12 (92,31%)		
5	0	2 (100%)		
Total	218 p50 1 P25 1, p75 1	287 p50 1 p25 1 p75 2	2,24 (1,74-2,90)	<0,05

3. RESULTADOS DEL OBJETIVO 3: REALIZAR UN ANÁLISIS MULTIVARIABLE PARA OBTENER UN MODELO PRONÓSTICO CON LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DEL PACIENTE PARA SER UN LARGO SUPERVIVIENTE (>24 MESES), Y APLICARLO EN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL MEDIANTE IMPLEMENTACIÓN DE UN NOMOGRAMA

3.1. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Las variables que resultaron significativas en el univariable fueron: ser mujer, tener un buen ECOG (0-1), no presentar pérdida de peso al diagnóstico, la presencia de delección del exón 19 y la ausencia de la inserción del exón 20, la aparición durante el tratamiento de la mutación de resistencia T790M, la no presencia de metástasis a nivel del SNC, hígado o suprarrenales, la menor carga de localizaciones metastásicas, participar en ensayos clínicos y recibir ITK en 2ª y 3ª línea.

Las variables relacionadas con los tratamientos administrados después del diagnóstico, así como aquellas que se han adquirido a lo largo del seguimiento (como la aparición de la mutación de

resistencia T790M), no se van a tener en cuenta en el modelo pronóstico porque el objetivo es conocer la probabilidad de supervivencia en el momento del diagnóstico.

Se ha evaluado la interacción de la edad al diagnóstico con diferentes mutaciones (del 19 e Ins20) con la supervivencia, sin encontrar diferencias (en la Tabla 39 se muestra con la delección exón 19). Tampoco entre las metástasis suprarrenales y cerebrales ni entre metástasis suprarrenales e hepáticas.

Tabla 39. Edad al diagnóstico entre pacientes con delección 19 y supervivencia.

Delección exón 19	SV<= 24 meses	SV>24 meses
No	Edad 64,15 años	Edad 65,25 años
Sí	Edad 64,84 años	Edad 63,47 años

Tras realizar un diagnóstico de colinealidad, y comprobar que no había colinealidad entre las variables independientes, el modelo máximo (ver Tabla 40) cuenta con las siguientes variables procedentes del análisis univariable (sexo, ECOG, pérdida de peso, delección exón 19, inserción exón 20, metástasis hepáticas, suprarrenales, en SNC y el número total de localizaciones metastásicas) y otras relevantes de la literatura como la edad, hábito tabáquico o estadio.

Tabla 40. Variables del análisis univariable con significación estadística junto con las relevantes de la literatura.

Variables del análisis univariable
Sexo
Edad
Hábito tabáquico
Estadio
ECOG
Pérdida de peso
Mutación delección exón 19
Inserción exón 20
Metástasis hepáticas
Metástasis suprarrenales
Metástasis en SNC
Total de localizaciones metastásicas

3.2. ESTRATEGIA DE MODELIZACION AUTOMÁTICA HACIA ATRÁS (BACKWARD)

Se realizó una estrategia hacia atrás automática, eliminando aquellas variables del modelo máximo con un nivel de significación >0.10 . En el modelo final quedaron las siguientes variables, con sus correspondientes OR (IC95%) como se indica en la Tabla 41:

Tabla 41. Variables del modelo final para supervivencia mayor de 24 meses.

Covariables >24 meses SV (n=380)	OR	p>(z)	IC 95%
Sexo	1,833	0,010	1,150-2,903
Total localizaciones metastásicas	0,776	0,004	0,650-0,921
M suprarrenales	0,402	0,029	0,178-0,910
M SNC	0,437	0,009	0,234-0,816
ECOG	0,209	0,000	0,109-0,402
Inserción exón 20	0,323	0,030	0,117-0,895
Predicción para todas las variables 0	2,756	0,000	1,648-4,610

3.3. VALIDACION INTERNA

Se han llevado a cabo 100 re-muestréos por técnica de *bootstrapping*, en cada uno de ellos, se ha desarrollado el modelo máximo. A continuación, en la Tabla 42, se muestra el número de veces que permanece cada una de las variables de dicho modelo máximo en cada una de las 100 repeticiones Bootstrap.

Tabla 42. Variables y el número de veces que cada variable es seleccionada en cada una de las 100 repeticiones *bootstrap*.

Variables	Frecuencia (%)
ECOG	100%
Sexo	83%
Metástasis SNC	82%
Total de localizaciones M1	79%
Metástasis suprarrenal	72%
Inserción exón 20	69%
Metástasis hepáticas	51%
Pérdida de peso	28%
Deleción exón 19	24%
Estadio	21%
Hábito tabáquico	14%
Edad	6%

A - **Discriminación del modelo final:** el valor del estadístico-C 0,722 (95% 0,678-0,766) y la discriminación del modelo final corregido por Bootstrap es igual a C 0,696 (IC 95% 0,653-0,747).

B - **Calibración del modelo final:** el gráfico de calibración, se observa que la línea del modelo se ajusta casi perfectamente a la diagonal principal (calibración perfecta), salvo en los extremos, lo que indica el bajo número de eventos y no eventos en los extremos de predicción. Se muestra en el Figura 41.

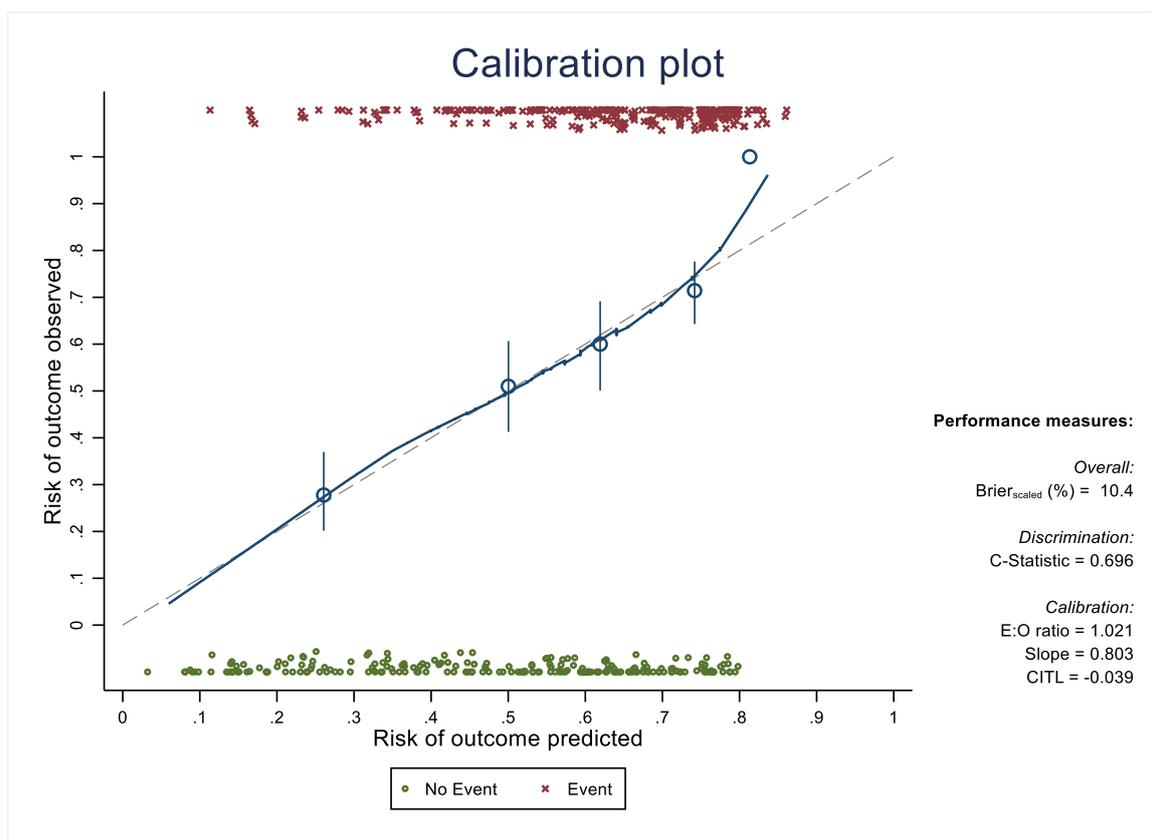


Figura 41. Gráfico que demuestra la calibración del modelo, con un valor c-estadístico que mide la discriminación de 0,696.

3.4. NOMOGRAMA PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA MAYOR DE 24 MESES

Para facilitar la interpretación y el peso de cada variable, se ha desarrollado un nomograma (Figura 42) que es capaz de facilitar información pronóstica para supervivencia global mayor o igual a 24 meses en un paciente con mutación en *EGFR* con estadio IIIB-IV.

Cada una de las características del paciente, tiene asociado una puntuación (*score*), que, con todas las variables del modelo final, se suman y se obtiene una puntuación final (*total score*). Dibujando una línea perpendicular hacia arriba desde el eje de la puntuación global, se obtiene la probabilidad predicha por el modelo para que ese paciente tenga una supervivencia superior a 24 meses desde el momento del diagnóstico.

Por ejemplo, para un paciente varón (0 puntos), con un buen ECOG 0-1 (+9 puntos), sin la inserción del 20 (+6,5 puntos), sin metástasis suprarrenales (+5 puntos) ni cerebrales (+4.7 puntos) y con dos localizaciones metastásicas (+7 puntos), suma un total de 32.2 puntos, lo que supone una probabilidad de supervivencia superior a 24 meses del 62%.

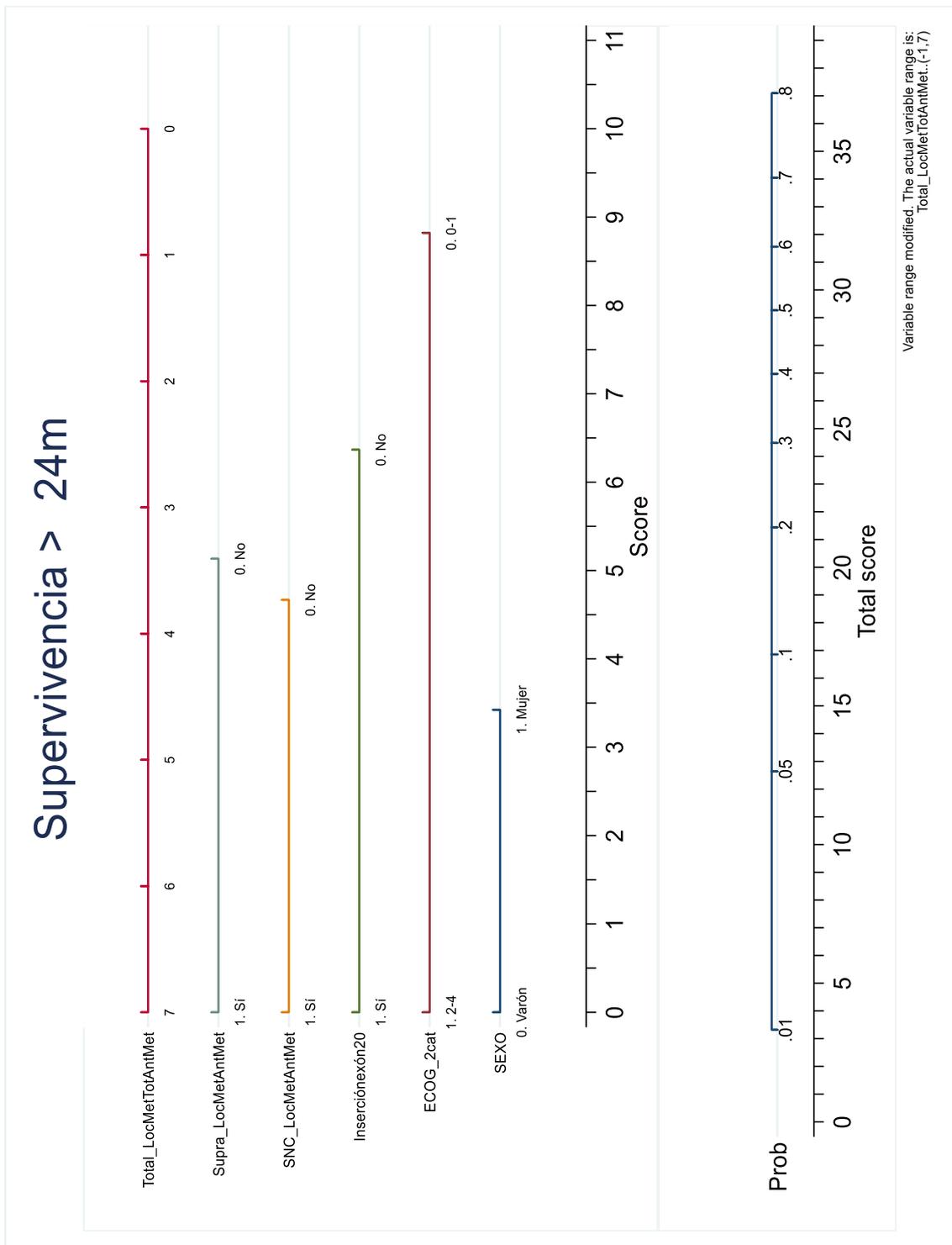


Figura 42. Representación gráfica del nomograma pronóstico de supervivencia mayor de 24 meses.

4. RESULTADOS DEL OBJETIVO 4: IDENTIFICAR LAS DIFERENTES SECUENCIAS DE TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS Y RELACIONARLA CON LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

4.1. DESCRIPTIVA DE LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS EN LAS DIFERENTES LÍNEAS

Los pacientes en primera línea de tratamiento están distribuidos de la siguiente manera en función de lo que reciben en primera línea (Tabla 43), a recordar que existen 30 casos con estadios IIIB donde pueden haber recibido tratamiento de QT-RT radical. En 15 casos (2,97%) no reciben ninguna terapia activa, el resto de casos sí reciben algún tratamiento, ya sea de quimioterapia (81 paciente que supone el 16,04%), un ITK lo reciben un 76,63% de los casos (387 pacientes), 14 casos reciben tratamiento con QT-RT radical (supone el 2,77%) y ensayo clínico de inmunoterapia sólo en 4 pacientes (0,79%) y otros tratamientos (de ensayo clínico, 4 pacientes, 0,79%).

Tabla 43. Distribución de los diferentes tratamientos recibidos en 1ª línea. No ITK engloba todos los tratamientos que no llevan un ITK.

1ª línea	Frecuencia	%
No tratamiento	15	2,97
QT	81	16,04
ITK	387	76,63
RT-QT	14	2,77
Inmunoterapia	4	0,79
Otros	4	0,79
Total	505	100

Por tanto, la gran mayoría de pacientes de la cohorte, recibe en un 76,63% un ITK. Dentro los ITK, recibiría ITK de 1ª generación (erlotinib o gefitinib) en un 53,47% (270 pacientes) mientras que un ITK de 2ª generación (afatinib o dacomitinib dentro de ensayo clínico) en un 22,18% (112 pacientes) mientras que en sólo 5 casos se utilizan ITK de 3ª generación (0,99%, 5 pacientes); puede apreciarse la distribución en la Tabla 44.

Tabla 44. Distribución de los tipos de ITK recibidos en 1ª línea.

1ª línea	Frecuencia	%
No tratamiento	15	2,97
ITK 1ª G	270	53,47
ITK 2ª G	112	22,18
ITK 3ª G	5	0,99
No ITK	103	20,40
Total	505	100

Hay un 37,62% (190 pacientes) del total de pacientes que no llegan a recibir una segunda línea (sin diferenciar por el tratamiento por el que empiezan). En un 21,39% reciben quimioterapia en segunda línea (108 pacientes) mientras que un 35,84% reciben ITK (181 pacientes). Hay 3 casos que reciben tratamiento de QT-RT y en 15 pacientes (2,97%) inmunoterapia mientras que otros tratamientos (fármacos de ensayo clínico en un 1,58%, 8 pacientes), tal y como puede apreciarse en la Tabla 45.

Tabla 45. Distribución de tratamientos recibidos en 2ª línea.

2ª línea	Frecuencia	%
No reciben 2ª línea	190	37,62
QT	108	21,39
ITK	181	35,84
RT-QT	3	0,59
Inmunoterapia	15	2,97
Otros	8	1,58
Total	505	100

De entre los pacientes que reciben ITK, son preferentemente ITK de 1ª generación en un 16,63% (84 pacientes) y ITK de 3ª generación como osimertinib en un 14,65% de los casos (74 pacientes). Menor porcentaje es el de ITK de 2ª generación con sólo 23 casos (4,55%), tal y como se aprecia en la Tabla 46.

Tabla 46. Distribución de los tipos de ITK recibidos en 2ª línea.

2ª línea	Frecuencia	%
No reciben 2ª l	190	37,62
ITK 1ª G	84	16,63
ITK 2ª G	23	4,55
ITK 3ª G	74	14,65
No ITK	134	26,53
Total	505	100

Hay un 66,34% de pacientes que no llegan a recibir una tercera línea de tratamiento, recibiendo mayoritariamente quimioterapia en un 16,63% (84 pacientes), en un porcentaje menor reciben un ITK (11,09%; 56 pacientes) y sólo un 4,36% reciben inmunoterapia y un 1,58% otros tratamientos dentro de ensayo clínico (ver Tabla 47).

Tabla 47. Distribución de tratamientos recibidos en 3ª línea.

3ª línea	Frecuencia	%	Acumulado
No reciben 3ª l	335	66,34	66,34
QT	84	16,63	82,97
ITK	56	11,09	94,06
Inmunoterapia	22	4,36	98,42
Otros	8	1,58	100
Total	505	100	

Dentro de los pacientes que reciben un ITK en tercera línea, existe un mismo número de pacientes que recibe ITK de 3ºG que de 1ªG (24 casos, 4,75%), mientras que sólo 7 pacientes reciben un ITK de 2ª G (1,39%), como se ve en Tabla 48.

Tabla 48. Distribución de los tipos de ITK recibidos en 3ª línea.

3ª línea	Frecuencia	%	Acumulado
No reciben 3ª línea	335	66,34	66,34
ITK 1ª G	24	4,75	71,09
ITK 2ª G	7	1,39	72,48
ITK 3ª G	24	4,75	77,23
No ITK	114	22,57	99,8
Total	504	99,80	
Un dato <i>missing</i> (tipo ITK)	1	0,20	100
Total	505	100	

La Tabla 49 especifica en función de lo que reciben en primera línea la terapia que llegan a recibir en segunda línea. Si el paciente recibe un ITK en primera línea, en segunda línea vuelve a recibir un ITK 126 pacientes (32,5%) mientras que una terapia que no sea un ITK un 28%. De los pacientes que comienzan con ITK, en un 39% no llegan a recibir una segunda línea. En el caso de iniciar un tratamiento no ITK en primera línea, no llegan a recibir una segunda línea sólo 20 pacientes (19,4%), mientras que reciben un ITK en 2ª línea en un 55% de los casos (57 pacientes) y un tratamiento no ITK en sólo 25% (26 pacientes).

Tabla 49. Comparativa sobre lo que reciben los pacientes en la 1ª y 2ª línea.

Tratamiento 1ª línea	Tratamiento 2ª línea			Total
	No tratamiento	ITK	No ITK	
No tratamiento	15 (100%)	0	0	15 (100%)
ITK	152 (39,28%)	126 (32,56%)	109 (28,17%)	387 (100%)
No ITK	20 (19,42%)	57 (55,34%)	26 (25,24%)	103 (100%)
Total	187 (37%)	183 (36,24%)	135 (26,73%)	505 (100%)

Tratamiento 1ª línea	Tratamiento 2ª línea					Total
	No tratamiento	ITK 1ª G	ITK 2ª G	ITK 3ª G	No ITK	
No tratamiento	15 (100%)	0	0	0	0	15 (100%)
ITK 1ª G	100 (37%)	31(11,48%)	5 (1,85%)	52(19,26%)	82(30,37%)	270(100%)
ITK 2ª G	50 (44,64%)	14(12,50%)	2 (1,79%)	20(17,86%)	26(23,21%)	112(100%)
ITK 3ª G	2 (40%)	2(40%)	0	0	1(20%)	5(100%)
No ITK	20 (19,42%)	39(37,86%)	16(15,53%)	2(1,94%)	26(25,24%)	103(100%)
Total	187 (37,03%)	86(17,03%)	23(4,55%)	74(14,64%)	135(26,73%)	505(100%)

En la Tabla 50, se describe en función de la 2ª línea, lo que reciben en tercera línea. Si en segunda línea reciben un ITK, en un 53% no llegan a recibir una tercera línea, un 18% reciben otro ITK y un 29% reciben una terapia que no sea ITK. En caso de que en tercera línea el paciente no reciba un ITK, en un 38% no llega a recibir tratamiento, un 18% recibe un ITK y un 44% recibe una terapia no ITK.

Tabla 50. Comparativa sobre lo que reciben los pacientes en 2ª y 3ª línea.

Tratamiento 2ª línea	Tratamiento 3ª línea			Total
	No tratamiento	ITK	No ITK	
No tratamiento	187 (100%)	0	0	187 (100%)
ITK	97 (53,01%)	33 (18,03%)	53 (28,96%)	183 (100%)
No ITK	51 (37,78%)	24 (17,78%)	60 (44,44%)	135 (100%)
Total	335 (66,34%)	57 (11,29%)	113 (22,38%)	505 (100%)

Tratamiento 2ª línea	Tratamiento 3ª línea					Total
	No tratamiento	ITK 1ª G	ITK 2ª G	ITK 3ª G	No ITK	
No tratamiento	187 (100%)	0	0	0	0	187(100%)
ITK 1ª G	33 (38,37%)	10(11,63%)	1 (1,16%)	15(17,44%)	27(31,4%)	86(100%)
ITK 2ª G	9 (39,13%)	1(4,35%)	1(4,35%)	4(17,395%)	8(34,78%)	23(100%)
ITK 3ª G	55 (74,32%)	0	0	1(1,35%)	18(24,32%)	74(100%)
No ITK	51 (38,06%)	12(8,96%)	5(3,73%)	6(4,48%)	60(44,78%)	134(100%)
Total	335(66,47%)	23(4,56%)	7(1,39%)	26(5,16%)	113(22,42%)	504(100%)

Y si comparamos la primera y la tercera línea en la Tabla 51. Los pacientes que en primera línea comienzan recibiendo un ITK, en tercera línea reciben no tratamiento en un 69%, una terapia no ITK en un 22% y un ITK en un 9%. Si en primera línea reciben una terapia no ITK, en tercera línea no reciben tratamiento un 51%, una terapia no ITK en un 28% y un ITK en un 20%.

Tabla 51. Comparativa sobre lo que reciben los pacientes en 1ª y 3ª línea.

Tratamiento 1ª línea	Tratamiento 3ª línea			
	No tratamiento	ITK	No ITK	Total
No tratamiento	15 (100%)	0	0	15(100%)
ITK	267(68,99%)	36(9,30%)	84(21,71%)	387(100%)
No ITK	53(51,46%)	21(20,39%)	29(28,16%)	103(100%)
Total	335(66,34%)	57(11,29%)	113(22,38%)	505(100%)

Tratamiento 1ª línea	Tratamiento 3ª línea					
	No tratamiento	ITK 1ª G	ITK 2ª G	ITK 3ªG	No ITK	Total
No tratamiento	15(100%)	0	0	0	0	15(100%)
ITK 1ª G	186(68,89%)	11(4,07%)	3(1,11%)	10(3,70%)	60(22,22%)	270(100%)
ITK 2ª G	77(68,75%)	3(2,68%)	1(0,89%)	7(6,25%)	24(21,43%)	112(100%)
ITK 3ª G	4(80%)	1(20%)	0	0	0	5(100%)
No ITK	53(51,96%)	8(7,84%)	3(2,94%)	9(8,82%)	29(28,43%)	102(100%)
Total	335(66,47%)	23(4,56%)	7(1,39%)	26(5,16%)	113(22,42%)	504(100%)

Nota: un paciente no está incluido en la última tabla, donde se hace desglose de los ITK (falta registro).

4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL MEDIANTE KAPLAN-MEIER

La mediana de seguimiento de nuestra cohorte fue de **42 meses (IC 95% 38,5-48,5)**. En la Figura 43 se visualiza la curva de supervivencia global de nuestra cohorte de 505 pacientes con mutación en *EGFR* mediante el método de Kaplan-Meier, donde el resultado es una mediana de supervivencia de **27,7 meses (IC 95% 24,4-32,8)**. Empleando la metodología descrita por Val Gebski (240), se observa una madurez de los datos del 52% a 60 meses, y del 47% a 72 meses. Por tanto, no se interpretarán datos más allá de los 72 meses por considerarlos inmaduros. Aplicando el criterio de amplitud del intervalo de confianza al 95%, no pueden considerarse válidos los resultados en la curva de Kaplan-Meier a partir de los 7 sujetos en riesgo.

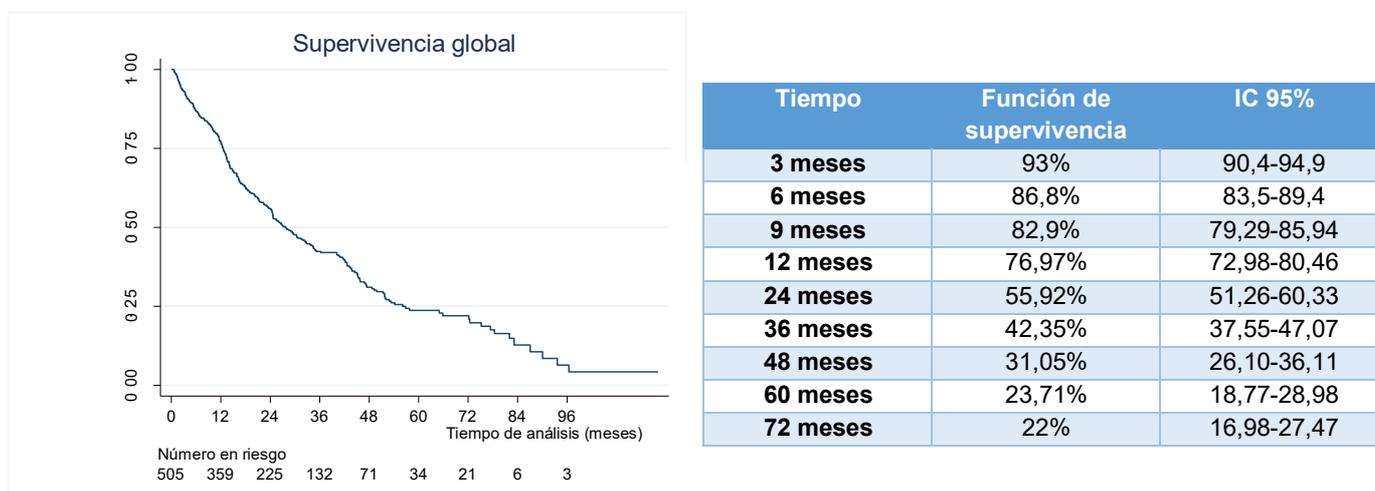


Figura 43. Funciones de supervivencia en función del tiempo con el IC 95%.

4.3. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA SECUENCIA DE TRATAMIENTO (TRES LÍNEAS)

Con tres líneas de tratamiento (Tabla 43), el mayor número de casos es el grupo de pacientes que inician un ITK y no llegan a recibir ninguna línea posterior (152 pacientes, 30,10%). El siguiente grupo es el que inicia un ITK y en segunda línea recibe otro ITK (74 pacientes, 14,65%) no llegando a recibir una tercera línea. El grupo de ITK-No ITK-No ITK supone un 10,3% (con 52 casos). Cuando inician un ITK y en segunda reciben no ITK y no llegan a una tercera línea es un 8,12 % (41 pacientes). Los grupos con menor número de casos son los que están representados como no ITK-no ITK-ITK y los grupos no ITK-no ITK-no ITK ambos con 8 casos (1,58%).

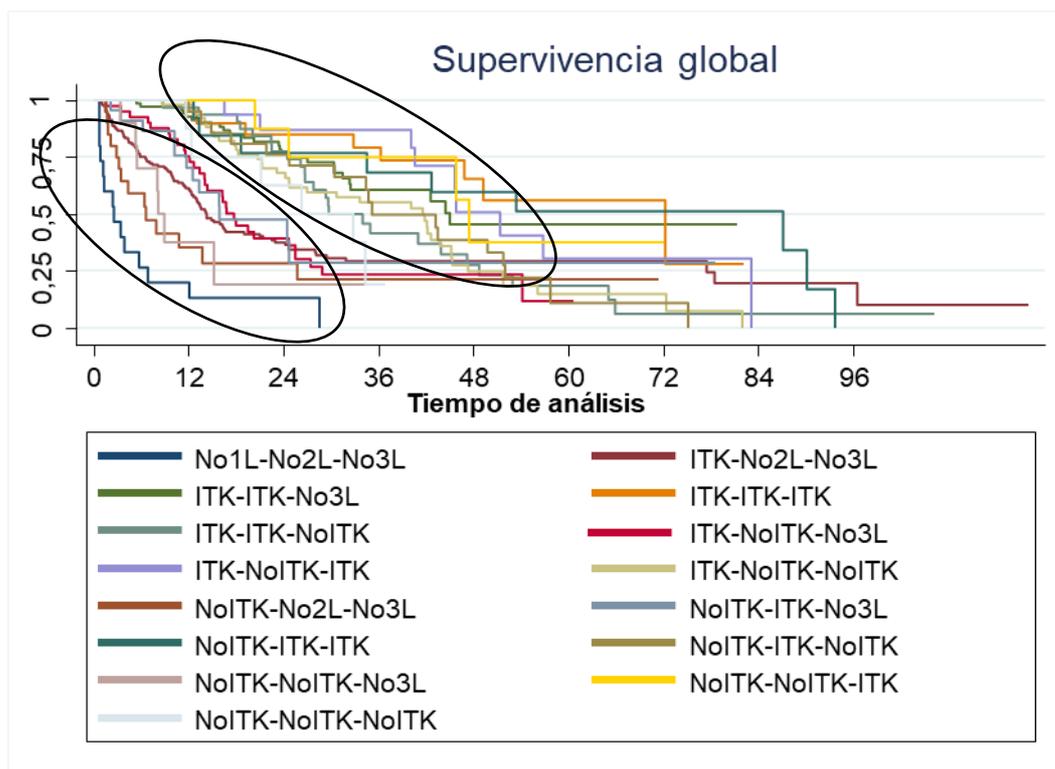


Figura 44. Representación de la supervivencia global en función de las tres líneas de tratamiento recibidas (ITK, no ITK, No 1L, No 2L, No3L).

Analizamos las curvas de supervivencia global en función de las tres primeras líneas de tratamiento recibidas, representada en la Figura 44. En ella podemos diferenciar dos grupos de pacientes marcados con las elipses; los de menor supervivencia son los que no reciben alguna de las tres líneas de tratamiento y los de la parte superior, son los que reciben 3 líneas de tratamiento, siendo las dos curvas con mayor tendencia a tener más supervivencia los que reciben en las tres líneas de tratamiento ITK o los que reciben la secuencia ITK-No ITK-ITK.

Tabla 52. Sujetos en riesgo en función del tiempo a 0 y 24 meses. Menos de 7 pacientes en riesgo a 24 meses (rojo) indica que no podemos utilizar ese dato por ser muy inmaduro para sacar conclusiones.

Secuencia tratamiento	Sujetos en riesgo a 0m	Sujetos en riesgo a 24m
No1L-No2L-No3L	15	2
ITK-No2L-No3L	152	36
ITK-ITK-No3L	74	43
ITK-ITK-ITK	20	16
ITK-ITK-NoITK	32	23
ITK-NoITK-No3L	41	13
ITK-NoITK-ITK	16	13
ITK-NoITK-NoITK	52	32
NoITK-No2L-No3L	20	4
NoITK-ITK-No3L	23	5
NoITK-ITK-ITK	13	9
NoITK-ITK-NoITK	21	16
NoITK-NoITK-No3L	10	1
NoITK-NoITK-ITK	8	7
NoITK-NoITK-NoITK	8	5

RMST (*Restricted mean survival time*): Es un método estadístico alternativo al modelo de regresión de Cox, en el que muchas veces la asunción de riesgos proporcionales no se cumple. Se interpreta como la esperanza de vida promedio en una ventana de tiempo prefijada (t). En nuestro caso hemos utilizado como ventana temporal los 24 meses, que es el punto de corte elegido a partir del cual consideramos grande superviviente.

Tabla 53. Tabla con 3 líneas de tratamiento: frecuencia, RMST y mediana de SG.

	Esquema de tratamiento	Frecuencia (%)	RMST (IC95%) (meses)	Mediana SG (IC 95%) (meses)
0	No tratamiento	15 (2,97%)	5,90 (1,70-10,30)	2,50 (0,67-5,70)
1	ITK-No2L-No3L	152 (30,10%)	14,70 (13,30-16,10)	14,20 (12,33-18,97)
2	ITK-ITK-No3L	74 (14,65%)	22,10 (21,10-23,10)	45,03 (32,33- NE)
3	ITK-ITK-ITK	20 (3,96%)	22,60 (21,00-24,10)	72,20 (36,23- NE)
4	ITK-ITK-No ITK	32 (6,34%)	22,60 (21,39-23,80)	33,93 (26,63-47,13)
5	ITK-NoITK-No3L	41 (8,12%)	17,10 (15,00-19,20)	17,70 (13,97-25,47)
6	ITK-NoITK-NoITK	16 (3,17%)	23,30 (22,80-23,80)	51,37 (40,13- NE)
7	ITK-NoITK-NoITK	52 (10,30%)	21,60 (20,40-22,70)	41,60 (24,67-45,20)
8	NoITK-No2L-No3L	20 (3,96%)	10,70 (6,20-15,20)	6,57 (2,83-25,70)
9	NoITK-ITK-No3L	23 (4,55%)	17,00 (13,70-20,20)	15,87 (11,70- NE)
10	NoITK-ITK-ITK	13 (2,57%)	21,90 (19,60-24,14)	87,07 (18,57-NE)
11	NoITK-ITK-NoITK	21 (4,16%)	22,10 (20,35-23,80)	35,17 (24,70-51,80)
12	NoITK-NoITK-No3L	10 (1,98%)	11,50 (4,70-18,24)	8,13 (3,33-NE)
13	NoITK-NoITK-ITK	8 (1,58%)	23,50 (23,50-23,50)	47,40 (20,33-NE)
14	NoITK-NoITK-NoITK	8 (1,58%)	20,6 (16,58-24,69)	26,27 (11,63-NE)

NE: No estimable

En promedio, por ejemplo, los pacientes por ejemplo con la línea de tratamiento 14 tienen una esperanza de vida de 20,6 meses durante los próximos 24 meses desde el diagnóstico y los que reciben tres ITK, que es la línea de tratamiento 3, tienen una esperanza de vida promedio de 22,6 meses durante los 24 meses siguientes al diagnóstico.

Como se puede ver en la Tabla 54, el esquema 14 incrementa en los próximos 24 meses la supervivencia en 14,65 meses con respecto al esquema del brazo 0 (que es no tratamiento). La Tabla 55 indica los datos de la función de supervivencia en A con tres líneas de tratamiento y B en función de dos líneas de tratamiento.

Tabla 54. Comparativa de los meses de supervivencia con cada esquema comparado con no recibir tratamiento.

RMST 24 meses			
	Estimación RMST (meses)	IC 95%	p
RMST 14 vs 0	14,64 meses	(8,75-20,54)	<0,05
RMST 13 vs 0	17,55 meses	(13,2-21,8)	<0,05
RMST 12 vs 0	5,49 meses	(-2,5-13,49)	0,178
RMST 11 vs 0	16,08 meses	(11,46-20,69)	<0,05
RMST 10 vs 0	8,7 meses	(4,2-13,24)	<0,05
RMST 9 vs 0	10,97 meses	(5,58-16,36)	<0,05
RMST 8 vs 0	4,73 meses	(-1,49-10,96)	0,136
RMST 7 vs 0	15,59 meses	(11,15-20,02)	<0,05
RMST 6 vs 0	17,34 meses	(13-21,65)	<0,05
RMST 5 vs 0	11,07 meses	(6,28-15,87)	<0,05
RMST 4 vs 0	16,6 meses	(12,15-21,05)	<0,05
RMST 3 vs 0	16,59 meses	(12,02-21,16)	<0,05
RMST 2 vs 0	16,1 meses	(11,69-20,5)	<0,05
RMST 1 vs 0	8,73 meses	(4,21-13,24)	<0,05

Tabla 55. A Función de supervivencia en función de tres líneas de tratamiento y B en función de dos líneas de tratamiento.

Secuencia tratamiento	S(3)	S(6)	S(9)	S(12)	S(18)	S(24)	S(36)	S(48)
No1L-No2L-No3L	0.467 (0.212, 0.688)	0.267 (0.083, 0.496)	0.200 (0.049, 0.424)	0.200 (0.049, 0.424)	0.133 (0.022, 0.346)	0.133 (0.022, 0.346)	-	-
ITK-No2L-No3L	0.867 (0.802, 0.912)	0.751 (0.672, 0.813)	0.701 (0.620, 0.768)	0.606 (0.520, 0.680)	0.419 (0.333, 0.501)	0.379 (0.289, 0.456)	0.290 (0.208, 0.377)	0.290 (0.208, 0.377)
ITK-ITK-No3L	1	0.973 (0.895, 0.993)	0.973 (0.895, 0.993)	0.929 (0.837, 0.970)	0.852 (0.743, 0.918)	0.767 (0.642, 0.853)	0.607 (0.460, 0.726)	0.456 (0.273, 0.621)
ITK-ITK-ITK	1	1	1	0.950 (0.695, 0.993)	0.900 (0.656, 0.974)	0.850 (0.604, 0.949)	0.793 (0.537, 0.917)	0.655 (0.375, 0.833)
ITK-ITK-NoITK	1	1	0.969 (0.798, 0.996)	0.969 (0.798, 0.996)	0.938 (0.773, 0.984)	0.776 (0.587, 0.887)	0.417 (0.235, 0.590)	0.278 (0.121, 0.460)
ITK-NoITK-No3L	0.976 (0.839, 0.997)	0.927 (0.790, 0.976)	0.878 (0.732, 0.947)	0.755 (0.592, 0.860)	0.450 (0.293, 0.595)	0.394 (0.242, 0.542)	0.236 (0.112, 0.386)	0.236 (0.112, 0.386)
ITK-NoITK-ITK	1	1	1	1	0.938 (0.632, 0.991)	0.871 (0.573, 0.966)	0.871 (0.573, 0.966)	0.509 (0.204, 0.750)
ITK-NoITK-NoITK	1	1	0.981 (0.871, 0.997)	0.981 (0.871, 0.997)	0.782 (0.641, 0.873)	0.682 (0.534, 0.791)	0.554 (0.404, 0.680)	0.249 (0.128, 0.391)
NoITK-No2L-No3L	0.750 (0.500, 0.888)	0.592 (0.347, 0.772)	0.415 (0.194, 0.624)	0.355 (0.150, 0.566)	0.284 (0.099, 0.504)	0.284 (0.099, 0.504)	0.213 (0.057, 0.434)	0.213 (0.057, 0.434)
NoITK-ITK-No3L	0.957 (0.729, 0.994)	0.911 (0.688, 0.977)	0.865 (0.638, 0.955)	0.703 (0.452, 0.856)	0.476 (0.242, 0.678)	0.476 (0.242, 0.678)	0.286 (0.083, 0.533)	0.286 (0.083, 0.533)
NoITK-ITK-ITK	1	1	1	1	0.846 (0.512, 0.959)	0.769 (0.442, 0.919)	0.684 (0.359, 0.868)	0.598 (0.285, 0.810)
NoITK-ITK-NoITK	1	1	1	0.952 (0.707, 0.993)	0.810 (0.569, 0.924)	0.762 (0.519, 0.893)	0.497 (0.265, 0.693)	0.387 (0.178, 0.593)
NoITK-NoITK-No3L	1	0.700 (0.329, 0.892)	0.375 (0.100, 0.659)	0.375 (0.100, 0.659)	0.188 (0.012, 0.529)	0.188 (0.012, 0.529)	-	-
NoITK-NoITK-ITK	1	1	1	1	1	0.875 (0.387, 0.981)	0.750 (0.315, 0.931)	0.375 (0.056, 0.717)
NoITK-NoITK-NoITK	1	1	1	0.875 (0.387, 0.9814)	0.750 (0.315, 0.931)	0.625 (0.229, 0.861)	0.188 (0.011, 0.535)	-

Secuencia tratamiento	S(3)	S(6)	S(9)	S(12)	S(18)	S(24)	S(36)	S(48)
No1L-No2L	0.467 (0.212, 0.688)	0.267 (0.083, 0.496)	0.200 (0.049, 0.424)	0.200 (0.049, 0.424)	0.133 (0.022, 0.346)	0.133 (0.022, 0.346)	-	-
ITK-No2L	0.867 (0.802, 0.912)	0.751 (0.672, 0.813)	0.701 (0.620, 0.768)	0.606 (0.520, 0.680)	0.419 (0.333, 0.501)	0.379 (0.289, 0.456)	0.290 (0.208, 0.377)	0.290 (0.208, 0.377)
ITK-ITK	1	0.984 (0.938, 0.996)	0.976 (0.927, 0.992)	0.942 (0.883, 0.972)	0.883 (0.811, 0.929)	0.783 (0.696, 0.848)	0.585 (0.480, 0.675)	0.442 (0.326, 0.552)
ITK-NoITK	0.991 (0.937, 0.999)	0.973 (0.917, 0.991)	0.945 (0.882, 0.975)	0.898 (0.824, 0.942)	0.681 (0.584, 0.761)	0.602 (0.501, 0.688)	0.486 (0.386, 0.579)	0.264 (0.171, 0.366)
NoITK-No2L	0.750 (0.500, 0.888)	0.592 (0.347, 0.772)	0.415 (0.194, 0.624)	0.355 (0.150, 0.569)	0.284 (0.099, 0.504)	0.284 (0.099, 0.504)	0.213 (0.057, 0.434)	0.213 (0.057, 0.434)
NoITK-ITK	0.983 (0.882, 0.998)	0.965 (0.866, 0.991)	0.947 (0.844, 0.983)	0.871 (0.748, 0.937)	0.699 (0.556, 0.804)	0.657 (0.511, 0.769)	0.474 (0.327, 0.607)	0.396 (0.254, 0.535)
NoITK-NoITK	1	0.885 (0.684, 0.961)	0.767 (0.554, 0.888)	0.725 (0.507, 0.859)	0.639 (0.420, 0.794)	0.554 (0.339, 0.724)	0.373 (0.184, 0.563)	0.187 (0.038, 0.421)

4.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA SECUENCIA DE TRATAMIENTO (DOS LÍNEAS)

En la Figura 45 se representan sólo las dos primeras líneas de tratamiento recibidas, dentro de las diferentes secuencias de tratamiento de las que podemos disponer, sin estratificar por el tipo de mutación de los pacientes, se observa una mayor supervivencia en la secuencia ITK-ITK. Los pacientes de peor supervivencia (óvalo azul) junto con los que no se tratan son aquellos que no reciben una segunda línea de tratamiento. En el grupo intermedio (óvalo amarillo) no parece haber grandes diferencias entre iniciar ITK y luego QT vs iniciar QT y luego ITK, siendo peor el grupo de no ITK en las dos primeras líneas de tratamiento.

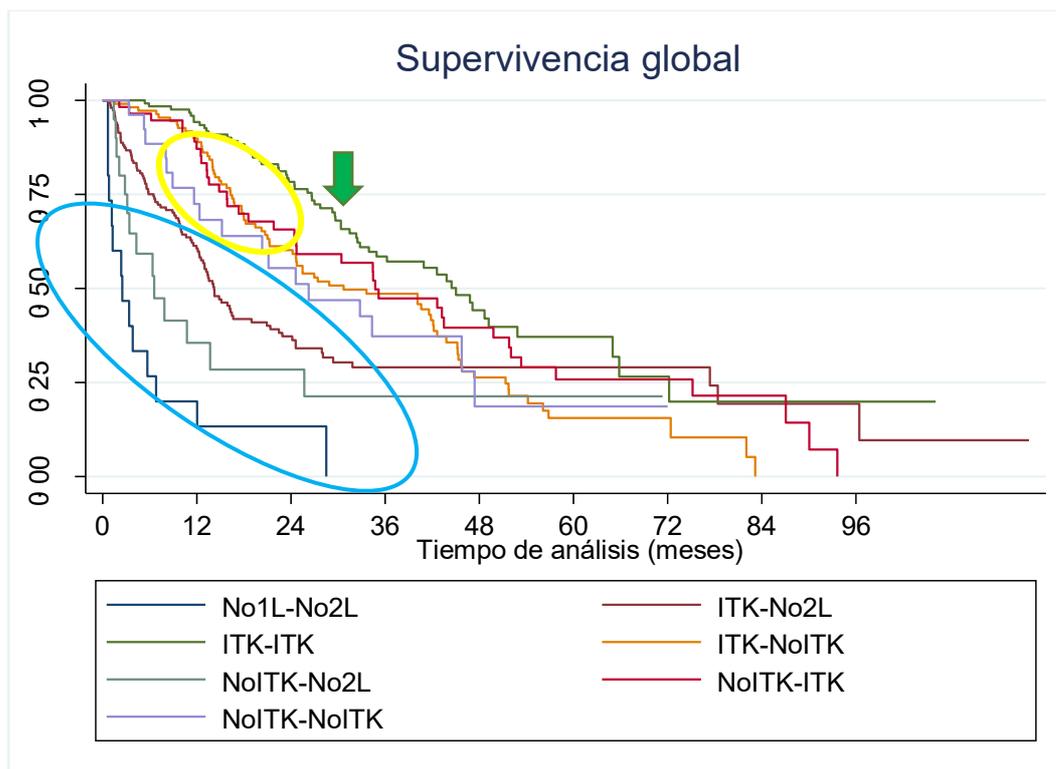


Figura 45. Representación de la supervivencia global mediante Kaplan Meier en función de dos líneas de tratamiento.

Tabla 56. Sujetos en riesgo a 0 y a 24 meses (en color rojo, menos de 7 pacientes).

Secuencia de tratamientos	Sujetos en riesgo a 0m	Sujetos en riesgo a 24m
No tratamiento	15	2
ITK (no recibe 2ª línea)	152	36
ITK-ITK	126	82
ITK-NO ITK	109	58
No ITK (no recibe 2ª línea)	20	4
No ITK-ITK	57	30
No ITK-No ITK	26	13

$Pr > \text{Chi}^2 = 0,0000$

La mediana de supervivencia de la secuencia ITK-ITK se encuentra en 45 meses siendo la mejor supervivencia dentro de las diferentes secuencias, con una esperanza de vida promedio a 24 meses de supervivencia de 22,29 meses.

La secuencia ITK-NoITK tiene una mediana de supervivencia de 30,7 meses y un valor RMST a 24 meses de 20 meses y la secuencia contraria NoITK-ITK una mediana de supervivencia de 34,7 meses y un valor de RMST a 24 meses, de 20 meses. Las peores supervivencias son para el grupo que no recibe tratamiento y para los pacientes que no reciben ITK en primera línea y no reciben segunda línea, probablemente algunos casos de los que no reciben en primera línea ITK sean casos con mutaciones que no son de sensibilidad.

Tabla 57. Secuencias de tratamiento (con 2 líneas de tratamiento) con las medianas de supervivencia mediante RMST y mediante Kaplan Meier.

	Esquema de tratamiento	Frecuencia (%)	RMST 24m (IC 95%) (meses)	Mediana supervivencia (IC 95%) (meses)
0	No tratamiento	15 (2,97%)	5,90 (1,70-10,30)	2,50 (0,67-5,70)
1	ITK-No2L	152 (30,10%)	14,70 (13,30-16,10)	14,20 (12,33-18,97)
2	ITK-ITK	126 (24,95%)	22,29 (21,58-23,00)	45,03 (33,93-52,87)
3	ITK-NoITK	109 (21,58%)	20,15 (19,10-21,20)	30,70 (24,20-42,20)
4	NoITK-No2L	20 (3,96%)	10,72 (6,20-15,20)	6,57 (2,83-25,70)
5	NoITK-ITK	57 (11,29%)	20,12 (18,50-21,70)	34,73 (24,43-51,80)
6	NoITK-NoITK	26 (5,15%)	18,25 (15,20-21,30)	26,27 (12,33-47,40)

En la Tabla 57, se identifican los datos de supervivencia en función de la secuencia de tratamiento y en promedio los pacientes con la secuencia ITK-ITK son los que mejor dato obtienen con una esperanza de vida promedio de 22,29 meses dentro de la ventana temporal de 24 meses desde el diagnóstico. La mediana de supervivencia de esa secuencia de tratamiento es de 45 meses, siendo la mejor. En un segundo lugar se encontraría la secuencia No ITK-ITK con 34,73 meses y en tercer lugar ITK-NoITK con 30,7 meses. Cuando se comparan las distintas secuencias vs no tratamiento (Tabla 58), la mayor ganancia de supervivencia se encuentra en la secuencia ITK-ITK con una ganancia de 16,3 meses.

Tabla 58. RMST en función comparado con el brazo sin tratamiento.

RMST 24 meses			
	Estimación RMST (meses)	IC 95%	p
RMST 6 vs 0	12,26 meses	(7-17,5)	<0,05
RMST 5 vs 0	14,13 meses	(9,55-18,7)	<0,05
RMST 4 vs 0	4,73 meses	(-1,497-10,96)	<0,136
RMST 3 vs 0	14,16 meses	(9,74-18,57)	<0,05
RMST 2 vs 0	16,3 meses	(11,96-20,65)	<0,05
RMST 1 vs 0	8,73 meses	(4,21-13,24)	<0,05

4.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA 1ª LÍNEA DE TRATAMIENTO

Si estudiamos las supervivencias en función del tipo de tratamiento que reciben en primera línea (Tabla 59), son los pacientes que reciben ITK en primera línea los que tienen un mejor promedio una esperanza de sobrevivir 18,79 meses sobre los próximos 24 meses, donde el mejor dato es cuando reciben un ITK de 3ª generación (21,34 meses, aunque el porcentaje de casos es muy bajo sólo 5 casos, un 1%). La Tabla 60 compara la estimación de RMST de recibir cada tipo de tratamiento respecto no recibir terapia.

Tabla 59. RMST en función de la terapia iniciada en primera línea.

RMST 24 meses				
	Esquema de tratamiento	Frecuencia (%)	RMST (meses)	IC 95%
Brazo 0	No tratamiento	15 (2,97%)	5,9	(16,29-19,45)
Brazo 1	ITK	387 (76,63%)	18,79	(18-19,5)
1.1	ITK 1ªG	270 (53,47%)	18,34	(17,4-19,2)
1.2	ITK 2ªG	112 (22,18%)	19,8	(18,5-21,13)
1.3	ITK 3ªG	5 (0,99%)	21,34	(12,96-29,72)
Brazo 2	No ITK	103 (20,4%)	17,87	(21,58-23)
Total		505 (100%)		

Tabla 60. RMST en función de la terapia iniciada en primera línea vs no administrar tratamiento.

RMST 24 meses			
	Estimación RMST (meses)	IC 95%	p
RMST 2 vs 0	11,88 meses	(7,3-16,45)	<0,05
RMST 1 vs 0	12,8 meses	(8,45-17,15)	<0,05
RMST 1.1 vs 0	12,35 meses	(7,97-16,73)	<0,05
RMST 1.2 vs 0	13,83 meses	(9,35-18,31)	<0,05
RMST 1.3 vs 0	15,35 meses	(5,94-24,76)	0.001

4.6. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LA SECUENCIA DE ITK

Si analizamos la supervivencia sólo en la población que recibe inhibidores tirosina quinasa en primera y en segunda línea, en función de la secuencia del tipo de ITK (1ª, 2ª o 3ª Generación), vemos que la mayoría de los pacientes se distribuyen en estas **cuatro posibilidades** (Tabla 61):

Tabla 61. Distribución del número que pacientes en función del tipo de ITK que reciben en primera y segunda línea.

* Inicio con un ITK 1 G y en 2ª línea reciben otro ITK 1ªG (es probable que sean cambios por toxicidad y se han considerado cambios de línea de tratamiento).

* Inicio con un ITK 2 G y en 2ª línea reciben un ITK 1ªG.

Y las dos probabilidades más frecuentes:

* ITK 1ªG y en 2ª línea recibe ITK 3ª Generación.

* ITK 2ª G y en 2ª línea recibe ITK 3ª Generación.

Tratamiento 1ª línea	Tratamiento en 2ª línea			Total
	ITK 1ª G	ITK 2ª G	ITK 3ª G	
ITK 1ª G	31	5	52	88
ITK 2ª G	14	2	20	36
ITK 3ª G	2	0	0	2
Total	47	7	72	126

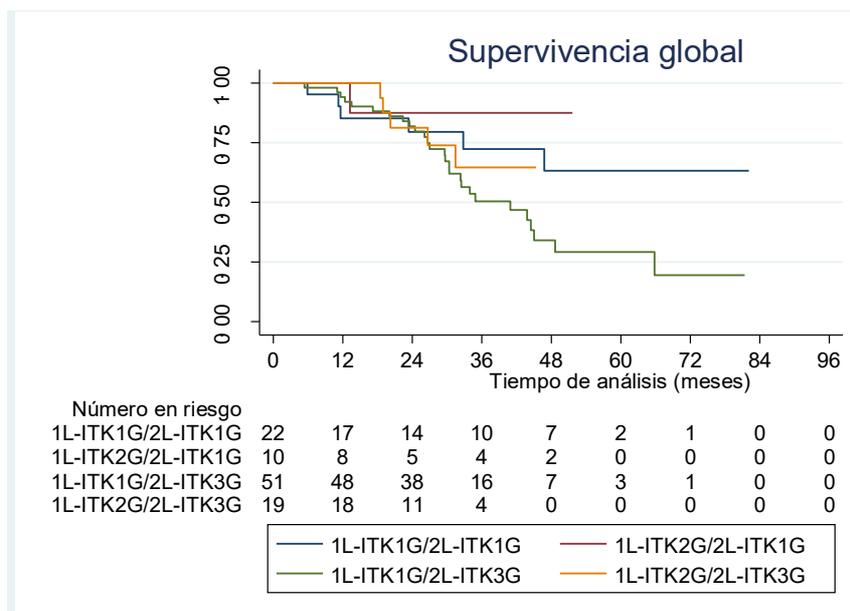


Figura 46. Gráfica de supervivencia en función de la secuencia de ITK en 1ª y 2ª línea.

En la Figura 46, con las curvas de Kaplan Meier podemos ver esos 4 tipos de secuencias entre ITK en 1ª y en 2ª línea dentro de nuestra cohorte, no vemos claras diferencias en supervivencia global, aunque la mediana de supervivencia global favorece a la combinación ITK1G-ITK1G con una mediana de 65 meses (CI95% 24,43-NE), después la secuencia ITK2G-ITK1G con una mediana de 52,87 meses (IC 23,7-NE), en tercer lugar ITK2G-ITK3G con 42,6 meses (IC95% 26,67-NE), en último lugar ITK1G-ITK3G 34,9 meses (CI95% 30,37-45,03).

En términos de RMST a 24 meses con las distintas secuencias de ITK (Tabla 62 y la Tabla 63) los meses promedio de sobrevivir en los siguientes 24 meses de seguimiento son bastante similares, entre 21 y 23 meses, siendo muy similar lo que aporta frente a dar ITK1ªG en primera y segunda línea, dar ITK de 3ªG o no darlo y los mismos datos se pueden obtener de la RMST a 36 meses (Tablas 64 y 65).

Tabla 62. RMST 24 meses en función de la secuencia de tratamiento (ITK-ITK).

RMST 24 meses				
	Esquema de tratamiento	Frecuencia (%)	Mediana SG (meses) IC95%	RMST (meses) IC 95%
Brazo 1	ITK1G-ITK1G	31 (6,14%)	65 (24,43-NE)	21,58 (19,68-23,47)
Brazo 2	ITK2G-ITK1G	14 (2,77%)	52,87 (23,7-NE)	23 (20,45-25,69)
Brazo 3	ITK1G-ITK3G	52 (10,3%)	52 (30,37-45,03)	22,17 (20,98-23,36)
Brazo 4	ITK2G-ITK3G	20 (3,96%)	42,6 (26,67-NE)	23,15 (21,97-24,33)
Total		117 (23,17%)		

Tabla 63. RMST 24 meses respecto al brazo 1 que es recibir dos ITK de 1ªG.

RMST 24 meses			
	Estimación RMST (meses)	IC 95%	p
RMST 4 vs 1	1,57 meses	(-0,65-3,8)	0,167
RMST 3 vs 1	0,59 meses	(-1,64-2,83)	0,603
RMST 2 vs 1	1,49 meses	(-1,73-4,72)	0,365

Tabla 64. RMST 36 meses en función de la secuencia de tratamiento (ITK-ITK).

RMST 36 meses				
	Esquema de tratamiento	Frecuencia (%)	RMST (meses)	IC 95%
Brazo 1	ITK1G-ITK1G	31 (6,14%)	29,58	(25,79-33,36)
Brazo 2	ITK2G-ITK1G	14 (2,77%)	32	(26,62-37,39)
Brazo 3	ITK1G-ITK3G	52 (10,3%)	29,98	(27,62-32,35)
Brazo 4	ITK2G-ITK3G	20 (3,96%)	32	(28,31-35,71)
Total		117 (23,17%)		

Tabla 65. RMST 36 meses medido respecto al brazo 1 que es recibir dos ITK de 1ºG.

RMST 36 meses			
	Estimación RMST (meses)	IC 95%	p
RMST 4 vs 1	2,43 meses	(-2,85-7,73)	0,367
RMST 3 vs 1	0,4 meses	(-4,05-4,86)	0,858
RMST 2 vs 1	2,42 meses	(-4,15-9)	0,470

Tampoco hay diferencias si agrupamos los pacientes que reciben ITK 3G o no reciben ITK 3G (ver Figura 47), donde ambas curvas **se cruzan** con la mediana de supervivencia en caso de recibir ITK 3ª G se sitúa en 42,6 meses (CI95% 31,47-48,67) y si no recibe ITK 3ª G 65 meses (CI95% 32,8-NE).

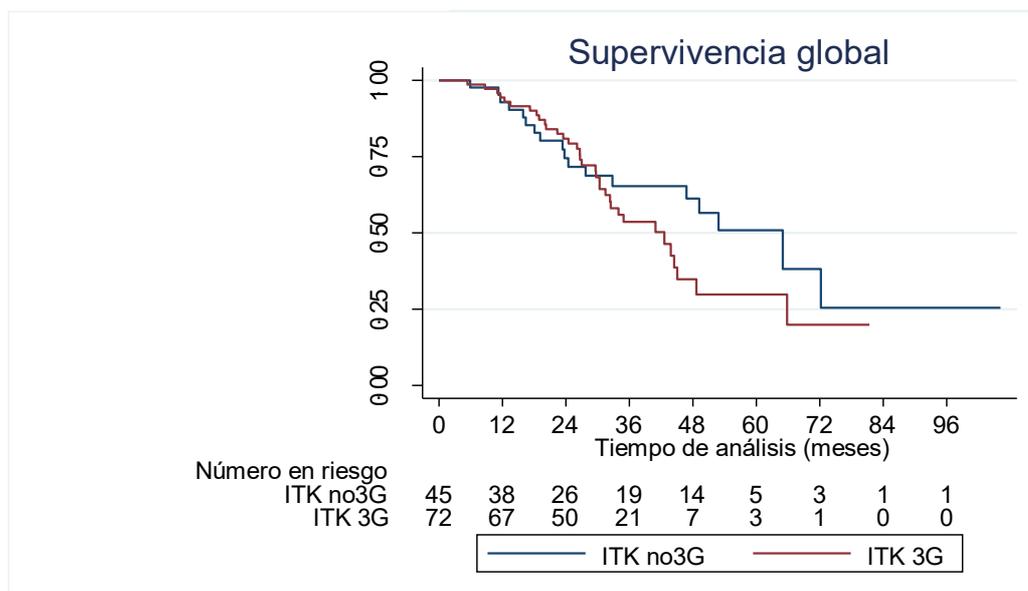


Figura 47. SG en función de la secuencia de ITK recibida (con ITK de 3ª generación o sin él).

4.7. ANALISIS DE SG EN FUNCIÓN DE LA DISPONIBILIDAD DE OSIMERTINIB

Dado que osimertinib, introduce un cambio en las opciones terapéuticas de nuestros pacientes con posibilidad de tratamiento de la mutación de resistencia T790M, decidimos revisar a partir de qué año se introducen en nuestra cohorte los ITK de 3ªG, comenzando a tener casos a partir de 2015. En primera línea, dentro de ensayo clínico con muy pocos pacientes, sólo 2 pacientes, un caso en 2016, un caso en 2017 y un caso en 2018.

Y es en segunda y tercera línea cuando empiezan a existir más casos y su aparición comienza a partir de 2015 como se indica en la Tabla 66, con los años de inicio de tratamiento y el tipo de ITK iniciado (1ª G, 2ª G o 3ª G). En vista de dichos resultados fijamos el año 2015 como el año en que se empieza a utilizar osimertinib en la práctica asistencia de nuestra cohorte de pacientes. Por ello, a partir de ese año, distribuimos los pacientes entre no disponible que ocurre en 253 casos (50,1%) o disponible en 237 casos (36,93%). Si distribuimos entre disponible y lo recibe serían 100 casos (19,80%) vs disponible pero no lo recibe que ocurre en 137 (27,13%).

Tabla 66. Años de inicio de las distintas terapias, utilizadas para averiguar el momento de la introducción de los ITK de 3ª generación (en color rojo, a partir del año 2015).

AÑO DE INICIO 1ª LINEA	ITK 1ª G	ITK 2ª G	ITK 3ª G	NO ITK	TOTAL
2009	3(75%)	0	0	1(25%)	4(100%)
2010	11(50%)	0	0	11(50%)	22(100%)
2011	14(63,64%)	0	0	8(36,36%)	22(100%)
2012	16(53,33%)	3(10%)	0	11(36,67%)	30(100%)
2013	41(66,13%)	8(12,90%)	0	13(20,97%)	62(100%)
2014	52(75,36%)	7(10,14%)	0	10(14,49%)	69(100%)
2015	48(62,34%)	16(20,78%)	2(2,60%)	11(14,29%)	77(100%)
2016	39(48,75%)	26(32,50%)	1(1,25%)	14(17,50%)	80(100%)
2017	41(35,96%)	49(42,98%)	1(0,88%)	23(20,18%)	114(100%)
2018	5(50%)	3(30%)	1(10%)	1(10%)	10(100%)
TOTAL	270 (55,10%)	112(22,86%)	5(1,02%)	103(21%)	490(100%)

AÑO DE INICIO 2ª LINEA	ITK 1ª G	ITK 2ª G	ITK 3ª G	NO ITK	TOTAL
2010	7(63,64%)	0	0	4(36,36%)	11(100%)
2011	5(62,50%)	0	0	3(37,50%)	8(100%)
2012	11(55%)	1(5%)	0	8(40%)	20(100%)
2013	10(38,46%)	0	2(7,69%)	14(53,85%)	26(100%)
2014	13(34,21%)	2(5,26%)	0	23(60,53%)	38(100%)
2015	8(17,78%)	2(4,44%)	3(6,67%)	32(71,11%)	45(100%)
2016	10(18,52%)	9(16,67%)	17(31,48%)	18(33,33%)	54(100%)
2017	12(20%)	6(10%)	25(41,67%)	17(28,33%)	43(100%)
2018	8(18,60%)	3(6,98%)	22(51,16%)	10(23,26%)	43(100%)
2019	0	0	5(50%)	5(50%)	10(100%)
TOTAL	84(26,67%)	23(7,30%)	74(23,49%)	134(42,54%)	315(100%)

AÑO DE INICIO 3ª LINEA	ITK 1ª G	ITK 2ª G	ITK 3ª G	NO ITK	TOTAL
2010	1(50%)	0	0	1(50%)	2(100%)
2011	1(20%)	0	0	4(80%)	5(100%)
2012	1(14,29%)	0	0	6(85,71%)	7(100%)
2013	3(25%)	1(8,33%)	0	8(66,67%)	12(100%)
2014	3(15%)	0	0	17(85%)	20(100%)
2015	4(13,79%)	2(6,90%)	4(13,79%)	19(65,52%)	29(100%)
2016	4(13,79%)	3(10,34%)	5(17,24%)	17(58,62%)	29(100%)
2017	4(13,79%)	0	8(27,59%)	17(58,62%)	29(100%)
2018	2(7,69%)	0	6(23,08%)	18(69,23%)	26(100%)
2019	0	1(11,11%)	2(22,22%)	6(66,67%)	9(100%)
2020	0	0	1(100%)	0	1(100%)
TOTAL	23(13,61%)	7(4,14%)	26(15,38%)	113(66,86%)	169(100%)

Pero también se hizo una distribución de los pacientes en función de si en el año que recibieron el tratamiento de 2ª y 3ª línea, estaba disponible osimertinib o no y si lo recibieron o no lo recibieron como se puede ver en la Tabla 67.

Tabla 67. Distribución de los pacientes en función de la disponibilidad de osimertinib.

Disponibilidad de osimertinib			
	Frecuencia	%	Acumulado
No disponible	253	50,10	50,10
Disponible	237	46,93	97,03
No recibe tratamiento	15	2,97	100
Total	505	100	

Disponibilidad de osimertinib			
	Frecuencia	%	Acumulado
No disponible	253	50,10	50,10
Disponible: no recibe Osi	137	27,13	77,23
Disponible: recibe Osi	100	19,80	97,03
No recibe tratamiento	15	2,97	100
Total	505	100	

En primera línea (Tabla 68), hay dos pacientes que se escapan de nuestro punto de corte de disponibilidad de osimertinib, que estando no disponible lo reciben dentro de ensayo clínico. En segunda línea (Tabla 69), también hay dos pacientes que no estando disponible dentro de nuestro punto de corte reciben osimertinib y hay 72 pacientes que lo reciben estando disponible. Y en tercera línea (Tabla 70), no hay ningún caso que lo reciba no estando disponible y hay 26 casos que lo reciben estando disponible.

Tabla 68. Tratamiento en 1ª línea en función de la disponibilidad de osimertinib.

Disponibilidad de osimertinib					
Tratamiento 1ª línea	No disponible	Disponible no recibe osi	Disponible Osi	No recibe	No ITK Total
No tratamiento	0	0	0	15	15(2,97%)
ITK 1ª G	144(56,92%)	65(47,45%)	61(61%)	0	270(53,47%)
ITK 2ª G	57(22,53%)	30(21,90%)	25(25%)	0	112(22,18%)
ITK 3ª G	2(0,79%)	0	3(3%)	0	5(0,99%)
No ITK	50(19,76%)	42(30,66%)	11(11%)	0	103(20,40%)
Total	253(100%)	137(100%)	100(100%)	15(100%)	505(100%)

En primera línea no hay diferencias entre los tratamientos que reciben cuando está osimertinib disponible o no disponible.

Tabla 69. Tratamiento en 2ª línea en función de la disponibilidad de osimertinib.

Disponibilidad de osimertinib					
Tratamiento 2ª línea	No disponible	Disponible no osi	Disponible Osi	No recibe	No ITK Total
No tratamiento	172(67,98%)	0	0	15	187(37,03%)
ITK 1ª G	35(13,83%)	34(24,82%)	17(17%)	0	86(17,03%)
ITK 2ª G	2(0,79%)	17(12,41%)	4(4%)	0	23(4,55%)
ITK 3ª G	2(0,79%)	0	72(72%)	0	74(14,65%)
No ITK	42(16,60%)	86(62,77%)	7(7%)	0	135(26,73%)
Total	253(100%)	137(100%)	100(100%)	15(100%)	505(100%)

En segunda línea, en el grupo de pacientes con osimertinib disponible, todos llegan a recibir una segunda línea (100%) mientras que sólo en un 32 % del grupo osimertinib no disponible llegan a la segunda línea. Esta sí es una diferencia fundamental que puede explicar las diferencias que vemos en los dos grupos.

Al seleccionar por la disponibilidad de osimertinib lo reciban o no lo reciban, los pacientes con osimertinib disponible reciben más líneas de tratamiento lo que les hace aumentar su supervivencia. Y la causa no es recibir el fármaco osimertinib o no; si no que estamos seleccionando los pacientes donde osimertinib está disponible (casos más recientes) donde todos reciben las distintas líneas y las diferencias no son tan grandes como cuando hay pacientes que sólo reciben una línea. En 3ª línea (Tabla 70), el doble de pacientes no recibe tratamiento, cuando osimertinib no está disponible a diferencia de osimertinib disponible (>2015).

Tabla 70. Tratamiento en 3ª línea en función de la disponibilidad de osimertinib.

Tratamiento 3ª línea	Disponibilidad de osimertinib				No ITK Total
	No disponible	Disponible no osi	Disponible Osi	No recibe	
No tratamiento	207(81,82%)	57(41,91%)	56(56%)	15	335(66,47%)
ITK 1ª G	9(3,56%)	13(9,56%)	1(1%)	0	23(4,56%)
ITK 2ª G	1(0,40%)	6(4,41%)	0	0	7(1,39%)
ITK 3ª G	0	0	26(26%)	0	26(5,16%)
No ITK	36(14,23%)	60(44,12%)	17(17%)	0	113(22,42%)
Total	253(100%)	137(100%)	100(100%)	15(100%)	504(100%)

En global, en nuestra cohorte, sin diferenciar por la disponibilidad de osimertinib con pacientes incluidos desde 2009-2017, la curva de supervivencia en función de si osimertinib está disponible, es claramente favorable a los pacientes en que está disponible y lo reciben sobre el resto como se muestra en la Figura 48. La siguiente mejor supervivencia es para los pacientes con osimertinib disponible pero que no lo reciben y con clara peor supervivencia se encuentran los pacientes que no han tenido disponibilidad de osimertinib. Lógicamente la peor supervivencia es la de los 15 casos que no recibieron tratamiento. Las medianas de supervivencia, se encuentran en 45 meses para los pacientes que reciben osimertinib (CI95% 40,13-53,33); mientras que si reciben un ITK no osimertinib se encuentra en 24,6 meses (CI 95% 21,23-29,27), en 11,63 meses (CI95% 6,57-25,7) en los pacientes que no reciben ITK y 2,5 meses en aquellos que no reciben tratamiento (CI95% 0,67-5,7).

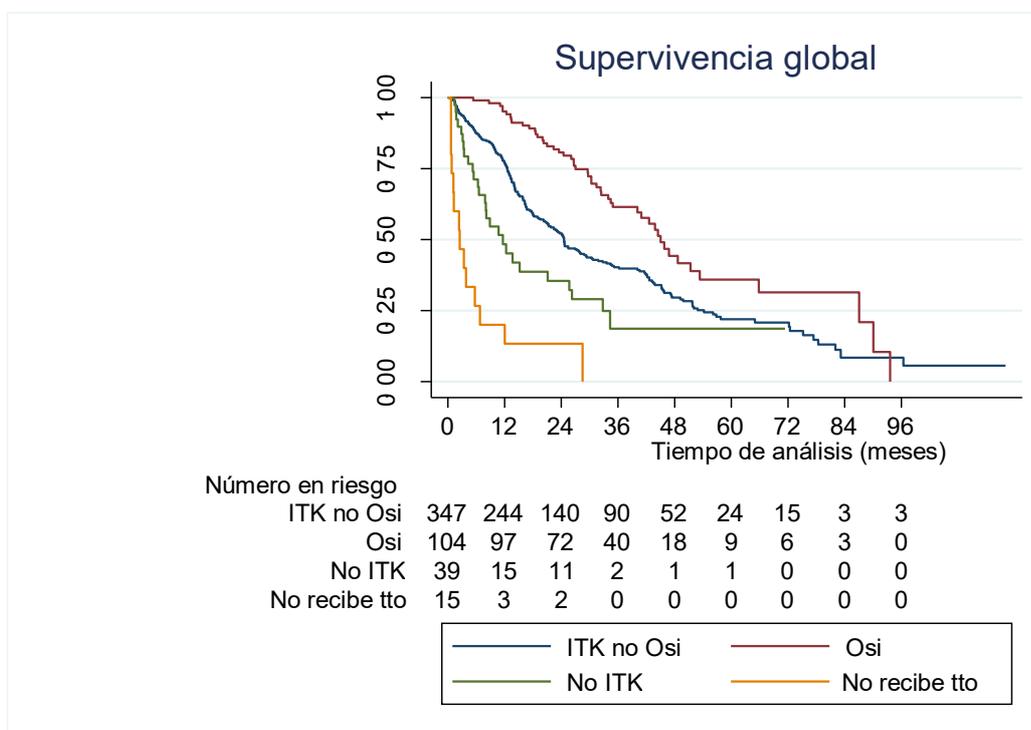


Figura 48. Supervivencia global en función de la distribución de osimertinib en toda la cohorte (505).

En la Figura 49 se estudian los pacientes que a partir de 2015 pudieron recibir una segunda/tercera línea con disponibilidad de osimertinib, donde el grupo de pacientes con un ITK no osimertinib mejoran su supervivencia respecto a la Figura 48. La mediana de supervivencia del grupo que recibe osimertinib y que se encuentra disponible (n 100) es de **45,8 meses** (CI95% 40,13-65,83) mientras que el grupo que no recibe osimertinib pero que recibe ITK (n 124) la mediana es de **42,63 meses** (CI 95% 36,23-45,77), el grupo que recibe terapia no ITK que a partir de 2015 es un grupo más reducido de sólo 13 pacientes la mediana es de **32,8 meses** (CI95% 5,43-NE) y en el grupo de no tratamiento (n 15) la mediana es de **2,5 meses** (067-5,7).

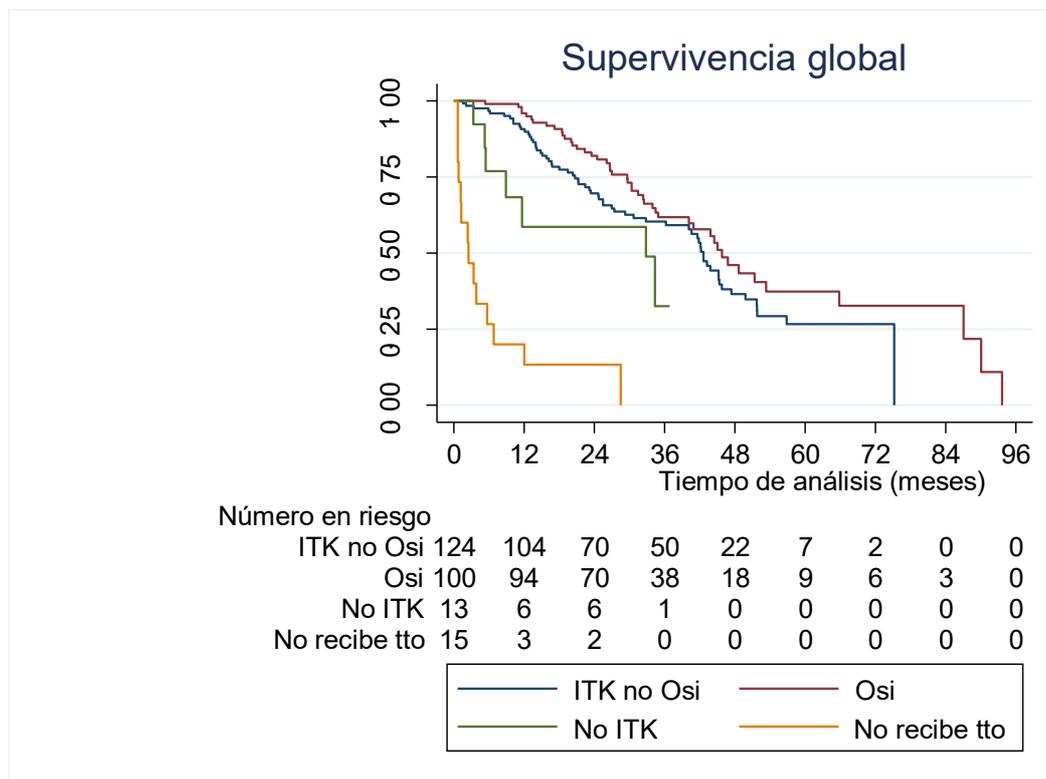


Figura 49. Supervivencia global seleccionando sólo la población donde osimertinib está disponible (a partir de 2015).

Tabla 71. Tratamiento que reciben los pacientes en cada subgrupo, de osimertinib disponible, osimertinib no disponible o no recibe tratamiento.

Tratamiento	Osimertinib no disponible	Osimertinib disponible	No recibe tratamiento	Total
ITK no osimertinib	223	124	0	347
Osimertinib	4	100	0	104
No ITK	26	13	0	39
No recibe tratamiento	0	0	15	15
Total	253	237	15	505

Tabla 72. Función de supervivencia en función de la disponibilidad de osimertinib.

Tiempo (meses)	No disponible (IC 95%)	Disponible no recibe Osimertinib (IC 95%)	Disponible recibe Osimertinib (IC 95%)	No tratamiento (IC 95%)	P log-rank test
3	90 (86;93)	98 (94;99)	100 (NE)	47 (21;69)	<0,001
6	81 (76;85)	95 (89;97)	99 (93;100)	27 (8;50)	
9	75 (69;80)	92 (87;96)	99 (93;100)	20 (5;42)	
12	67 (60;72)	88 (81;92)	96 (89;98)	20 (5;42)	
18	46 (40;53)	76 (67;82)	91 (83;95)	13 (2;34)	
24	40 (34;47)	68 (59;76)	82 (72;88)	13 (2;34)	
36	27 (21;34)	58 (48;66)	62 (50;71)	NE	
48	23 (18;30)	35 (25;45)	46 (33;58)	NE	
60	18 (12;25)	25 (16;36)	37 (24;51)	NE	
72	17 (11;24)	26 (16;36)	33 (19;47)	NE	
84	7 (3;15)	NE	33 (19;47)	NE	
96	7 (3;15)	NE	NE	NE	

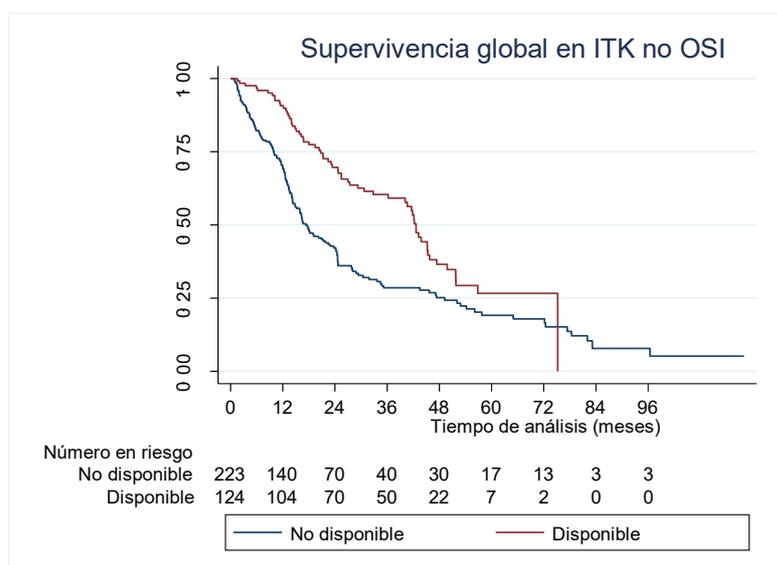


Figura 50. Curvas de supervivencia de los pacientes que reciben ITK no osimertinib en función de si estaba disponible o no disponible osimertinib. Disponible (igual o mayor 2015) y no disponible (<2015).

En los pacientes previamente a 2015 que reciben ITK la mediana de supervivencia se sitúa mucho más baja (n 223) 17,33 meses (CI95% 14,8-22,9) y los 26 pacientes que reciben un fármaco diferente de ITK la mediana es de sólo 8,13 meses (CI95% 4,3-15,2). En la Figura 50 se representa la gráfica con las curvas de supervivencia global entre los ITK que no son osimertinib antes de 2015 y después (curva con osimertinib disponible roja y la curva sin osimertinib disponible). Hubiéramos esperado que las curvas de supervivencia de los pacientes que recibieron un ITK no osimertinib fueran iguales antes y después de que estuviera disponible osimertinib. Es decir, que la disponibilidad de osimertinib no se asociara a la supervivencia, puesto que estos pacientes no lo recibieron en ningún caso. Pero nos encontramos que también estos pacientes que reciben un ITK no osimertinib tiene clara mejor supervivencia a partir de 2015. La mediana de supervivencia en ITK no osimertinib antes de 2015 es de **17,3 meses** (IC 95% 14,8-22,9) mientras que a partir de 2015 es de **42,6 meses** (IC 95% 36,2-45,8). La mediana de seguimiento de los pacientes que reciben un ITK no osimertinib (antes de 2015 vs a partir de 2015) es de 48,56 meses (IC95% 36,8-64) vs 47,46 meses (IC95% 38-54,06) respectivamente.

Si revisamos las características de los pacientes de ambos grupos de pacientes, se evidencia que la media de edad de ambos grupos es la misma (65 años en no disponible osimertinib y 64,39 años en disponible); se expone en la Tabla 73.

Tabla 73. Distribución de variables sexo, ECOG y pérdida de peso en función de la disponibilidad de osimertinib.

VARIABLE	Osimertinib no disponible (<2015)	Osimertinib disponible (≥2015)	p
Sexo			
Mujer	132 (59%)	83 (67%)	0,155
Hombre	91 (41%)	41 (33%)	
ECOG			
0-1	179 (80%)	113 (91%)	0,008
2-4	44 (20%)	11 (9%)	
Pérdida de peso			
Sí	44 (27%)	29 (29%)	0,644
No	121 (73%)	70 (71%)	

En el grupo de osimertinib disponible hay un 67% de mujeres mientras que un 33% de varones. En el grupo sin disponibilidad del fármaco, hay un 59% de mujeres y un 41% de hombres. Hay diferencia en el ECOG de los pacientes siendo cuando no estaba disponible osimertinib pacientes con peor ECOG, con mayor porcentaje claramente de pacientes con ECOG 2-4 (un 20%) vs de estadios 0-1 (80%). La pérdida de peso supone un porcentaje similar en ambos grupos de pacientes en torno a un 71-73%. Respecto al hábito tabáquico, existe un 40,5% de exfumadores/fumadores en la población en que estaba disponible osimertinib frente a un 59,5% de nunca fumadores, el % de exfumadores es de un 29,75% y un 10,74% de fumadores activos. La convivencia con un fumador ocurre en el 37% (ver en Tabla 74).

Tabla 74. Distribución de las variables hábito tabáquico y convivencia con un fumador en función de la disponibilidad de osimertinib.

VARIABLE	No disponible	Disponible	p
Hábito tabáquico			
Nunca	120 (54%)	72 (59,5%)	0,331
Exfumador/Fumador	102 (46%)	49 (40,5%)	
Tabaquismo			
Nunca fumador	120 (54%)	72 (59,5%)	0,606
Exfumador	73 (32,9%)	36 (29,75%)	
Fumador activo	29 (13,06%)	13 (10,74%)	
Convive con fumador			
Sí	18 (25%)	16 (37,2%)	0,165
No	54 (75%)	27 (62,79%)	

En función del estadio, hay un 91% de casos estadio IV en el grupo de osimertinib disponible y un 9% de estadios IIIB. En el grupo de osimertinib no disponible es un 96% de estadios IV y un 4% de estadios IIIB. La participación en ensayo clínico es mayor en el grupo de osimertinib disponible, un 44,63% diferencia de un 33,8% en el grupo de no disponible (ver en Tabla 75).

Tabla 75. Distribución del estadio y de la participación en ensayo clínico entre los grupos de osimertinib disponible y no disponible.

VARIABLE	No disponible	Disponible	p
Estadio			
IIIB	9(4%)	11 (9%)	0,064
IV	214 (96%)	113 (91%)	
Ensayo clínico			
Sí	73 (33,8%)	54 (44,63%)	0,049
No	143 (66,2%)	67 (55,37%)	

La presencia de metástasis cerebrales al diagnóstico se produce en el 19% en el grupo de no disponible mientras que en un 14,5% de los pacientes en que sí está disponible (Tabla 76). La aparición de progresión metastásica cerebral se produce en el 29% del grupo de osimertinib disponible y en un 23 % de osimertinib no disponible. Sobre el total de localizaciones metastásicas (Tabla 77) es similar en ambos grupos con 2 localizaciones. La diferencia fundamental se encuentra en el número de líneas recibidas en promedio es mayor en el grupo de osimertinib disponible. Y el número de ITK recibidos en un paciente es similar siendo el p50 de un ITK.

Tabla 76. Distribución entre la presencia de metástasis al diagnóstico y la progresión a nivel cerebral de los grupos con osimertinib disponible y no disponible.

VARIABLE	No disponible	Disponible	p
Metástasis cerebrales al diagnóstico			
Sí	43 (19%)	18 (14,5%)	0,264
No	180 (81%)	106 (85,5%)	
Metástasis cerebrales en las sucesivas progresiones			
Sí	51 (23%)	36 (29%)	0,204
No	172 (77%)	88 (71%)	

Tabla 77. Distribución del total de localizaciones metastásicas, del total de líneas recibidas y del total de ITKs recibidos entre los pacientes que tienen osimertinib disponible y no disponible.

Total de localizaciones metastásicas	No disponible n 223	Disponible n 124	p
P50	2	2	0,2464
P25	1	1	
P75	3	3	
Total de líneas recibidas			
P50	1	3	0,0001
P25	1	2	
P75	2	4	
mínimo	1	2	
máximo	7	7	
Total de ITK recibidos			
P50	1	1	0,0003
P25	1	1	
P75	1	2	
mínimo	0	0	
máximo	5	4	

La mediana de seguimiento es casi igual en ambos grupos, pero a partir de 2015 los pacientes han recibido en promedio 3 líneas de tratamiento diferentes, mientras que antes de estar disponible osimertinib en promedio sólo recibían una línea, lo que puede explicar la mayor supervivencia de este grupo.

También ocurre con los pacientes que no reciben ITK (reciben QT u otro tratamiento dentro de ensayo clínico) como se muestra en la Figura 51, cuya mediana de SG supervivencia global después de 2015 (cuando está osimertinib disponible) es mayor que antes de dicha fecha, como se ve en la gráfica, con una mediana de seguimiento de 31,5 meses (IC95% 28,7-NE) en el grupo de no disponible vs 34,3 meses (IC95%8,4-NE) en el de osimertinib disponible.

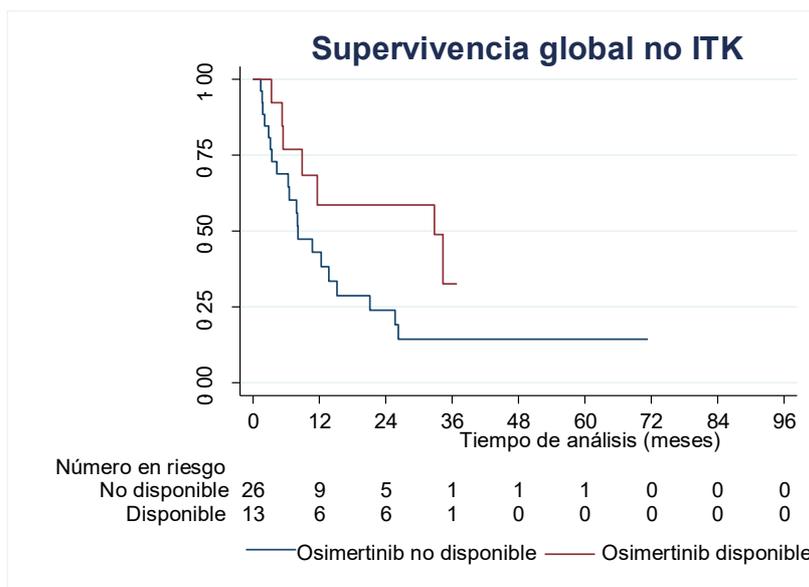


Figura 51. Supervivencia de los pacientes que no reciben ITK, entre los que tienen osimertinib disponible y no disponible.

5. RESULTADO DEL OBJETIVO 5: ESTIMACIONES DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DEL TIPO DE MUTACIÓN EN *EGFR*

5.1. DELECIÓN DEL EXÓN 19 Y L858R

En el caso la **delección del exón 19** la mediana de supervivencia es de **33,63 meses** (IC 95% 27-43,8) mientras que en la mutación del exón 21 L858R la mediana de supervivencia global es de **26 meses** (IC95% 23,3-34,9). La RMST a 24 meses en la delección exón 19 (Tabla 79) es de 19 meses y de 18,69 meses en la mutación L858R (Tabla 81).

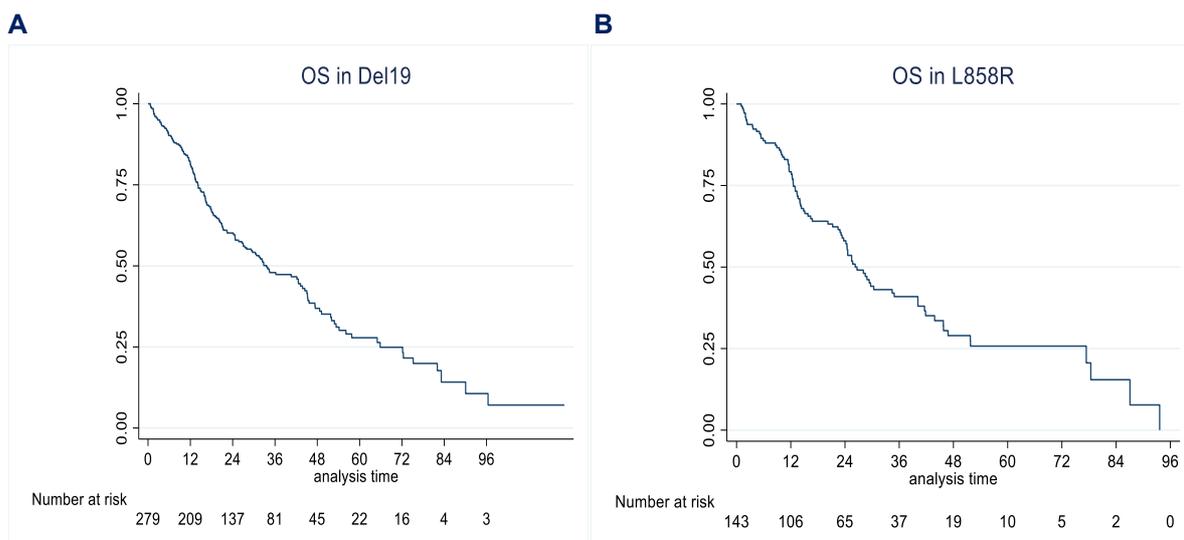


Figura 52. Supervivencia global con delección del exón 19 (A) y con la mutación L858R (B).

Tabla 78. Función de supervivencia de la delección exón 19.

Tiempo	Función de supervivencia	IC 95%
6 meses	90%	(86-93)
9 meses	87%	(83-91)
12 meses	81%	(76-85)
18 meses	67%	(61-72)
24 meses	60%	(54-66)
36 meses	48%	(41-54)
48 meses	37%	(30-44)
60 meses	28%	(21-35)

Tabla 79. RMST a 24 meses de la delección del exón 19.

RMST 24 meses				
	Mutación	Frecuencia (%)	RMST (meses)	IC 95%
Brazo 1	Delección 19	279 (55,25%)	19,089	(18,23-19,94)
Brazo 2	Sin delección exón 19	279 (44,75%)	17,16	(16-18,27)
Total		505 (100%)		
RMST brazo 1 vs 2			1,922 meses	(0,5-3,31) p 0,007

Tabla 80. Función de supervivencia de la mutación L858R.

Mutación L858R		
Tiempo	Función de supervivencia	IC 95%
6 meses	89%	(82-93)
9 meses	86,5%	(80-91)
12 meses	79%	(71,5-85)
18 meses	64%	(55-71,5)
24 meses	58%	(49-66)
36 meses	41%	(32-50)
48 meses	29%	(20-39)
60 meses	26%	(17-35)

Tabla 81. RMST 24 meses de la L858R.

RMST 24 meses				
	Mutación	Frecuencia (%)	RMST (meses)	IC 95%
Brazo 1	L858R	143 (28,32%)	18,69	(17,44-19,93)
Brazo 2	Sin L858R	362 (71,68%)	18,03	(17,22-18,85)
Total		505 (100%)		
	RMST brazo 1 vs 2		0,65	(-0,84-2,14) p 0,393

5.2. G719X EN EL EXÓN 18

En los casos con mutación en exón 18 G719X que son 17 pacientes con una mediana de supervivencia de 14 meses (IC95% 4,33-NR). La determinación de supervivencia promedio esperada a 24 meses, es de 14,5 meses (Tabla 83).

Tabla 82. Función de supervivencia de la mutación G719X.

G719X n 17		
Tiempo	Función de supervivencia	IC 95%
3 meses	88%	(61%-97%)
6 meses	76%	(49%-90%)
9 meses	70%	(42%-86%)
12 meses	70%	(42%-86%)
18 meses	39%	(15%-63%)
24 meses	29%	(8%-55%)
36 meses	29%	(8%-55%)
48 meses	29%	(8%-55%)

Tabla 83. RMST 24 meses de la mutación G719X.

RMST 24 meses				
	Mutación	Frecuencia (%)	RMST (meses)	IC 95%
Brazo 1	G719X	17 (3,37%)	14,49 meses	(10,35-18,63)
Brazo 2	Sin G719X	488 (96,63%)	18,34 meses	(17,64-19)
Total		505 (100%)		
	RMST brazo 1 vs 2		-3,84 meses	(-8-0,35) p 0,072

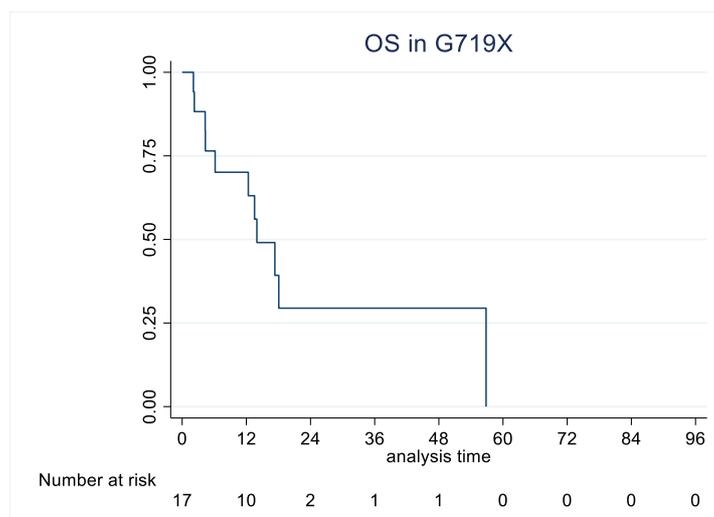


Figura 53. Supervivencia global de la mutación G719X en el exón 18 (n 17).

5.3. INSERCIÓN DEL EXÓN 20

En el caso de la **inserción en el exón 20**, los pacientes presentan una **mediana de supervivencia** de **10,73 meses** (IC 95% 5,43-24,66), donde a 12 meses sólo sobreviven un 48%. En la Figura 54 se demuestra la supervivencia de este grupo de pacientes, que son portadores de los peores datos de supervivencia. Mediante RMST a 24 meses, la supervivencia promedio es de 13,32 meses (Tabla 85).

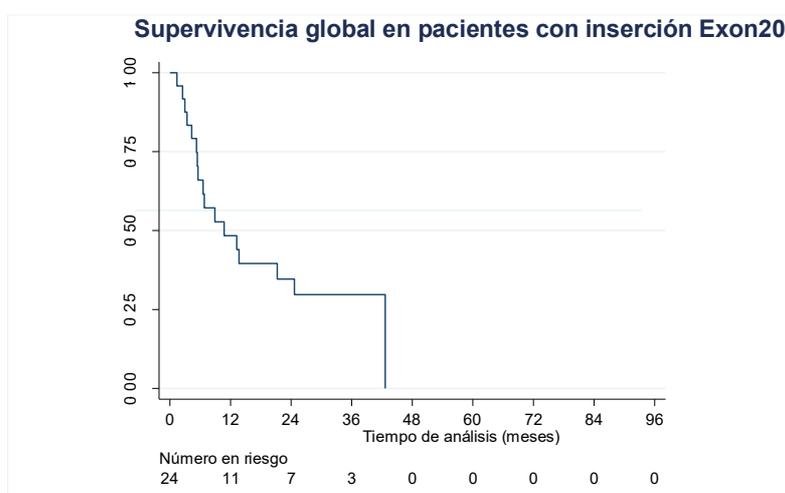


Figura 54. Supervivencia global en pacientes con inserción exón 20 (n 24).

Tabla 84. Función de supervivencia de la inserción exón 20 (n 24).

Tiempo	Función de supervivencia inserción 20 (IC 95%)
3 meses	87,5% (0,66-0,95)
6 meses	66% (0,43-0,81)
9 meses	52% (0,31-0,70)
12 meses	48% (0,27-0,66)
18 meses	39% (0,20-0,58)
24 meses	35% (0,16-0,53)
36 meses	30% (0,12-0,48)

Tabla 85. RMST a 24 meses de la inserción exón 20.

RMST 24 meses				
	Mutación	Frecuencia (%)	RMST (meses)	IC 95%
Brazo 1	Inserción exón 20	24 (4,75%)	13,32 meses	(9,5-17,12)
Brazo 2	No inserción	481 (95,25%)	18,46 meses	(17,77-19,15)
Total		505 (100%)		
	RMST brazo 1 vs 2		-5,14 meses	(-9- -1,27) p 0,009

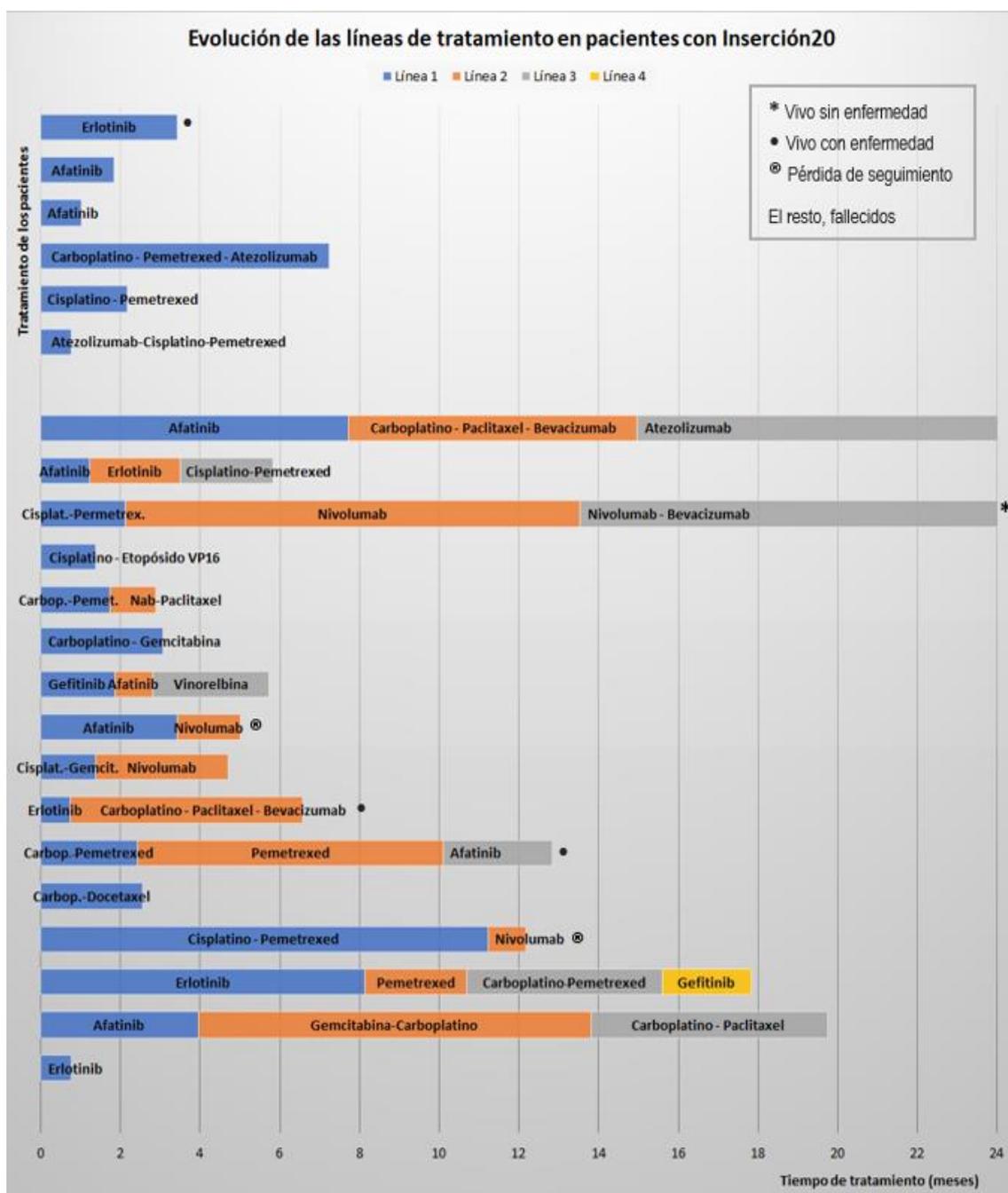


Figura 55. Líneas de tratamiento y evolución de los pacientes con inserción del exón 20.

En la Figura 55 podemos ver el gráfico (*swimmer plot*) de la evolución y distintas líneas de tratamiento de los pacientes con inserción del exón 20 (2 casos no recibieron ningún tratamiento).

5.4. T790M

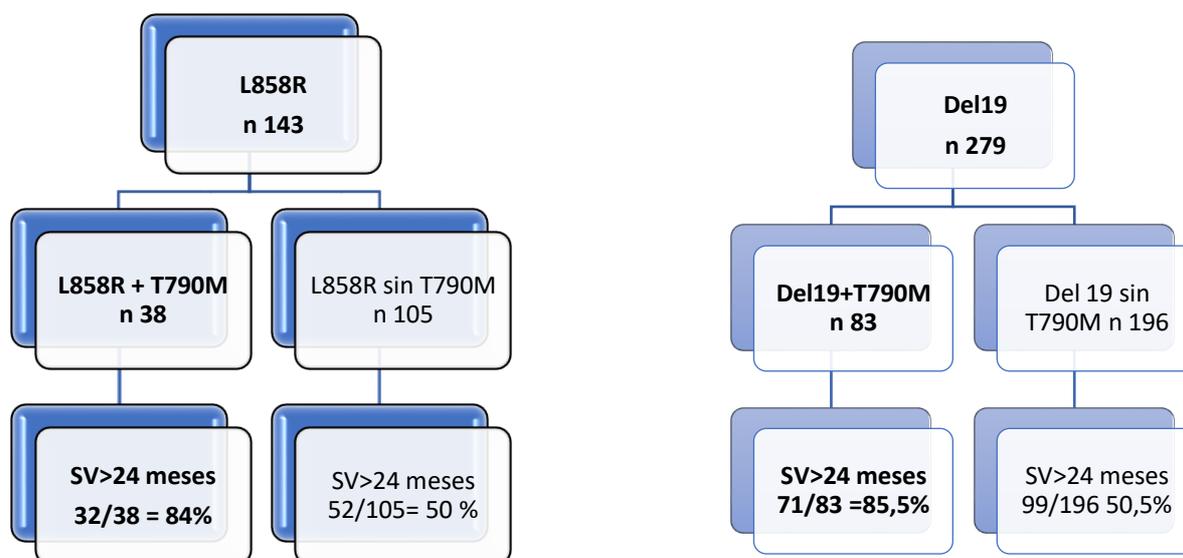


Figura 56. Esquemas que demuestran los pacientes que desarrollan T790M relacionada con la supervivencia mayor de 24 meses.

En la Figura 56 se refleja el número de pacientes que desarrollan T790M en la delección del exón 19 y en la mutación L858R, siendo la supervivencia mayor de 24 meses en aquellos pacientes que la desarrollan. De los 143 pacientes con mutación L858R hay 38 pacientes con T790M de los cuales la supervivencia es mayor de 24 meses en 32 casos, por tanto, supone el 84% de los pacientes. De los 279 pacientes con delección del exón 19, en 83 casos desarrollan la mutación T790M con supervivencia mayor de 24 meses en 71 de ellos (un 85,5%), mientras que en los 196 que no desarrollan o no se testa la presencia de T790M, sólo 99 tienen supervivencia mayor de 24 meses (50,5%).

En el grupo de pacientes con mutación T790M n146 (incluye los pacientes que tienen dicha mutación única y los que la desarrollan como evento secundario) la mediana de supervivencia es de 45,8 meses (IC95% 40,9-53,3) como se demuestra en la Figura 57.

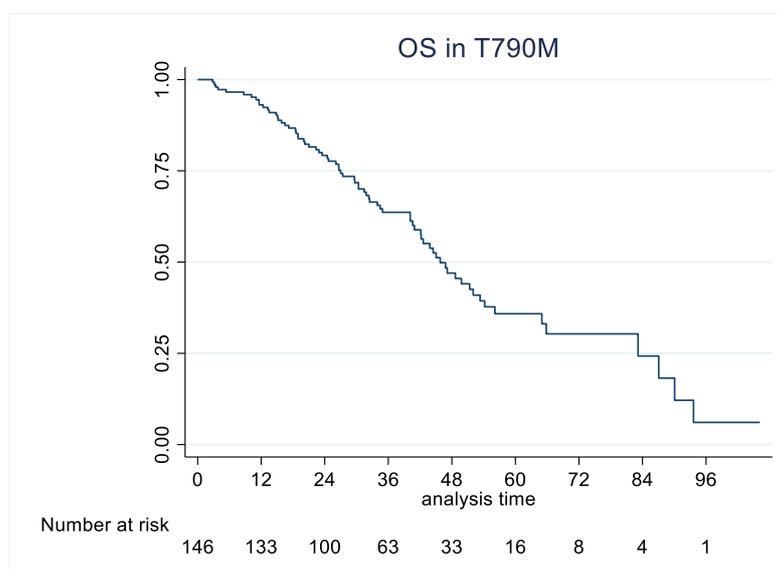


Figura 57. Supervivencia global en los pacientes con mutación T790M (n 146).

Tabla 86. Función de supervivencia a diferentes tiempos en T790M.

T790M en global (n 146 pacientes)		
Tiempo	Función de supervivencia	IC 95%
6 meses	96,5%	(92-98,5)
9 meses	96%	(91-98)
12 meses	93%	(87,5-96)
18 meses	87%	(80-91)
24 meses	79%	(71-85)
36 meses	64%	(54-71)
48 meses	47%	(37-56,5)
60 meses	36%	(25-46)

Cuando distribuimos los pacientes en función de si está presente solo la mutación de resistencia T790M vs en combinación con las mutaciones de sensibilidad (L858R y delección del exón 19), podemos ver en la Figura 58 como la mediana de supervivencia en el caso de las mutaciones únicas T790M es de **23,5 meses** (IC 95% 15,2-47,13), a diferencia de los casos con delección exón 19 + T790M que presenta una mediana de supervivencia de **53,33 meses** (IC 95% 42,6-65,83) y en la sustitución del exón 21 L858R la mediana es un poco menor de **43,83 meses** (IC 95% 34,9-87,06).

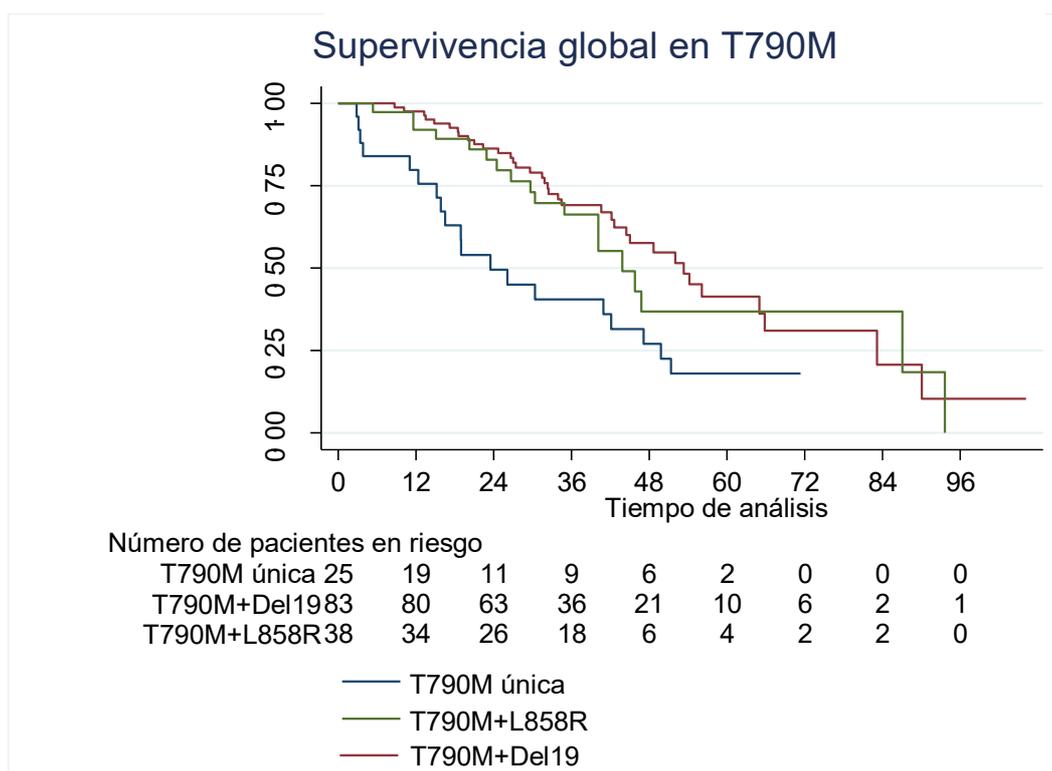


Figura 58. Supervivencia global de los pacientes con mutación T790M distribuidos en tres grupos: Del19+T790M, L858R+T790M y T790M sin otras mutaciones junto con 3 casos asociado a mutaciones menos frecuentes.

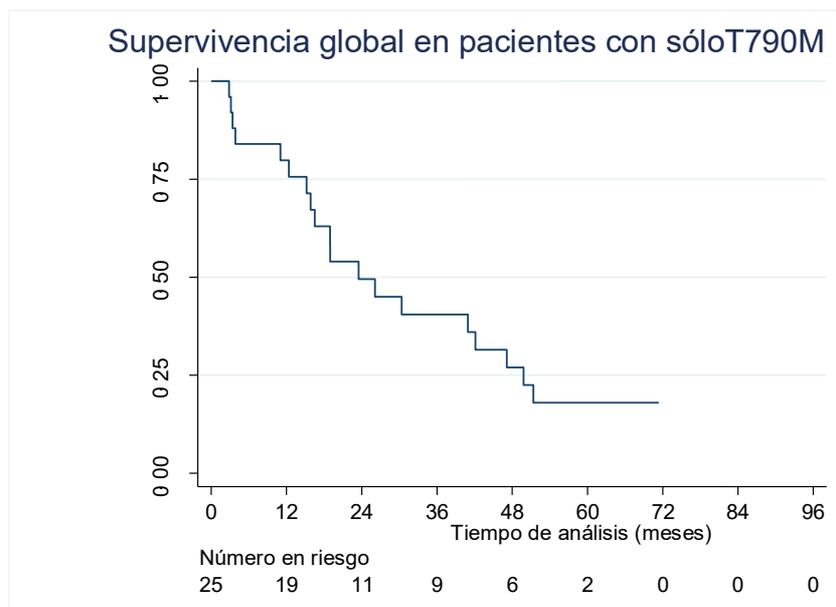


Figura 59. Supervivencia global de los pacientes con sólo mutación T790M (n22), junto con otros 3 casos que no se disponen junto con las mutaciones de sensibilidad.

Tabla 87. Tablas con datos de función de supervivencia en los pacientes con T790M.

Tiempo	Pacientes con T790M única Función de supervivencia (IC 95%)
6 meses	84% (0,62-0,93)
9 meses	84% (0,62-0,93)
12 meses	79,8% (0,58-0,91)
18 meses	63% (0,40-0,78)
24 meses	49,5% (0,28-0,67)
36 meses	40,5% (0,20-0,59)
48 meses	27% (0,11-0,45)
60 meses	18% (0,05-0,35)

Tiempo	Pacientes con T790M+Delección exón 19 Función de supervivencia (IC 95%)
9 meses	99% (92-100)
12 meses	97,5% (91-99)
18 meses	93% (84-97)
24 meses	86% (77-92)
36 meses	69% (57-79)
48 meses	58% (44-69)
60 meses	41% (26-56)

Tiempo	Pacientes con T790M+L858R Función de supervivencia (IC 95%)
6 meses	97% (83-100)
9 meses	97% (83-100)
12 meses	92% (77-97)
18 meses	89% (74-96)
24 meses	83% (66-92)
36 meses	66% (47-80)
48 meses	37% (17-57)
60 meses	37% (17-57)

Tabla 88. Supervivencias expresadas mediante RMST en función del tipo de mutación.

RMST 24 meses				
T790M	Mutación	Frecuencia (%)	RMST (meses)	IC 95%
Brazo 1	T790M	146 (28,9%)	21,99 meses	(21,2-22,7)
Brazo 1.1	T790M sólo	25 (4,95%)	18,15 meses	(15,1-21,1)
Brazo 1.2	T790M+del19	83 (16,44%)	22,93 meses	(22,1-23,6)
Brazo 1.3	T790M+L858R	38 (7,52%)	22,44 meses	(20,9-23,9)
Brazo 2	No T790M	359 (71%)	16,6 meses	(15,7-17,4)
Total		505 (100%)		

Tabla 89. RMST a 24 meses comparativa con el brazo de sólo mutación T790M.

T790M RMST 24 meses			
T790M	Estimación RMST (meses)	IC 95%	p
RMST 1 vs 2	5,38 meses	(4,22-6,54)	<0,05
RMST 1.3 vs 1.1	4,29 meses	(0,94-7,64)	0,012
RMST 1.2 vs 1.1	4,78 meses	(1,067-1,49)	0,003

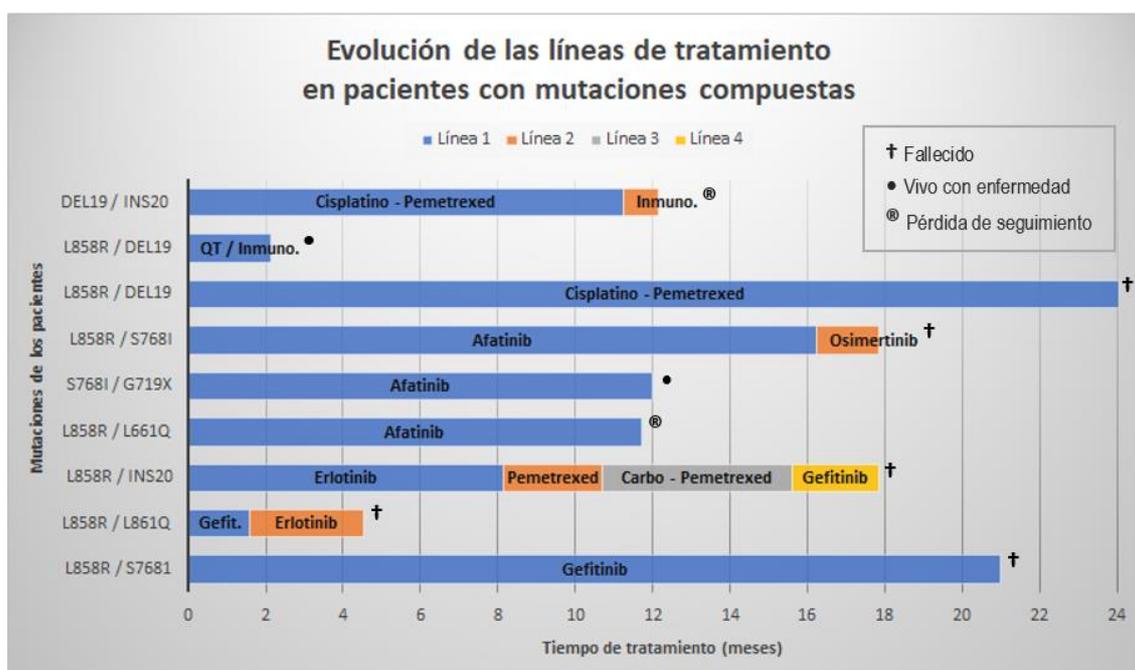


Figura 60. Líneas de tratamiento recibidas y evolución de los pacientes con dobles mutaciones.

De los 8 pacientes con dobles mutaciones sin T790M (de la Figura 60 donde se visualizan los pacientes en un gráfico para ver la evolución de las terapias recibidas (*swimmer plot*), retiraríamos al paciente con L858R/S768I que desarrolla T790M y por ello recibe osimertinib), todos los casos iniciaron tratamiento con un ITK salvo un caso que presentaba una inserción del exón 20 concomitante con la delección del exón 19 y dos casos que presentaban la delección del exón 19 y la sustitución en el exón 21 L858R. La mediana de supervivencia global es de 25,7 meses (CI95% 5,9-NE) mientras que cuando se encuentran mutaciones combinadas con T790M la supervivencia sube a 48,67 meses de supervivencia global (42,6-65), siendo cuando la mutación es única (n 355) la mediana de 20,7 meses (CI 95% 16,63-24,6).

VI. DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN

Los ensayos randomizados son considerados el *gold standard* de la medicina basada en la evidencia, pero la población incluida puede no ser representativa de los pacientes de la vida real, que en muchas ocasiones tienen un peor PS, una edad más avanzada, mutaciones no comunes, con más frecuencia metástasis cerebrales al diagnóstico. Por ello, los ensayos clínicos randomizados (EC) en ocasiones tienen limitada su generabilidad y las conclusiones obtenidas son aplicables solo al tipo de población seleccionada. Además, el seguimiento en el ensayo clínico puede ser corto y en ocasiones la rama control, cuando el estudio se publica no es representativa del tratamiento estándar.

Es por ello que en ocasiones utilizamos los registros de pacientes como estudios de datos de la vida real, para poder verificar los resultados obtenidos en los ensayos clínicos (EC) randomizados y no tener que realizar estudios fase IV de práctica asistencial. Con estos registros se permite la inclusión de importante número de pacientes y un mayor seguimiento que los EC, con resultados de largo seguimiento con información adicional de seguridad del tratamiento en cuestión. Es por ello que hemos decidido realizar un estudio sobre la población de cáncer de pulmón no célula pequeña con mutación en *EGFR* de España, utilizando el registro de tumores torácicos del Grupo Español de Cáncer de Pulmón (GCEP). Este tipo de estudio tiene una serie de ventajas y de inconvenientes.

2. VENTAJAS DE ESTE ESTUDIO DE VIDA REAL

- Dado que los estudios clínicos excluyen pacientes con ciertas características como aquellas que indicarían un peor pronóstico como la afectación cerebral, con un mal ECOG... entre otras, es importante analizar estos datos de vida real que pueden jugar un papel complementario para determinar la eficacia y seguridad de los tratamientos. En nuestro caso nos hemos planteado encontrar las características de los pacientes con mayor supervivencia para identificar a un subgrupo de pacientes que podrían realizar tratamientos secuenciales por ser de menor riesgo de rápida progresión.

- Aunque no es un estudio randomizado, es posible estudiar las diferentes secuencias de tratamientos que reciben los pacientes y determinar una hipótesis acerca de la mejor secuencia que es lo que no se está testando en los ensayos clínicos actuales.

3. LIMITACIONES DE ESTE ESTUDIO

- Es un estudio retrospectivo con actualización de datos de forma prospectiva.

- Los datos son incluidos electrónicamente por muy diferentes personas, con potencial inconsistencia de los datos incluidos.

- Existe un potencial sesgo de selección en la inclusión de los pacientes en el registro. Sólo disponemos de 15 pacientes que no recibieron tratamiento y que solamente se beneficiaron de cuidados paliativos. Dicho porcentaje es muy pequeño respecto a la práctica clínica habitual y por tanto es claro que existe un sesgo en la inclusión en el registro de los casos que han podido llegar a recibir una línea de tratamiento. Lo que es cierto es que pueden existir más pacientes con ECOG 2 que son candidatos a tratamiento dado que la terapia con ITK se puede utilizar en pacientes con un mal estado funcional relacionado con el tumor.

- No existe una única definición de paciente largo superviviente, y en este caso el punto de corte en 2 años que hemos elegido, ha sido tras la revisión de la literatura y la evidencia disponible de datos de supervivencia global en los ensayos clínicos randomizados, dado que la mayor parte de los pacientes son más antiguos a la aprobación de las nuevas terapias como osimertinib.
- No es fácil comparar las diferentes terapias por el diferente número de pacientes incluidos en cada rama de tratamiento y la decisión de las diferentes líneas es dependiente del año de inclusión, así como dependiente de la elección del investigador y según el tipo de paciente (con un tipo de mutación y evolución con el tratamiento).
- Desconocemos el porcentaje de mantenimiento del tratamiento a pesar de la progresión tumoral ("**treatment beyond progression**"), cuando existen progresiones (en torno al 20%) leves y asintomáticas que no hacen que el investigador cambie la terapia y se mantenga hasta la siguiente reevaluación.
- Desconocemos el dato real del número de pacientes en que se testó la mutación T790M y fue negativa su determinación.
- El nomograma no ha sido validado externamente con otra población independiente.
- Terapias de combinación como ITK-QT o ITK-antiangiogénicos dado el pequeño número de pacientes que lo recibieron no ha sido analizado de forma aislada, estos pacientes se han incluido en la población que recibe ITK.

4. DISCUSIÓN DEL PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO Y DE LA METODOLOGÍA

Estudio de vida real de la población española con mutación *EGFR*. Se ha decidido llevar a cabo este estudio para valorar los resultados de la población *EGFR* mutada en la vida real de la población con cáncer de pulmón no célula pequeña con mutación en España, de la cual no había datos publicados y poder así contextualizarlo con los otros datos publicados de otras poblaciones como la asiática o americana.

Años de inclusión de la población. Se ha decidido incluir desde 2009 a 2017, dado que los pacientes anteriores a 2009 tenían menos opciones de tratamiento y podrían no haber recibido ITK y los posteriores a 2017 no tendrían un seguimiento de al menos dos años como precisa nuestro estudio de supervivencia. Dado que en 2015 se empieza a utilizar ITK de tercera generación como osimertinib, tenemos la posibilidad de ver las diferencias en supervivencia entre los anteriores a 2015 y los posteriores a esa fecha.

5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS Y SU RELACIÓN CON LOS DATOS PUBLICADOS EN OTROS ESTUDIOS

5.1. DISCUSIÓN RESULTADO DEL OBJETIVO 1: descripción de las características clínicas y patológicas de la muestra incluida en el registro del grupo español de cáncer de pulmón (GECp) con mutación en *EGFR*

Dentro de las variables sociodemográficas, la mediana de **edad** de nuestros pacientes estaba en 64 años, bastante similar con lo publicado que describen medianas de edad 67 años (27-97) en asiáticos (198) o 69 años en los pacientes de EEUU.

En nuestra cohorte de pacientes, el % de **mujeres** es del 60,8%, un poco menor que en otros estudios retrospectivos publicados con población japonesa(198) que describen un 64,8% y americana (241) que describen que son mujeres en el 68%. Según la **historia de fumador**, son nunca fumadores en 54%, similar a la población de EEUU de vida real publicada y en asiáticos del 59,2%. En el estudio prospectivo de población asiática PIONEER(8), las frecuencias de mujeres son similares a la nuestra, con un 61% y un 44% de hombres teniendo un mayor porcentaje de nunca fumadores 60,7%.

En nuestro caso, tenemos un gran porcentaje de casos en que desconocemos si **convive con un fumador** (solo disponemos de este dato en 173 pacientes de los 505 que supone el 34%). Y la **pérdida de peso** (como síntoma al diagnóstico) sólo está disponible el dato en 382 pacientes (75,6%). Estas variables no son habitualmente publicadas en las series de casos publicados.

El **ECOG 0** es en nuestra corte del 31,7%, el ECOG 1 es el más mayoritario con un 53,9%, siendo el ECOG 2 en el 19,9% el ECOG 3 en sólo el 2,98%. Comparando con los datos de la vida real de población asiática (n 1657) existe un menor % de ECOG 1 y mayor de % de ECOG 3 y desconocido siendo del 39,5% ECOG 0, un 41% ECOG 1, un 7,15% ECOG 2 y un 4,9% ECOG 3. En el artículo del mundo real de EEUU, hay un 55% de los casos que es desconocido el ECOG.

Dentro de las variables clínicas, tenemos un pequeño porcentaje incluido de estadios IIIB (sólo son el 6%) mientras que el resto son estadios IV. Lo que está claro tanto en nuestra serie como en las otras es que el mayor porcentaje histológico con mutación en *EGFR*, son **adenocarcinomas** (95,45%) siendo el resto de histologías en un mínimo porcentaje que son adenoescamoso (sólo 3 casos), escamoso en 10 casos, carcinoma de células grandes en 5 pacientes, 3 casos con carcinoma NOS, un caso carcinoma neuroendocrino de célula grande y un caso otra histología. En el estudio de los japoneses (197) en el 95,2% son adenocarcinoma y el resto son otros. En la **distribución de las mutaciones**, en nuestra cohorte la que mayor predomina en la delección del exón 19 en un 55% de los casos mientras que es el 28,3% la L858R la segunda mutación más frecuente. En un 4,3% se documenta T790M de inicio y en un 4,7% la inserción del exón 20. La mutación en el exón 18 G719X en un 3,4% y sólo en un 2% la mutación en el exón 21 S768I. Es desconocida en el 4% y en un 0,4% se encuentra L861Q. En la literatura en revisiones de la vida real, en un estudio en la población japonesa la delección del exón 19 se encontraba en torno al 50% y en un 40% la mutación L858R, siendo otras mutaciones menos frecuentes en el 8,8%. En el estudio con población de EEUU, la delección del exón 19 supone el 41,5% y la mutación L858R un 31%, siendo desconocida en un 7,4% y la mutación T790M de inicio en un 3,5%. La inserción del exón 20 en la literatura se documenta entre el 4-10% de los casos(65).

Son datos similares a las frecuencias publicadas por Mitsudomi et al en 2006(242) que podemos ver en la Figura 61, donde tras revisar 569 pacientes con mutación en *EGFR*, con un 48.2% presentaban delección del exón 19 y un 42,7% la sustitución L858R en el exón 21, siendo ambas las conocidas como mutaciones clásicas de sensibilidad. Quizás en nuestra cohorte existe un menor número de mutaciones L858R que lo descrito en la frecuencia de las distintas poblaciones como en la japonesa o EEUU.

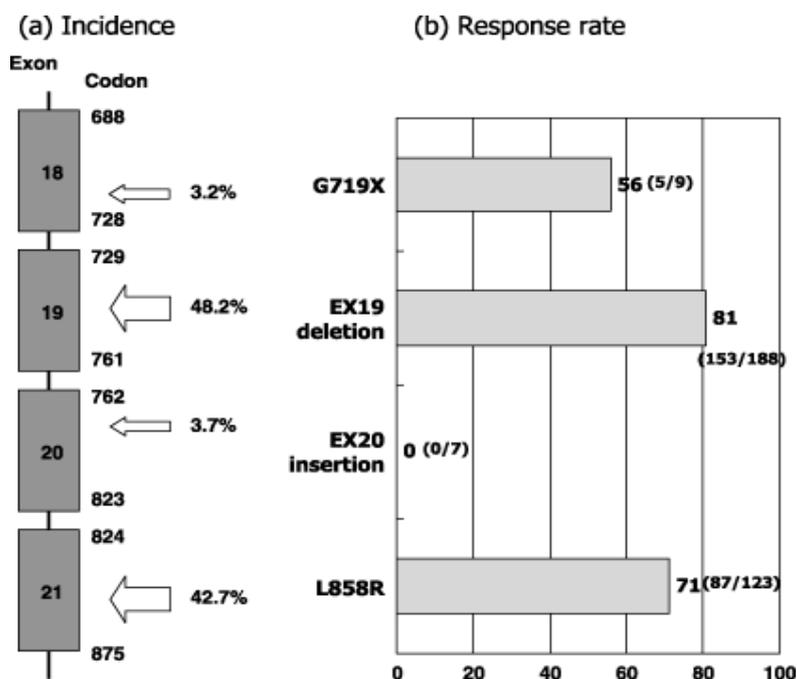


Figura 61. Imagen con la frecuencia de mutaciones extraída de Mitsudomi et al 2006 (242).

En la literatura inicialmente estaba descrito que la presencia de T790M antes del inicio de las terapias dirigidas estaba presente en un porcentaje muy bajo del 0,5% pero tras la realización de técnicas como la PCR el porcentaje, se encuentra en torno al 3,6 % (243) antes del inicio del TKI, en nuestra cohorte lo encontramos en 22 casos/505 pacientes (4,3%).

En un 36% de nuestros pacientes presentan una **única localización metastásica** mientras que ninguna son los 30 casos de estadios IIIB incluidos (5,94%). Existen dos localizaciones metastásicas en un 24,95% de los casos y un 16,83% de 3 localizaciones. El percentil 50 son 2 localizaciones. En otras cohortes como la japonesa de 1656 pacientes, documentan un 43,8% de casos con una única localización metastásica, un 21,3% con dos localizaciones y un 17,5% con 3 o más localizaciones (197).

Las localizaciones metastásicas más frecuentes son en nuestra serie fueron la afectación ósea (41%), pulmonar (37,6%), derrame pleural (26,93%), SNC (16,83%), hígado (14,45%) y suprarrenal (8,91%). En cáncer de pulmón no célula pequeña sin distinguir por histología ni por la presencia de mutación en *EGFR*, está descrito también que es la primera en frecuencia la afectación ósea, seguida de pulmón, cerebro, hígado y las glándulas adrenales (244). Es conocida la mayor predilección del SNC por los pacientes con mutación en *EGFR* siendo del 20% inicialmente y del 47% a 3 años (245), por lo que sugiere un neurotropismo (siendo mayor en la traslocación de ALK que en la mutación *EGFR*) (246). Aunque hay artículos que describen que en el 70% de los pacientes con mutación *EGFR* se desarrollan metástasis cerebrales a diferencia de los no mutados que ocurre en un 38% (247).

Dentro de las variables de las terapias administradas. Es un estudio de vida real donde los pacientes predominantemente reciben como primera línea ITK en el 76,63% de los casos y en el resto tratamientos que fundamentalmente es QT o QT-RT si era un estadio IIIB. Similar a los datos de la serie de 961 pacientes de EEUU donde inician tratamiento con un ITK el 72,8% (241). La diferencia con nuestra cohorte es que incluimos en la revisión un total de 16,7% que no son las mutaciones de sensibilidad (L858R y delección del exón 19).

5.2. DISCUSIÓN RESULTADO DEL OBJETIVO 2: Análisis univariable para identificar pacientes con características de largos supervivientes, definiendo “largo o gran superviviente”

Los predictores de más supervivencia como el **sexo**(248), **el tipo de mutación, el ECOG, número de órganos afectados** se encuentra en concordancia con previos datos de la literatura(249). Los pacientes no fumadores de sexo femenino con un PS 0-1 están asociados en distintos artículos con mejor pronóstico en términos de control de enfermedad y también predictivo de larga supervivencia libre de progresión y global. En nuestro caso a diferencia de lo publicado, la historia de **tabaquismo** no tiene relación con la supervivencia ni el pronóstico del paciente(248) estando descrito en diferentes publicaciones el mejor pronóstico en aquellos pacientes que nunca han fumado. Florescu et al(250) extraen del estudio BR21 con erlotinib, diez factores que se relacionan con el pronóstico entre ellos el PS. Desarrolló un modelo pronóstico que categorizaba a los pacientes en 4 subgrupos. El hábito de fumador es otra de las variables que se veía relacionada con el pronóstico, así como la pérdida de peso.

Es conocido que el **mayor número de localizaciones metastásicas** empeora el pronóstico de los pacientes sobre los que sólo tienen una localización o ninguna. Aunque en este estudio no diferenciamos si hay una o más lesiones en ese órgano afectado, existiendo diferencias significativas en pronóstico entre los casos con metástasis únicas en un órgano vs múltiples metástasis en uno o varios órganos (232).

Tanto la afectación **hepática como en SNC y suprarrenal** tienen una p significativa en el análisis univariable, confirmando un peor pronóstico en supervivencia a esos pacientes. En distintos artículos es claro el peor pronóstico de la afectación hepática y suprarrenal y relacionan la afectación suprarrenal con un peor PS de los pacientes (244). En otros estudios la afectación **ósea** está relacionada con el pronóstico en el caso de los pacientes con mutación en *EGFR* que reciben un ITK(208), pero en nuestro caso no hemos identificado esa relación. En este otro nomograma que predice SG en pacientes con cáncer de pulmón no célula pequeña con metástasis a distancia(251), sin necesidad de seleccionar por la mutación de *EGFR* es también significativo para supervivencia tanto la afectación ósea, cerebral como hepática.

5.3. DISCUSIÓN RESULTADO DEL OBJETIVO 3: Resultados del análisis multivariable para obtener un modelo pronóstico con las características basales del paciente para ser un largo superviviente (>24 meses), y aplicarlo en práctica clínica habitual mediante implementación de un nomograma

Las variables que se utilizan en el nomograma pronóstico han salido del análisis multivariable de las características iniciales de los pacientes antes del inicio del tratamiento:

Sexo. Ser mujer está relacionado con un mejor pronóstico en cáncer de pulmón tanto si tiene mutación en *EGFR* con mayores supervivencias en la mujer (en un estudio del GECP, es de 32 meses en mujeres y 19 meses en varones) y en pacientes sin mutación sigue siendo mayor en mujeres la supervivencia global de 19 frente a 12 meses(252).

El ECOG/PS es bien conocido como un factor que se relaciona con el pronóstico y también en nuestro modelo. Es la variable junto con el sexo más representada en los nomogramas pronósticos, lo que da importancia de su peso. También en el nomograma desarrollado por Keam B et al(208), para predecir SLP con un ITK, es el PS una de las variables del modelo.

Inserción del exón 20: es conocida que esta mutación en *EGFR* es resistente a los ITK y por tanto es peor el pronóstico de estos pacientes que no se benefician de la terapia oral ITK(69). Dado que nuestro estudio es en condiciones de vida real, con población diagnosticada entre 2009-2017, sí son pacientes que han podido recibir un ITK. De hecho, la mitad de nuestros pacientes reciben un ITK, recibiendo muchos una única línea de tratamiento por su mal pronóstico. Se repitió el modelo multivariable excluyendo la inserción del exón 20 y se mantuvieron los mismos resultados, por lo que se mantuvo dentro del modelo pronóstico. Además, nuestro estudio incluía todas las mutaciones en *EGFR*, sin excluir las mutaciones menos frecuentes o las de resistencia.

El número de localizaciones metastásicas: es claro un peor pronóstico en los pacientes con mayor número de carga de enfermedad(253). En este análisis de pacientes con *EGFR* mutado se ve asociación con SLP y SG en el análisis univariante el ECOG mayor o igual a 2, las metástasis intra y extratorácicas, el mayor número de sitios de afectación metastásica, las metástasis adrenales como las hepáticas y la rápida progresión al diagnóstico. En el multivariante únicamente permanecieron asociadas a peor SLP fueron el ECOG y la rápida progresión tumoral(239).

Afectación cerebral: hay diferentes estudios que demuestran la predilección del adenocarcinoma por la afectación cerebral(254) y en concreto con mutación en *EGFR* pero que dado que existen fármacos que pueden atravesar la BHE como osimertinib, la supervivencia frente a los no mutados es mayor. Pero de todos es conocido la peor supervivencia en general de la afectación metastásica cerebral sobre el resto de localizaciones. En estos pacientes, la presencia de mutación en *EGFR* y el PS del paciente son conocidos factores predictivos de supervivencia(255). En el nomograma es la afectación cerebral al diagnóstico lo que añade una peor supervivencia al paciente de forma significativa (sin especificar por el número de metástasis ni por el tratamiento instaurado) (256) sabiendo que en adenocarcinoma de pulmón con mutación en *EGFR* ocurre al diagnóstico en el 25% de los pacientes y se desarrolla en aproximadamente el 50% a los 3 años del diagnóstico(245).

Afectación suprarrenal: tras el análisis multivariante una de las variables que se quedan para predecir la supervivencia en el nomograma es la afectación metastásica a nivel de la suprarrenal y en cambio no se mantiene en el modelo la afectación hepática. En la literatura está descrito como la afectación suprarrenal conlleva un peor pronóstico tanto en los pacientes con mutación en *EGFR* así como en los no mutados (257). La mediana de supervivencia en este estudio retrospectivo en el caso de afectación suprarrenal es de 4,9 meses en pacientes *EGFR* mutados diagnosticados entre 2009-2011. En una revisión de 409 pacientes (sin seleccionar por la mutación *EGFR*), existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de metástasis intraabdominales y un particular peor pronóstico (como son la presencia de metástasis adrenales $p=0,011$ y hepáticas $p<0,001$ y adenopatías intraabdominales $p=0,014$), como indica la figura 62(258). Y en esta otra publicación sobre el TNM, se evidencia la peor supervivencia en la afectación suprarrenal sin tener que ver con la mutación en *EGFR*, aunque concluyen que haya una o más metástasis en único órgano no influye en la supervivencia(259).

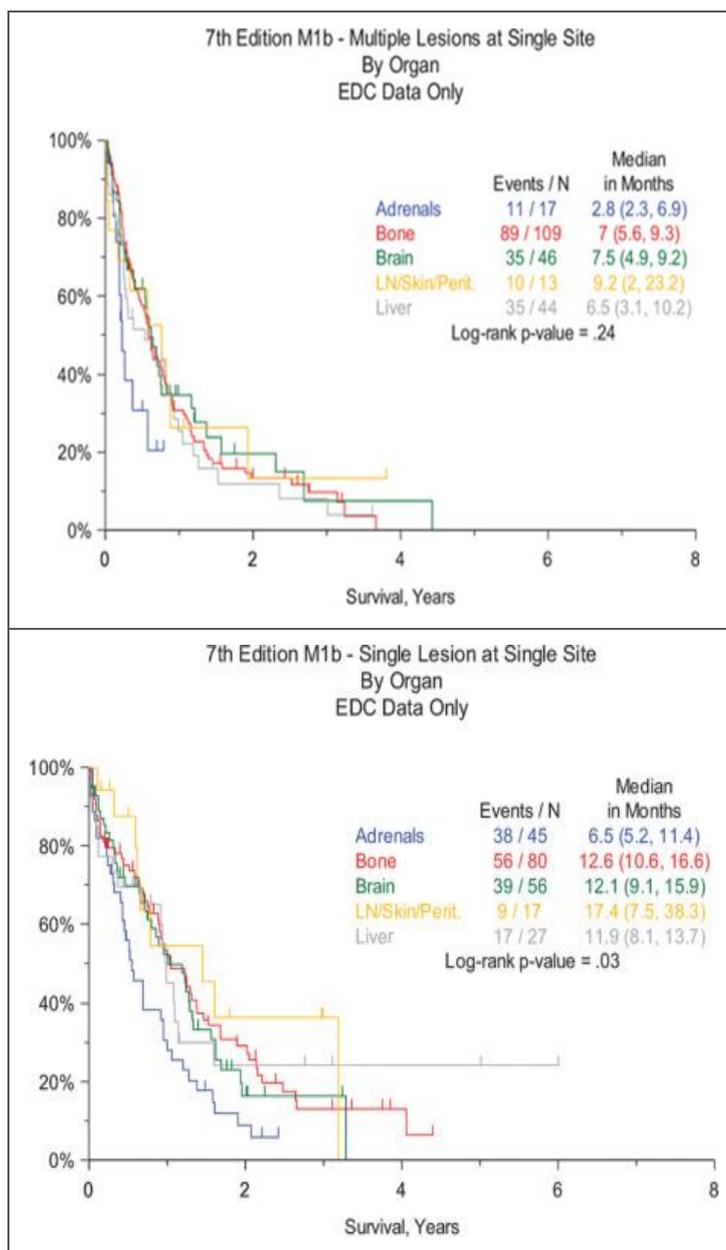


Figura 62. Supervivencia global en función de la localización metastásica (258).

Estas **5 variables que se han descrito** son las que tras el análisis multivariante y tras una estrategia de modelización automática hacia atrás han permanecido en el modelo final de supervivencia mayor de 24 meses, eliminando aquellas variables con $p > 0,10$ como son la afectación hepática, la pérdida de peso, el estadio, presentar la delección del exón 19, la edad o el hábito tabáquico. Para facilitar la interpretación y el peso de cada variable se ha desarrollado un nomograma pronóstico y capaz de predecir la supervivencia a 24 meses con estos datos que se tienen en los pacientes antes del inicio del tratamiento. Por ello hemos eliminado datos como los tratamientos o la aparición de la mutación T790M como variables para el modelo. Contamos con una adecuada discriminación del modelo final siendo el valor del estadístico-C 0,722 (95% 0,678-0,766) y corregido por Bootstrap es igual a 0,696 (IC 95% 0,653-0,747) lo que permite asegurar la validez interna del nomograma.

No existe ningún nomograma pronóstico que utilice sólo las variables del paciente al diagnóstico sin incluir variables de la terapia iniciada en los pacientes con mutación en *EGFR*(208). Sería el primero que podría ayudar a conocer la probabilidad de supervivencia al diagnóstico y podríamos utilizarlo para poder decidir incluso la secuencia de tratamiento, pudiendo secuenciar tratamientos a los pacientes que no presentan metástasis cerebrales ni suprarrenales, que tienen baja carga tumoral (con un menor número de localizaciones metastásicas) que tienen un buen PS y que son mujeres. Estas características podrían ser utilizadas en ensayos clínicos para testar la posibilidad de secuencias de tratamientos frente a osimertinib. El estudio APPLE, actualmente en curso está testando la secuencia osimertinib en primera línea vs Gefitinib-Osimertinib en caso de T790M y en la tercera rama Gefitinib-Osimertinib sin precisar T790M, determinando mediante biopsia líquida la aparición de T790M(260).

5.4. DISCUSIÓN RESULTADO DEL OBJETIVO 4: Identificar las diferentes secuencias de tratamientos administrados y relacionarla con la supervivencia global

Dentro de los tratamientos recibidos en primera línea, sólo en un 2,97% de los pacientes que se incluyen en el registro no reciben tratamiento activo, por lo que probablemente hay muchos casos que son diagnosticados y no tratados que no se han medido los datos en el registro. En un 76.67% reciben en primera línea un ITK y en un 16% quimioterapia, un 3% QT-RT y un 1,6% otros tratamientos como inmunoterapia dentro de ensayo clínico. El mayor porcentaje (53,47%) recibe ITK 1ª generación dado que son los que tenemos disponibles desde más tiempo.

Reciben tratamiento en 2ª línea el 62,38%, mientras que un 37,62% no llegan a recibir esa segunda línea. En el estudio publicado por De Castro et al(261), demostró diferencias en la probabilidad de recibir una segunda línea con mayores tasas en Taiwan y Corea (71% y 64% respectivamente) mientras que son menores en España y Alemania (45% cada uno de ellos). Datos de 13 ensayos clínicos, indican que el 35,8% no llegan a recibir una segunda línea de tratamiento tras haber sido tratados con ITK.

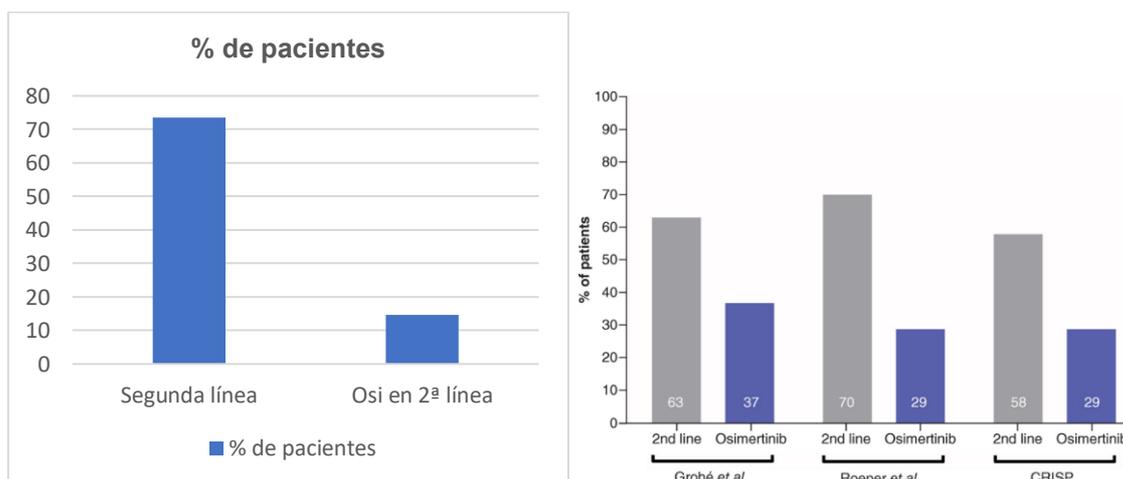


Figura 63. (A) Distribución de nuestra cohorte que llegan a una segunda línea y el porcentaje que recibe osimertinib. (B) Porcentajes extraídos de distintos estudios retrospectivos alemanes con los datos de administración de 2ª línea y de ellos cuantos reciben osimertinib.

En segunda línea, se recibe en un 21,39% QT mientras que en el 35,84% un ITK. Dentro de los ITK, existe un 14,65% de osimertinib (Figura 63A) y un 16,63 de ITK de 1ª G indicando el pobre acceso a osimertinib en la población incluida, dada la necesidad de tener la mutación T790M y que sea posible su detección por biopsia en el tejido porque es posteriormente cuando se ha

validado el uso de la biopsia líquida. En otros estudios de vida real alemanes, los porcentajes de acceso a osimertinib son mayores en torno al 29-37% (Figura 63B).

Si el paciente inicia tratamiento con un ITK en primera línea, en un 39,28% no llega a recibir una segunda línea, pero si inicia con QT en un 19,42% no llega a recibir segunda línea. Si inicia tratamiento con un ITK en segunda línea recibe en un 32,56% otro ITK y en un 28,17% un fármaco no ITK. En el caso de iniciar con una terapia no ITK, en un 55,34% recibirá un ITK en segunda línea y en un 25,24% un fármaco no ITK.

En la Figura 64A, se muestra el porcentaje de los pacientes que reciben 2ª línea en el estudio FLAURA y cuántos de ellos reciben osimertinib (32%). En los estudios Lux-Lung 7 y ARCHER 1050 los porcentajes de osimertinib en 2ª línea son similares a nuestro estudio (10 %) a diferencia de otros estudios de vida real que se sitúan en torno al 24-37% (ver Figura 64B).

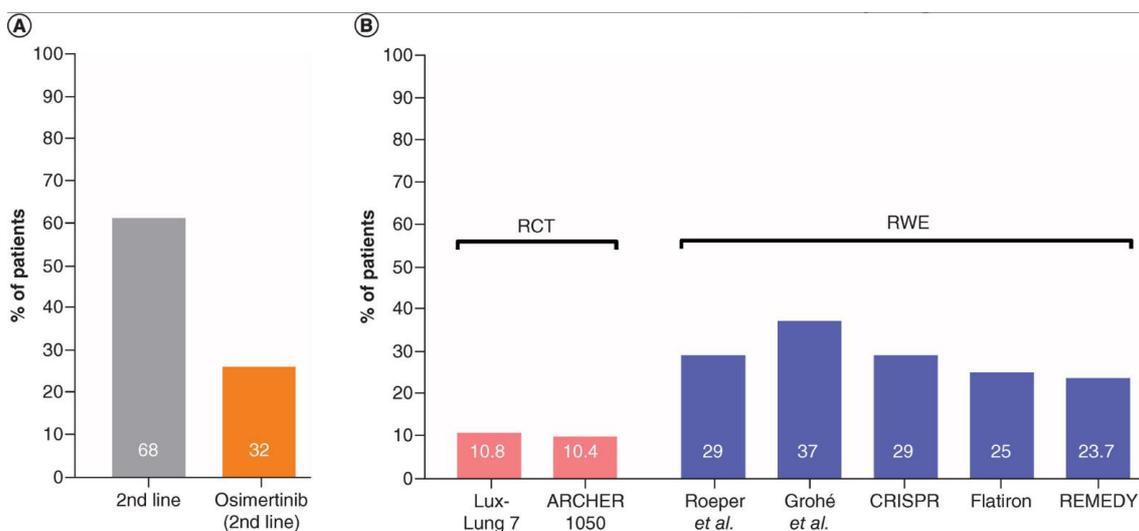


Figura 64. (A) Datos del estudio FLAURA de los pacientes que reciben 2ª línea. (B) Datos de otros estudios de acceso a una segunda línea de tratamiento con el fármaco osimertinib(262).

La mediana de supervivencia global de todos los pacientes de nuestra serie es de 27,7 meses (IC 95% 24,4-32,8) con una mediana de seguimiento de 42 meses (IC95% 38,5-48,5). Similar a lo descrito por Inoue A et al, en 2016 en la población asiática (con 30,8 meses de supervivencia y cuando analizan la población que inicia tratamiento con ITK, la mediana fue 28,5 meses. En esta reciente publicación de pacientes de vida real de Israel con largo seguimiento, en pacientes *EGFR* mutado que inician ITK, la supervivencia a 2 años alcanza el 42%.

La madurez de nuestros datos es adecuada, dado que es de un 52% a los 60 meses y de un 47% a 72 meses. Más allá de 72 meses los datos serían inmaduros.

Hemos analizado la supervivencia en función de la secuencia, con dos y con las tres primeras líneas, al realizar pequeños subgrupos de pacientes, hay algunas secuencias que tan solo tienen 8 pacientes y la que mayor número de pacientes presenta es la secuencia ITK en primera línea que no recibe ni tratamiento en 2ª ni en 3ª línea con 152 sujetos en riesgo a 0 meses. A 24 meses, la secuencia con más sujetos en riesgo es ITK-ITK-No 3ªL con 43 pacientes. Si visualizamos las medianas de supervivencias, son las secuencias que reciben tres líneas (da igual el orden de los tratamientos), las que presentan mejores datos como son ITK-ITK-ITK o ITK-no ITK-ITK o NoITK-ITK-ITK.

Analizando la supervivencia mediante el método RMST, no existen grandes diferencias entre los distintos promedios de supervivencia durante los próximos 24 meses en las secuencias que reciben las tres líneas de tratamiento, encontrándose en torno al 22-23 meses.

Si analizamos las dos primeras líneas únicamente, la secuencia ITK-ITK es la que mejor mediana de supervivencia presenta, con 45 meses, así como el mejor dato de supervivencia promedio durante los próximos 24 meses de seguimiento siendo de 22,29 meses (ver Tabla 90). Muy parecidas en resultados de medianas de supervivencia se encuentran las secuencias ITK-No ITK y No ITK-ITK con 20 meses de esperanza de vida promedio durante los próximos 24 meses y medianas de SG de 30,7 y 34,73 meses.

Artículos como el de Okamoto I et al de resultados de vida real, también avalan que iniciar QT no tiene peor supervivencia global si el paciente es capaz de llegar a una segunda línea con ITK(197).

Tabla 90. Esquemas de tratamiento con dos líneas, frecuencia, RMST y mediana de supervivencia con el IC 95%.

Esquema de tratamiento	Frecuencia (%)	RMST 24 meses IC95% (meses)	Mediana SG IC 95% (meses)
No tratamiento	15 (2,97%)	5,90 (1,70-10,30)	2,50 (0,67-5,70)
ITK-No2L	152 (30,10%)	14,70 (13,30-16,10)	14,20 (12,33-18,97)
ITK-ITK	126 (24,95%)	22,29 (21,58-23,00)	45,03 (33,93-52,87)
ITK-NoITK	109 (21,58%)	20,15 (19,10-21,20)	30,70 (24,20-42,20)
NoITK-No2L	20 (3,96%)	10,72 (6,20-15,20)	6,57 (2,83-25,70)
NoITK-ITK	57 (11,29%)	20,12 (18,50-21,70)	34,73 (24,43-51,80)
NoITK-NoITK	26 (5,15%)	18,25 (15,20-21,30)	26,27 (12,33-47,40)

Dentro de la secuencia de ITK, entre las diferentes secuencias ITK1^aG-ITK1^aG vs ITK2^aG-ITK3^aG vs ITK1^aG-ITK3^aG vs ITK2^aG-ITK1^aG no hay diferencias en supervivencia, ni seleccionando por los que reciben ITK3^aG en segunda línea vs los que no lo reciben. Dado que hay pacientes que no tenían disponible osimertinib hicimos un punto de corte en 2015 dado que a partir de esa fecha los pacientes comenzaban a recibir osimertinib en 2^a y 3^a línea. Cuando no diferenciamos los pacientes por la disponibilidad de osimertinib en 2015, se observa clara separación de la curva de supervivencia entre los pacientes que sí reciben osimertinib en algún momento (no se analiza sólo la secuencia ITK-ITK como antes, si no si reciben osimertinib en algún momento), como se aprecia en la Figura 65.

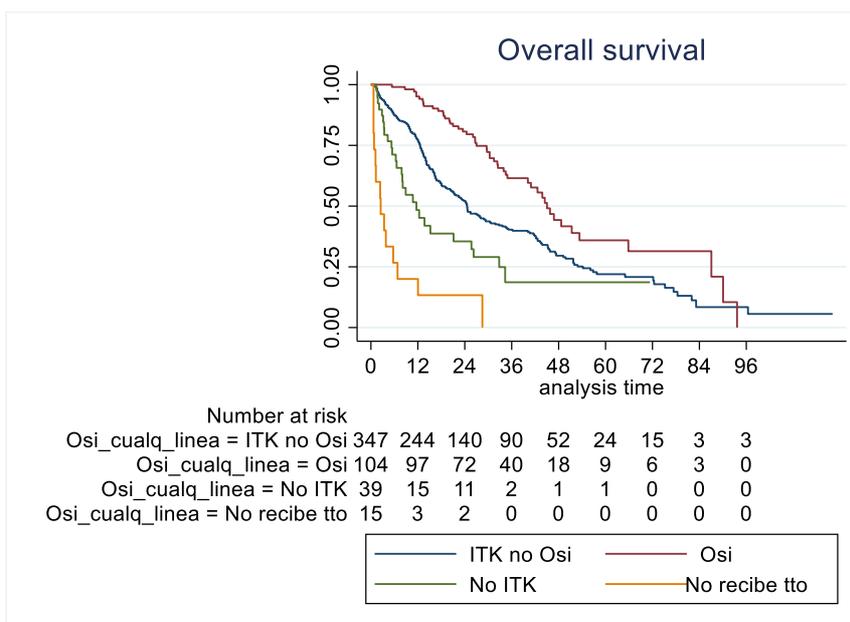


Figura 65. Supervivencia global en función de la disponibilidad de osimertinib con toda la cohorte.

Pero cuando se eliminan los pacientes que no tuvieron acceso a osimertinib antes de 2015, las diferencias entre la rama de osimertinib se diluyen (Figura 66), dado que mejora tanto la rama de ITK no osimertinib como la rama de no ITK respecto a los pacientes de antes de 2015.

En el análisis de la población con osimertinib disponible, vemos que el ECOG es mejor en los pacientes más recientes, con un 91% de ECOG 0-1 vs un 80% en no disponible, así como la posibilidad de participar en ensayo clínico es mayor un 44,6% vs un 33,8%. Y lo que es claro es que reciben un mayor número de líneas de tratamiento a partir de 2015, con una mediana de 3 líneas cuando osimertinib está disponible mientras que la p50 es de sólo una línea antes de 2015.

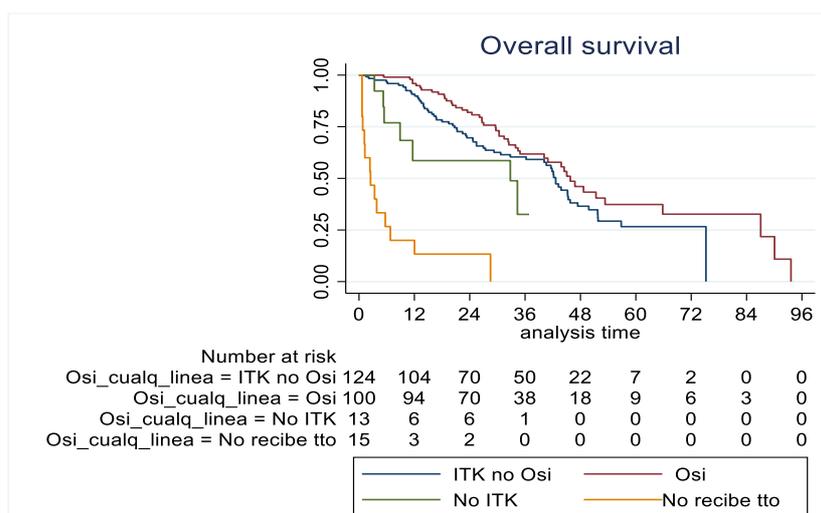


Figura 66. Supervivencia a partir de 2015, momento en que comienzan a recibir osimertinib porque estaba disponible.

5.5. DISCUSIÓN RESULTADO DEL OBJETIVO 5: Estimación de la supervivencia global en función del tipo de mutación en *EGFR*

En nuestra cohorte se evidencia el mejor pronóstico de la delección del exón 19, dado que presenta una mejor supervivencia que la mutación L858R, con medianas de supervivencia de 33,63 meses (IC 95% 27-43,8) vs 26 meses (IC 95% 23,3-34,9), respectivamente. Calcados datos se describen en este artículo (143) con SG de 33,3 (CI 95% 28,9-37,7) en el subgrupo delección del exón 19 y 26,4 meses (95%CI 23,2-29,6) en el L858R, $p=0,028$. En la literatura está bastante demostrado esta diferencia(263) y quizás tiene relación con la mayor presencia en la evolución de aparición de T790M con la delección exón 19 que con la L858R aunque en nuestra cohorte son sólo 83 (29.7%) los pacientes que desarrollan T790M cuando tienen la delección del exón 19 (n279) y en el caso de los pacientes con L858R (n143) son 38 pacientes (26,57%), no son muy distintos los porcentajes dado que tenemos muchos pacientes con delección del exón 19. En diferentes estudios publicados, la mutación T790M es significativamente mayor en el subgrupo delección exón 19 vs L858R (50.4% vs 36.5%, $p = 0.043$). También fue más prevalente en el AURA (fase II), AURA 2(264) y AURA 3(189) (71% vs 25%, 65% vs 32% y 62% vs 32%).

En función del desarrollo de T790M en el caso de la delección exón 19 + T790M presenta una mediana de supervivencia de 53,33 meses (IC 95% 42,6-65,83) y en la sustitución del exón 21 L858R la mediana es un poco menor de 43,83 meses (IC 95% 34,9-87,06). En caso de presentar T790M de novo como única mutación, la supervivencia es menor 23,5 meses (IC 95% 15,2-47,13). La mutación en el exón 18 G719X presenta una supervivencia de sólo 14 meses (IC95% 4,33-NR), aunque hay que recordar que son muy pocos pacientes (17 casos).

En el caso de la inserción del exón 20, es conocida su peor supervivencia que en nuestra cohorte supone una mediana de 10,73 meses (IC 95% 5,43-24,66), siendo similares los resultados con lo publicado(56) en artículos como el análisis de los diferentes estudios de afatinib Lux Lung 2, 3 y 6 con el análisis de las mutaciones no comunes, con supervivencias de 9,2 meses (4,1-14,2) en la inserción del exón 20, en caso de la mutación de novo T790M 14,9 meses (8,1-24,9) y en caso de mutaciones no comunes en exones 18-21 la supervivencia global es de 19,4 meses (16,4-26,9). En este otro análisis publicaba los datos de SG (265) de un total de 693 pacientes con mutaciones no comunes dentro de ensayos, de usos compasivos y programas de accesos expandidos, estudios fase IIIB, estudios no intervencionistas y series de casos con afatinib en las mutaciones no comunes (G719X, L861Q, and S768I), mutaciones compuestas, otras mutaciones no comunes y la inserción del exón 20 son de 17,1, 16,6, 9 y 11,9 meses respectivamente.

6. APLICABILIDAD CLÍNICA DE LOS RESULTADOS

Tras esta revisión de las características de los pacientes con supervivencia mayor de 24 meses se ha podido crear un modelo pronóstico para utilizar en la práctica asistencial en los pacientes en el momento del diagnóstico y predecir antes del inicio del tratamiento la probabilidad de sobrevivir 24 meses.

Nuestra hipótesis a testar dentro de ensayos clínicos es si es esta población de menor riesgo de progresión, la que presenta mejor pronóstico con supervivencias mayores de 24 meses, la que puede recibir un tratamiento secuencial. Se puede utilizar este nomograma para plantear en esos pacientes con mejor supervivencia la posibilidad de secuenciar los ITK y no iniciar en estos de mejor supervivencia el tratamiento con ITK de 3ª generación.

Gracias a la revisión de datos de vida real, podemos realizar una comparación con los datos publicados en la literatura de supervivencia global que han publicado otros grupos con las diferencias inherentes a la diferente etnia que podría hacer que tengamos diferentes tasas de respuestas al fármaco.

7. IDENTIFICACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES LARGOS SUPERVIVIENTES

Definimos según nuestros resultados como un paciente “gran ó largo superviviente” a los pacientes que sobreviven más allá de dos años (24 meses) tras el diagnóstico de NSCLC en estadio IIIB y IV con mutación *EGFR* que predominantemente presentan las siguientes características:

- ✓ **Ser mujer.**
- ✓ **Ausencia de la inserción del exón 20.**
- ✓ **Ausencia de metástasis cerebrales.**
- ✓ **Ausencia de metástasis suprarrenales.**
- ✓ **Menor nº de localizaciones metastásicas.**
- ✓ **Un mejor estado funcional, ECOG/PS 0-1.**

8. ¿PODEMOS UTILIZAR NUESTRO NOMOGRAMA EN LA POBLACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS FLAURA Y GIOTAG?

Los pacientes del FLAURA y de la cohorte del GECP no son 100% comparables. Los pacientes del estudio FLAURA tienen un 62% de población asiática vs 0% del GECP. En los ensayos clínicos el ECOG permitido es sólo 0-1 mientras que el GECP tiene un 14,29% de pacientes con ECOG 2-4. Además, en el FLAURA sólo se permiten las mutaciones más frecuentes (deleción del exón 19 y L858R) mientras que en el GECP recoge un 17% con otras mutaciones o desconocida.

El estudio observacional Giotag(266) tampoco es comparable con nuestro estudio, dado que sólo explora la secuencia afatinib-osimertinib y los pacientes sólo pueden tener las dos mutaciones de sensibilidad (L858R y del19) y deben desarrollar la mutación de resistencia T790M para poder participar en el estudio. Por tanto, son pacientes muy seleccionados. La población que participa 10 países: Austria, Canadá, Israel, Italia, Japón, Singapur, Eslovenia, España, Taiwan y EEUU; por lo que se pueden analizar las diferencias entre la población asiática y no asiática, con un máximo de 15 pacientes consecutivos en cada centro mientras que en nuestro caso son sólo pacientes de España. La mediana de SG es de 37,6 meses (90% CI 35,5-41,3) con una tasa de supervivencia del 80% a 2 años. En los pacientes asiáticos la mediana llega a los 44,8 meses (90% CI 37-57,8) y en la deleción del exón 19 a 41,6 meses (90% CI 36,9-45).

9. ¿ES POSIBLE DETERMINAR UNA SECUENCIA DE TRATAMIENTO PARA CADA PACIENTE?

Sería una hipótesis a testar dentro de ensayos clínicos randomizados, si en función de las características basales de los pacientes es posible seleccionar una población de menor riesgo de rápida progresión que serían candidatos a secuenciar tratamientos. Quizás con las variables obtenidas de nuestro análisis multivariante; conociendo el sexo, ECOG, afectación metastásica (si existe afectación suprarrenal o en SNC) y la carga de metástasis es posible determinar al paciente que no precisa una primera línea con un ITK 3^aG.

Del análisis univariable, sabemos que en caso de poder determinar el tratamiento en función de la mutación la delección del exón 19 tiene un mejor pronóstico y una mayor probabilidad de desarrollar la mutación de resistencia T790M que es la que nos permite utilizar osimertinib en 2^a línea. La posibilidad de testar la mutación de resistencia T790M mediante biopsia líquida y la mejora en las técnicas de detección va a permitir que se pueda utilizar osimertinib en 2^a línea en un porcentaje mayor de pacientes.

VII. CONCLUSIONES

1. CONCLUSIONES

- 1- Según nuestro modelo pronóstico las características de los pacientes con más probabilidad de ser largos supervivientes (>24 meses) son:
 - ✓ **Ser mujer.**
 - ✓ **Ausencia de la inserción del exón 20.**
 - ✓ **Ausencia de metástasis cerebrales.**
 - ✓ **Ausencia de metástasis suprarrenales.**
 - ✓ **Menor nº de localizaciones metastásicas.**
 - ✓ **Un mejor estado funcional, ECOG/PS 0-1.**
- 2- Por tanto, si conocemos ciertas características al diagnóstico de los pacientes que más supervivencia podrían tener, podrían ser los pacientes candidatos a secuenciar tratamientos (distintos ITK de 1ª o 2ª y 3ª Generación y QT) sin precisar iniciar en todos los casos con el ITK de 3ª generación.
- 3- Del análisis univariable extraído de nuestra cohorte, además de las variables del modelo pronóstico, son los pacientes sin pérdida de peso, con delección del exón 19 así como la aparición de la mutación de resistencia T790M, las características que se asocian a una mejor supervivencia. De las localizaciones metastásicas, la afectación hepática además de la suprarrenal y del SNC proporcionan un peor pronóstico. Los pacientes que participan en ensayos, así como los que más líneas de tratamiento llegan a recibir son los de mayor supervivencia. Además, impacta en el pronóstico si llegan a recibir los ITK en 2ª o 3ª línea.
- 4- No hemos encontrado una mejor secuencia de tratamiento entre los diferentes ITK de 1ª 2ª o 3ª Generación, pero cuando analizamos las dos primeras líneas de tratamiento son los pacientes que reciben en primera y en segunda línea un fármaco ITK los de mayor supervivencia.
- 5- Osimertinib ha cambiado el manejo de los pacientes, dado que es una opción en el momento de la aparición de la mutación de resistencia T790M y su disponibilidad a partir de 2015 abre una nueva alternativa de tratamiento para estos pacientes, pero vemos como la supervivencia de nuestra cohorte a partir de 2015 no es tan diferente en los que reciben un ITK no osimertinib que si reciben osimertinib, probablemente porque los pacientes tanto tratados con cualquier ITK como con un fármaco no ITK cada vez se diagnostican más precozmente con un mejor PS, que hace que tengan mayor probabilidad de supervivencia y además pueden llegar a recibir más líneas de tratamiento y entre ellas puedan alcanzar a recibir un ITK 3ªG.
- 6- En el análisis de supervivencia en función de la mutación en *EGFR*, se corroboran los datos de la literatura, con la peor supervivencia para los pacientes con inserción en el exón 20 (<12 meses). Las mutaciones de sensibilidad a los ITK son la delección del exón 19 y la mutación L858R donde las medianas de supervivencia son respectivamente 34 meses y 26 meses, pero los datos de mejor supervivencia de esta cohorte se dan en los que desarrollan la mutación de resistencia T790M (con una mediana de supervivencia que llega a los 53 meses).
- 7- Hemos calculado una nueva función de supervivencia a través de la media restringida a un tiempo de supervivencia (RMST), en este caso utilizando el punto de corte de 24 meses y realmente hemos comprobado que puede ser una información complementaria a la conocida función de supervivencia Kaplan Meier (HR).

2. PROPUESTA DE HIPÓTESIS PARA ESTUDIO FUTURO

En base a los resultados de esta tesis, se podrían plantear estudios en el futuro para poder decidir la mejor terapia de forma individualizada para cada paciente en función de su diferente pronóstico por las características del tumor y del paciente al diagnóstico.

Conocemos que la población con mayor probabilidad de supervivencia extraída del registro español de tumores torácicos del GECP tiene las siguientes características: ser mujer, ausencia de la inserción del exón 20, ausencia de metástasis cerebrales, ausencia de metástasis suprarrenales, menor nº de localizaciones metastásicas y un mejor estado funcional PS 0-1. Dado que este grupo de pacientes sería el que tendría un mejor pronóstico de inicio y, a priori, una menor probabilidad de rápida progresión, es en él donde podríamos realizar un estudio para secuenciar distintos tratamientos.

Dado que existen resultados de diversos estudios de biopsia líquida que en función de la frecuencia alélica de la mutación (MAF) podemos llegar a localizar a esos pacientes de bajo riesgo (267) que serían los candidatos a realizar un tratamiento secuencial y en cambio a los de más alto riesgo(268) son los que se beneficiarían más de iniciar osimertinib. Por tanto, se podrían combinar las variables clínicas con la determinación molecular de la fracción alélica previo al inicio del tratamiento para determinar los pacientes con menor riesgo de progresión en que fuera posible secuenciar los tratamientos.

El objetivo primario del estudio sería la supervivencia global y se estratificaría en función del tipo de mutación en *EGFR* (Del19 vs L858R). El diseño del estudio se representa en la Figura 67.

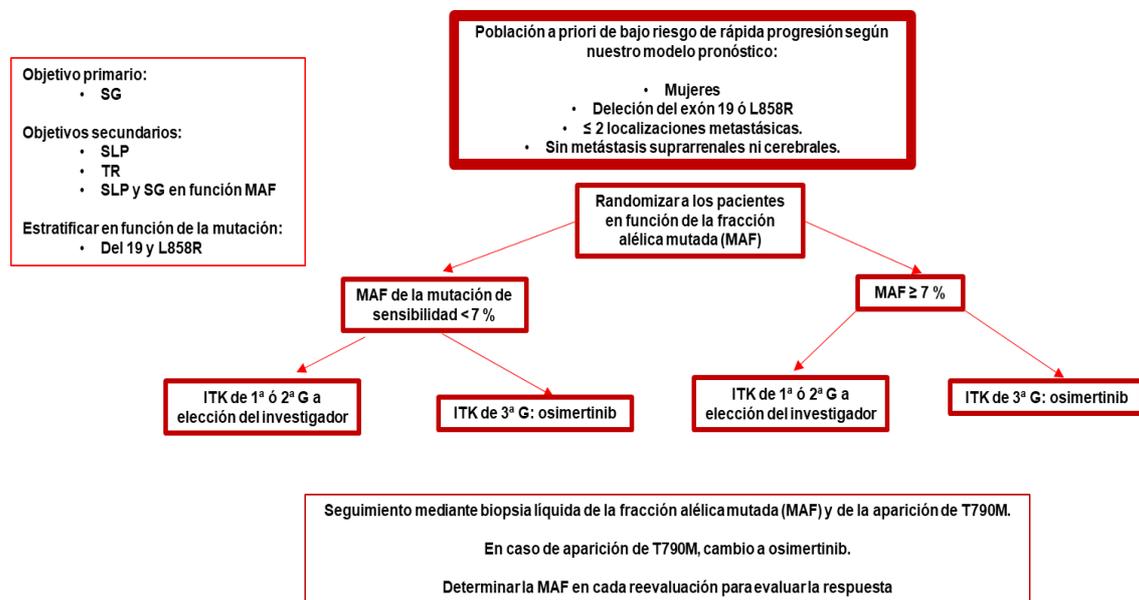


Figura 67. Diseño de estudio y objetivos.

Dado que los pacientes que presentan deleción del exón 19 tienen un mejor pronóstico y es mayor su probabilidad de desarrollar T790M, es especialmente interesante conocer los resultados del estudio en esta población con mayor probabilidad de tener la opción de secuenciar tratamientos y con mejor supervivencia.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 15 de abril de 2019;144(8):1941-53.
3. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barreiro-Carracedo MA, Barros-Dios J. Occupation and smoking as risk factors for lung cancer: A population-based case-control study. *Am J Ind Med.* febrero de 2003;43(2):149-55.
4. Janjigian YY, McDonnell K, Kris MG, Shen R, Sima CS, Bach PB, et al. Pack-years of cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIB/IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 1 de febrero de 2010;116(3):670-5.
5. Tanaka S, Yanagihara K, Tamaru S, Teramukai S, Kitano T, Fukushima M. Difference in survival and prognostic factors between smokers and never-smokers with advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol.* febrero de 2013;18(1):17-25.
6. Zhang Y-L, Yuan J-Q, Wang K-F, Fu X-H, Han X-R, Threapleton D, et al. The prevalence of *EGFR* mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* [Internet]. 29 de noviembre de 2016 [citado 7 de abril de 2020];7(48). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/12587>
7. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med.* 3 de septiembre de 2009;361(10):958-67.
8. Shi Y, Au JS-K, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai C-M, Khoa MT, et al. A Prospective, Molecular Epidemiology Study of *EGFR* Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology (PIONEER). *J Thorac Oncol.* febrero de 2014;9(2):154-62.
9. Kalemkerian GP, Narula N, Kennedy EB, Biermann WA, Donington J, Leighl NB, et al. Molecular Testing Guideline for the Selection of Patients With Lung Cancer for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the Study of Lung Cancer/Association for Molecular Pathology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 20 de marzo de 2018;36(9):911-9.
10. Sordella R. Gefitinib-Sensitizing *EGFR* Mutations in Lung Cancer Activate Anti-Apoptotic Pathways. *Science.* 20 de agosto de 2004;305(5687):1163-7.
11. Fukuoka M, Wu Y-L, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong S-S, Sriuranpong V, et al. Biomarker Analyses and Final Overall Survival Results From a Phase III, Randomized, Open-Label, First-Line Study of Gefitinib Versus Carboplatin/Paclitaxel in Clinically Selected Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol.* 20 de julio de 2011;29(21):2866-74.
12. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* mayo de 2004;4(5):361-70.
13. Normanno N, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello M, Luca A, et al. The ErbB Receptors and their Ligands in Cancer: An Overview. *Curr Drug Targets.* 1 de mayo de 2005;6(3):243-57.
14. Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: *EGFR* gene and cancer. *FEBS J.* enero de 2010;277(2):301-8.
15. Schlessinger J. Ligand-Induced, Receptor-Mediated Dimerization and Activation of EGF Receptor. *Cell.* septiembre de 2002;110(6):669-72.

16. Wang Z. ErbB Receptors and Cancer. En: Wang Z, editor. ErbB Receptor Signaling [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [citado 20 de diciembre de 2020]. p. 3-35. (Methods in Molecular Biology; vol. 1652). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7219-7_1
17. Miettinen PJ, Warburton D, Bu D, Zhao J-S, Berger JE, Minoo P, et al. Impaired Lung Branching Morphogenesis in the Absence of Functional EGF Receptor. *Dev Biol.* junio de 1997;186(2):224-36.
18. Sibilía M, Kroismayr R, Lichtenberger BM, Natarajan A, Hecking M, Holcman M. The epidermal growth factor receptor: from development to tumorigenesis. *Differentiation.* noviembre de 2007;75(9):770-87.
19. Cheng L, Alexander RE, MacLennan GT, Cummings OW, Montironi R, Lopez-Beltran A, et al. Molecular pathology of lung cancer: key to personalized medicine. *Mod Pathol.* marzo de 2012;25(3):347-69.
20. Zhang Z, Stiegler AL, Boggon TJ, Kobayashi S, Halmos B. *EGFR*-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. *Oncotarget* [Internet]. 1 de noviembre de 2010 [citado 2 de noviembre de 2019];1(7). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/186>
21. Hynes NE, Lane HA. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors. *Nat Rev Cancer.* mayo de 2005;5(5):341-54.
22. Tang X, Shigematsu H, Bekele BN, Roth JA, Minna JD, Hong WK, et al. *EGFR* Tyrosine Kinase Domain Mutations Are Detected in Histologically Normal Respiratory Epithelium in Lung Cancer Patients. *Cancer Res.* 1 de septiembre de 2005;65(17):7568-72.
23. Garrett TPJ, McKern NM, Lou M, Elleman TC, Adams TE, Lovrecz GO, et al. Crystal Structure of a Truncated Epidermal Growth Factor Receptor Extracellular Domain Bound to Transforming Growth Factor α . *Cell.* septiembre de 2002;110(6):763-73.
24. Ogiso H, Ishitani R, Nureki O, Fukai S, Yamanaka M, Kim J-H, et al. Crystal Structure of the Complex of Human Epidermal Growth Factor and Receptor Extracellular Domains. *Cell.* septiembre de 2002;110(6):775-87.
25. van Crujisen H, Giaccone G, Hoekman K. Epidermal growth factor receptor and angiogenesis: Opportunities for combined anticancer strategies. *Int J Cancer.* 20 de diciembre de 2005;117(6):883-8.
26. Kari C, Chan TO, Rocha de Quadros M, Rodeck U. Targeting the epidermal growth factor receptor in cancer: apoptosis takes center stage. *Cancer Res.* 1 de enero de 2003;63(1):1-5.
27. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol.* junio de 2004;59(2):S21-6.
28. Chang C-C, Hsieh T-L, Tiong T-Y, Hsiao C-H, Ji AT-Q, Hsu W-T, et al. Regulation of metastatic ability and drug resistance in pulmonary adenocarcinoma by matrix rigidity via activating c-Met and *EGFR*. *Biomaterials.* agosto de 2015;60:141-50.
29. Tsai M-F, Chang T-H, Wu S-G, Yang H-Y, Hsu Y-C, Yang P-C, et al. *EGFR*-L858R mutant enhances lung adenocarcinoma cell invasive ability and promotes malignant pleural effusion formation through activation of the CXCL12-CXCR4 pathway. *Sci Rep.* octubre de 2015;5(1):13574.
30. Che T-F, Lin C-W, Wu Y-Y, Chen Y-J, Han C-L, Chang Y, et al. Mitochondrial translocation of *EGFR* regulates mitochondria dynamics and promotes metastasis in NSCLC. *Oncotarget* [Internet]. 10 de noviembre de 2015 [citado 3 de abril de 2020];6(35). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/5736>
31. De Rosa V, Iommelli F, Monti M, Fonti R, Votta G, Stoppelli MP, et al. Reversal of Warburg Effect and Reactivation of Oxidative Phosphorylation by Differential Inhibition of *EGFR* Signaling Pathways in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 15 de noviembre de 2015;21(22):5110-20.

32. Chen N, Fang W, Zhan J, Hong S, Tang Y, Kang S, et al. Upregulation of PD-L1 by *EGFR* Activation Mediates the Immune Escape in *EGFR*-Driven NSCLC: Implication for Optional Immune Targeted Therapy for NSCLC Patients with *EGFR* Mutation. *J Thorac Oncol*. junio de 2015;10(6):910-23.
33. da Cunha Santos G, Shepherd FA, Tsao MS. *EGFR* Mutations and Lung Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 28 de febrero de 2011;6(1):49-69.
34. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci*. 7 de septiembre de 2004;101(36):13306-11.
35. Paez JG. *EGFR* Mutations in Lung Cancer: Correlation with Clinical Response to Gefitinib Therapy. *Science*. 4 de junio de 2004;304(5676):1497-500.
36. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*. 20 de mayo de 2004;350(21):2129-39.
37. Carey KD, Garton AJ, Romero MS, Kahler J, Thomson S, Ross S, et al. Kinetic Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Somatic Mutant Proteins Shows Increased Sensitivity to the Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, Erlotinib. *Cancer Res*. 15 de agosto de 2006;66(16):8163-71.
38. Pallis AG, Voutsina A, Kalikaki A, Souglakos J, Briasoulis E, Murray S, et al. 'Classical' but not 'other' mutations of *EGFR* kinase domain are associated with clinical outcome in gefitinib-treated patients with non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. diciembre de 2007;97(11):1560-6.
39. Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y, Mizuuchi H, Jangchul P, Kondo C, et al. *EGFR* Exon 18 Mutations in Lung Cancer: Molecular Predictors of Augmented Sensitivity to Afatinib or Neratinib as Compared with First- or Third-Generation TKIs. *Clin Cancer Res*. 1 de diciembre de 2015;21(23):5305-13.
40. Kumar A, Petri ET, Halmos B, Boggon TJ. Structure and Clinical Relevance of the Epidermal Growth Factor Receptor in Human Cancer. *J Clin Oncol*. 1 de abril de 2008;26(10):1742-51.
41. Lohinai Z, Hoda MA, Fabian K, Ostoros G, Raso E, Barbai T, et al. Distinct Epidemiology and Clinical Consequence of Classic Versus Rare *EGFR* Mutations in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. mayo de 2015;10(5):738-46.
42. Russo A, Franchina T, Ricciardi G, Battaglia A, Picciotto M, Adamo V. Heterogeneous Responses to Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs) in Patients with Uncommon *EGFR* Mutations: New Insights and Future Perspectives in this Complex Clinical Scenario. *Int J Mol Sci*. 21 de marzo de 2019;20(6):1431.
43. Kobayashi Y, Mitsudomi T. Not all epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer are created equal: Perspectives for individualized treatment strategy. *Cancer Sci*. septiembre de 2016;107(9):1179-86.
44. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of *EGFR* in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to *EGFR* tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene*. agosto de 2009;28(S1):S24-31.
45. Chung K-P, Wu S-G, Wu J-Y, Yang J-C, Yu C-J, Wei P-F, et al. Clinical Outcomes in Non-Small Cell Lung Cancers Harboring Different Exon 19 Deletions in *EGFR*. *Clin Cancer Res*. 15 de junio de 2012;18(12):3470-7.
46. Kaneda T, Hata A, Tomioka H, Tanaka K, Kaji R, Fujita S, et al. Possible differential *EGFR*-TKI efficacy among exon 19 deletional locations in *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. noviembre de 2014;86(2):213-8.
47. Hata A, Yoshioka H, Fujita S, Kunimasa K, Kaji R, Imai Y, et al. Complex Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Gene in Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. octubre de 2010;5(10):1524-8.

48. Jackman DM. Exon 19 Deletion Mutations of Epidermal Growth Factor Receptor Are Associated with Prolonged Survival in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Gefitinib or Erlotinib. *Clin Cancer Res.* 1 de julio de 2006;12(13):3908-14.
49. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 11 de enero de 2018;378(2):113-25.
50. Beau-Faller M, Prim N, Ruppert A-M, Nanni-Metéllus I, Lacave R, Lacroix L, et al. Rare *EGFR* exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. *Ann Oncol.* enero de 2014;25(1):126-31.
51. Passaro A, Prelaj A, Bonanno L, Tiseo M, Tuzi A, Proto C, et al. Activity of *EGFR* TKIs in Caucasian Patients With NSCLC Harboring Potentially Sensitive Uncommon *EGFR* Mutations. *Clin Lung Cancer.* marzo de 2019;20(2):e186-94.
52. Tu H-Y, Ke E-E, Yang J-J, Sun Y-L, Yan H-H, Zheng M-Y, et al. A comprehensive review of uncommon *EGFR* mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* diciembre de 2017;114:96-102.
53. Kancha RK, von Bubnoff N, Peschel C, Duyster J. Functional Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) Mutations and Potential Implications for *EGFR* Targeted Therapy. *Clin Cancer Res.* 15 de enero de 2009;15(2):460-7.
54. De Pas T, Toffalorio F, Manzotti M, Fumagalli C, Spitaleri G, Catania C, et al. Activity of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Harboring Rare Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Thorac Oncol.* noviembre de 2011;6(11):1895-901.
55. Wu J-Y, Yu C-J, Chang Y-C, Yang C-H, Shih J-Y, Yang P-C. Effectiveness of Tyrosine Kinase Inhibitors on «Uncommon» Epidermal Growth Factor Receptor Mutations of Unknown Clinical Significance in Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 de junio de 2011;17(11):3812-21.
56. Yang JC-H, Sequist LV, Geater SL, Tsai C-M, Mok TSK, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon *EGFR* mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* julio de 2015;16(7):830-8.
57. Sequist LV, Besse B, Lynch TJ, Miller VA, Wong KK, Gitlitz B, et al. Neratinib, an Irreversible Pan-ErbB Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor: Results of a Phase II Trial in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 de junio de 2010;28(18):3076-83.
58. Watanabe S, Minegishi Y, Yoshizawa H, Maemondo M, Inoue A, Sugawara S, et al. Effectiveness of Gefitinib against Non-Small-Cell Lung Cancer with the Uncommon *EGFR* Mutations G719X and L861Q. *J Thorac Oncol.* febrero de 2014;9(2):189-94.
59. Wu J-Y, Shih J-Y. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on uncommon E709X epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer. *OncoTargets Ther.* octubre de 2016;Volume 9:6137-45.
60. Costa DB. Kinase inhibitor-responsive genotypes in *EGFR* mutated lung adenocarcinomas: moving past common point mutations or indels into uncommon kinase domain duplications and rearrangements. *Transl Lung Cancer Res.* junio de 2016;5(3):331-7.
61. Heigener DF, Schumann C, Sebastian M, Sadjadian P, Stehle I, Märten A, et al. Afatinib in Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Uncommon *EGFR* Mutations Pretreated With Reversible *EGFR* Inhibitors. *The Oncologist.* octubre de 2015;20(10):1167-74.
62. Massarelli E, Johnson FM, Erickson HS, Wistuba II, Papadimitrakopoulou V. Uncommon Epidermal Growth Factor Receptor mutations in non-small cell lung cancer and their mechanisms of *EGFR* tyrosine kinase inhibitors sensitivity and resistance. *Lung Cancer.* junio de 2013;80(3):235-41.

63. Ackerman A, Goldstein MA, Kobayashi S, Costa DB. *EGFR* delE709_T710insD: A Rare but Potentially *EGFR* Inhibitor Responsive Mutation in Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* octubre de 2012;7(10):e19-20.
64. Yasuda H, Kobayashi S, Costa DB. *EGFR* exon 20 insertion mutations in non-small-cell lung cancer: preclinical data and clinical implications. *Lancet Oncol.* enero de 2012;13(1):e23-31.
65. Arcila ME, Nafa K, Chaft JE, Rekhtman N, Lau C, Reva BA, et al. *EGFR* Exon 20 Insertion Mutations in Lung Adenocarcinomas: Prevalence, Molecular Heterogeneity, and Clinicopathologic Characteristics. *Mol Cancer Ther.* 1 de febrero de 2013;12(2):220-9.
66. Yasuda H, Park E, Yun C-H, Sng NJ, Lucena-Araujo AR, Yeo W-L, et al. Structural, Biochemical, and Clinical Characterization of Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) Exon 20 Insertion Mutations in Lung Cancer. *Sci Transl Med.* 18 de diciembre de 2013;5(216):216ra177-216ra177.
67. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, Madison R, Peled N, Bufill JA, et al. Diverse *EGFR* Exon 20 Insertions and Co-Occurring Molecular Alterations Identified by Comprehensive Genomic Profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol.* octubre de 2018;13(10):1560-8.
68. Lin Y-T, Liu Y-N, Wu S-G, Yang JC-H, Shih J-Y. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor-sensitive Exon 19 Insertion and Exon 20 Insertion in Patients With Advanced Non–Small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* mayo de 2017;18(3):324-332.e1.
69. Vyse S, Huang PH. Targeting *EGFR* exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* diciembre de 2019;4(1):5.
70. Naidoo J, Sima CS, Rodriguez K, Busby N, Nafa K, Ladanyi M, et al. Epidermal growth factor receptor exon 20 insertions in advanced lung adenocarcinomas: Clinical outcomes and response to erlotinib: *EGFR* Exon 20 Insertions. *Cancer.* 15 de septiembre de 2015;121(18):3212-20.
71. Oxnard GR, Lo PC, Nishino M, Dahlberg SE, Lindeman NI, Butaney M, et al. Natural History and Molecular Characteristics of Lung Cancers Harboring *EGFR* Exon 20 Insertions. *J Thorac Oncol.* febrero de 2013;8(2):179-84.
72. Huang S, Armstrong EA, Benavente S, Chinnaiyan P, Harari PM. Dual-Agent Molecular Targeting of the Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*): Combining Anti-*EGFR* Antibody with Tyrosine Kinase Inhibitor. *Cancer Res.* 1 de agosto de 2004;64(15):5355-62.
73. van Veggel B, de Langen AJ, Hashemi SMS, Monkhorst K, Heideman DAM, Thunnissen E, et al. Afatinib and Cetuximab in Four Patients With *EGFR* Exon 20 Insertion–Positive Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* agosto de 2018;13(8):1222-6.
74. Hirano T, Yasuda H, Tani T, Hamamoto J, Oashi A, Ishioka K, et al. In vitro modeling to determine mutation specificity of *EGFR* tyrosine kinase inhibitors against clinically relevant *EGFR* mutants in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* [Internet]. 17 de noviembre de 2015 [citado 29 de abril de 2020];6(36). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/5887>
75. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, et al. AZD9291 in *EGFR* Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 30 de abril de 2015;372(18):1689-99.
76. Piotrowska Z, Fintelmann FJ, Sequist LV, Jahagirdar B. Response to Osimertinib in an *EGFR* Exon 20 Insertion-Positive Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* octubre de 2018;13(10):e204-6.
77. Murano C, Igarashi A, Yamauchi K, Inoue S, Watanabe M. Osimertinib as treatment for *EGFR* exon 20 insertion-positive lung adenocarcinoma. *EXCLI J* 18Doc893 ISSN 1611-2156 [Internet]. 2019 [citado 29 de abril de 2020]; Disponible en: https://www.excli.de/vol18/Inoue_07102019_proof.pdf
78. van Veggel B, Madeira R Santos JFV, Hashemi SMS, Paats MS, Monkhorst K, Heideman DAM, et al. Osimertinib treatment for patients with *EGFR* exon 20 mutation positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* marzo de 2020;141:9-13.

79. Robichaux JP, Elamin YY, Tan Z, Carter BW, Zhang S, Liu S, et al. Mechanisms and clinical activity of an *EGFR* and *HER2* exon 20–selective kinase inhibitor in non–small cell lung cancer. *Nat Med.* mayo de 2018;24(5):638-46.
80. Heymach J, Negrao M, Robichaux J, Carter B, Patel A, Altan M, et al. OA02.06 A Phase II Trial of Poziotinib in *EGFR* and *HER2* exon 20 Mutant Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol.* octubre de 2018;13(10):S323-4.
81. Hellmann MD, Reva B, Yu H, Rusch VW, Rizvi NA, Kris MG, et al. Clinical and in vivo Evidence that *EGFR* S768I Mutant Lung Adenocarcinomas Are Sensitive to Erlotinib. *J Thorac Oncol.* octubre de 2014;9(10):e73-4.
82. Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, Adamo V. Rapid Acquisition of T790M Mutation after Treatment with Afatinib in an NSCLC Patient Harboring *EGFR* Exon 20 S768I Mutation. *J Thorac Oncol.* enero de 2017;12(1):e6-8.
83. Arrieta O, Cardona AF, Corrales L, Campos-Parra AD, Sánchez-Reyes R, Amieva-Rivera E, et al. The impact of common and rare *EGFR* mutations in response to *EGFR* tyrosine kinase inhibitors and platinum-based chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* febrero de 2015;87(2):169-75.
84. Lund-Iversen M, Kleinberg L, Fjellbirkeland L, Helland Å, Brustugun OT. Clinicopathological Characteristics of 11 NSCLC Patients with *EGFR*-Exon 20 Mutations. *J Thorac Oncol.* septiembre de 2012;7(9):1471-3.
85. Zhu X, Bai Q, Lu Y, Qi P, Ding J, Wang J, et al. Response to Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Adenocarcinoma with the Rare Epidermal Growth Factor Receptor Mutation S768I: a Retrospective Analysis and Literature Review. *Target Oncol.* febrero de 2017;12(1):81-8.
86. Banno E, Togashi Y, Nakamura Y, Chiba M, Kobayashi Y, Hayashi H, et al. Sensitivities to various epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors of uncommon epidermal growth factor receptor mutations L861Q and S768I: What is the optimal epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor? *Cancer Sci.* agosto de 2016;107(8):1134-40.
87. Kancha RK, Peschel C, Duyster J. The Epidermal Growth Factor Receptor-L861Q Mutation Increases Kinase Activity without Leading to Enhanced Sensitivity Toward Epidermal Growth Factor Receptor Kinase Inhibitors. *J Thorac Oncol.* febrero de 2011;6(2):387-92.
88. Tam IY-S, Leung EL-H, Tin VP-C, Chua DT-T, Sihoe AD-L, Cheng L-C, et al. Double *EGFR* mutants containing rare *EGFR* mutant types show reduced in vitro response to gefitinib compared with common activating missense mutations. *Mol Cancer Ther.* 1 de agosto de 2009;8(8):2142-51.
89. Shen Y-C, Tseng G-C, Tu C-Y, Chen W-C, Liao W-C, Chen W-C, et al. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or Erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer.* agosto de 2017;110:56-62.
90. Moran T, Taus A, Arriola E, Aguado C, Dómine M, Rueda AG, et al. Clinical Activity of Afatinib in Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon *EGFR* Mutations: A Spanish Retrospective Multicenter Study. *Clin Lung Cancer.* abril de 2020;S1525730420301340.
91. Zhang B, Wang S, Qian J, Yang W, Qian F, Lu J, et al. Complex epidermal growth factor receptor mutations and their responses to tyrosine kinase inhibitors in previously untreated advanced lung adenocarcinomas: Complex Mutations and Response to TKIs. *Cancer.* 1 de junio de 2018;124(11):2399-406.
92. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with *EGFR* -mutated or ALK -rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer.* abril de 2015;88(1):108-11.
93. Ruan X, Sun Y, Wang W, Ye J, Zhang D, Gong Z, et al. Multiplexed molecular profiling of lung cancer with malignant pleural effusion using next generation sequencing in Chinese patients. *Oncol Lett [Internet].* 5 de marzo de 2020 [citado 16 de abril de 2020]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.11446>

94. Costa DB, Kobayashi S, Yeo W-L, Hamada A. Serum Concentrations of Erlotinib at a Dose of 25 mg Daily. *J Thorac Oncol.* agosto de 2010;5(8):1311-2.
95. Hirsh V. Next-Generation Covalent Irreversible Kinase Inhibitors in NSCLC: Focus on Afatinib. *BioDrugs.* junio de 2015;29(3):167-83.
96. Paz-Ares L, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. 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.* 1 de febrero de 2017;28(2):270-7.
97. Yang JC-H, Schuler M, Popat S, Miura S, Heeke S, Park K, et al. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon *EGFR* Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol.* mayo de 2020;15(5):803-15.
98. Engelman JA, Zejnullahu K, Gale C-M, Lifshits E, Gonzales AJ, Shimamura T, et al. PF00299804, an Irreversible Pan-ERBB Inhibitor, Is Effective in Lung Cancer Models with *EGFR* and ERBB2 Mutations that Are Resistant to Gefitinib. *Cancer Res.* 15 de diciembre de 2007;67(24):11924-32.
99. Lau SCM, Batra U, Mok TSK, Loong HH. Dacomitinib in the Management of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Drugs.* junio de 2019;79(8):823-31.
100. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, et al. BIBW2992, an irreversible *EGFR/HER2* inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene.* agosto de 2008;27(34):4702-11.
101. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated *EGFR* Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* diciembre de 2016;17(12):1643-52.
102. Thress KS, Paweletz CP, Felip E, Cho BC, Stetson D, Dougherty B, et al. Acquired *EGFR* C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring *EGFR* T790M. *Nat Med.* junio de 2015;21(6):560-2.
103. Scodes S, Cappuzzo F. Determining the appropriate treatment for different *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer patients. *Expert Rev Respir Med.* 2 de junio de 2020;14(6):565-76.
104. Johnson JR. Approval Summary for Erlotinib for Treatment of Patients with Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer after Failure of at Least One Prior Chemotherapy Regimen. *Clin Cancer Res.* 15 de septiembre de 2005;11(18):6414-21.
105. Herbst RS, Fukuoka M, Baselga J. Gefitinib — a novel targeted approach to treating cancer. *Nat Rev Cancer.* diciembre de 2004;4(12):956-65.
106. Costa DB, Kobayashi SS. Whacking a mole-cule: clinical activity and mechanisms of resistance to third generation *EGFR* inhibitors in *EGFR* mutated lung cancers with *EGFR*-T790M. *Transl Lung Cancer Res.* diciembre de 2015;4(6):809-15.
107. Rodon Ahnert J, Gray N, Mok T, Gainor J. What It Takes to Improve a First-Generation Inhibitor to a Second- or Third-Generation Small Molecule. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* mayo de 2019;(39):196-205.
108. Yun C-H, Mengwasser KE, Toms AV, Woo MS, Greulich H, Wong K-K, et al. The T790M mutation in *EGFR* kinase causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 12 de febrero de 2008;105(6):2070-5.
109. Finlay MRV, Anderton M, Ashton S, Ballard P, Bethel PA, Box MR, et al. Discovery of a Potent and Selective *EGFR* Inhibitor (AZD9291) of Both Sensitizing and T790M Resistance Mutations That Spares the Wild Type Form of the Receptor. *J Med Chem.* 23 de octubre de 2014;57(20):8249-67.
110. Zhou J-Y, Liu S-Y, Wu Y-L. Safety of *EGFR*-TKIs for *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 8 de abril de 2020;14740338.2020.1753697.
111. Nelson V, Ziehr J, Agulnik M, Johnson M. Afatinib: emerging next-generation tyrosine kinase inhibitor for NSCLC. *Oncotargets Ther.* 2013;6:135-43.

112. Van Sebillé YZA, Gibson RJ, Wardill HR, Bowen JM. ErbB small molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) induced diarrhoea: Chloride secretion as a mechanistic hypothesis. *Cancer Treat Rev.* julio de 2015;41(7):646-52.
113. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Pooled safety analysis of *EGFR*-TKI treatment for *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* abril de 2015;88(1):74-9.
114. Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to *EGFR* inhibitors. *Nat Rev Cancer.* octubre de 2006;6(10):803-12.
115. Halmos B, Tan E-H, Soo RA, Cadranell J, Lee MK, Foucher P, et al. Impact of afatinib dose modification on safety and effectiveness in patients with *EGFR* mutation-positive advanced NSCLC: Results from a global real-world study (RealGiDo). *Lung Cancer.* enero de 2019;127:103-11.
116. Soria J-C, Felip E, Cobo M, Lu S, Syrigos K, Lee KH, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* agosto de 2015;16(8):897-907.
117. Tan C-S, Cho BC, Soo RA. Treatment options for *EGFR* mutant NSCLC with CNS involvement—Can patients BLOOM with the use of next generation *EGFR* TKIs? *Lung Cancer.* junio de 2017;108:29-37.
118. Ballard P, Yates JWT, Yang Z, Kim D-W, Yang JC-H, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other *EGFR*-TKIs in *EGFR*-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 15 de octubre de 2016;22(20):5130-40.
119. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated *EGFR* -Mutated Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 20 de noviembre de 2018;36(33):3290-7.
120. Erickson AW, Brastianos PK, Das S. Assessment of Effectiveness and Safety of Osimertinib for Patients With Intracranial Metastatic Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 25 de marzo de 2020;3(3):e201617.
121. Ameku K, Higa M. Complete Remission of Multiple Brain Metastases in a Patient with *EGFR* -Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with First-Line Osimertinib without Radiotherapy. *Case Rep Oncol Med.* 20 de marzo de 2020;2020:1-6.
122. Koba T, Kijima T, Takimoto T, Hirata H, Naito Y, Hamaguchi M, et al. Rapid intracranial response to osimertinib, without radiotherapy, in nonsmall cell lung cancer patients harboring the *EGFR* T790M mutation: Two Case Reports. *Medicine (Baltimore).* febrero de 2017;96(6):e6087.
123. Yang JCH, Kim S-W, Kim D-W, Lee J-S, Cho BC, Ahn J-S, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *J Clin Oncol.* 20 de febrero de 2020;38(6):538-47.
124. Camidge DR, Pao W, Sequist LV. Acquired resistance to TKIs in solid tumours: learning from lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* agosto de 2014;11(8):473-81.
125. Westover D, Zugazagoitia J, Cho BC, Lovly CM, Paz-Ares L. Mechanisms of acquired resistance to first- and second-generation *EGFR* tyrosine kinase inhibitors. *Ann Oncol.* enero de 2018;29:i10-9.
126. Jackman D, Pao W, Riely GJ, Engelman JA, Kris MG, Jänne PA, et al. Clinical Definition of Acquired Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 10 de enero de 2010;28(2):357-60.
127. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, Zakowski MF, et al. Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the *EGFR* Kinase Domain. Liu ET, editor. *PLoS Med.* 22 de febrero de 2005;2(3):e73.

128. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ. Disease Flare after Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation in Patients with *EGFR*-Mutant Lung Cancer and Acquired Resistance to Erlotinib or Gefitinib: Implications for Clinical Trial Design. *Clin Cancer Res.* 1 de octubre de 2011;17(19):6298-303.
129. Oh I-J, Ban H-J, Kim K-S, Kim Y-C. Retreatment of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to gefitinib: A single-arm, open-label, phase II study. *Lung Cancer.* julio de 2012;77(1):121-7.
130. Watanabe S, Tanaka J, Ota T, Kondo R, Tanaka H, Kagamu H, et al. Clinical responses to *EGFR*-tyrosine kinase inhibitor retreatment in non-small cell lung cancer patients who benefited from prior effective gefitinib therapy: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* diciembre de 2011;11(1):1.
131. Becker A, Crombag L, Heideman DAM, Thunnissen FB, van Wijk AW, Postmus PE, et al. Retreatment with erlotinib: Regain of TKI sensitivity following a drug holiday for patients with NSCLC who initially responded to *EGFR*-TKI treatment. *Eur J Cancer.* noviembre de 2011;47(17):2603-6.
132. Tomizawa Y, Fujita Y, Tamura A, Shirai M, Shibata S, Kawabata T, et al. Effect of gefitinib re-challenge to initial gefitinib responder with non-small cell lung cancer followed by chemotherapy. *Lung Cancer.* mayo de 2010;68(2):269-72.
133. Nagano T, Tachihara M, Nishimura Y. Mechanism of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors and a Potential Treatment Strategy. *Cells.* 15 de noviembre de 2018;7(11):212.
134. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Jänne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. *EGFR* Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 24 de febrero de 2005;352(8):786-92.
135. Gorre ME. Clinical Resistance to STI-571 Cancer Therapy Caused by BCR-ABL Gene Mutation or Amplification. *Science.* 3 de agosto de 2001;293(5531):876-80.
136. Blencke S, Ullrich A, Daub H. Mutation of Threonine 766 in the Epidermal Growth Factor Receptor Reveals a Hotspot for Resistance Formation against Selective Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Biol Chem.* 25 de abril de 2003;278(17):15435-40.
137. Hata AN, Niederst MJ, Archibald HL, Gomez-Caraballo M, Siddiqui FM, Mulvey HE, et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat Med.* marzo de 2016;22(3):262-9.
138. Zhou W, Ercan D, Chen L, Yun C-H, Li D, Capelletti M, et al. Novel mutant-selective *EGFR* kinase inhibitors against *EGFR* T790M. *Nature.* diciembre de 2009;462(7276):1070-4.
139. Campo M, Gerber D, Gainor JF, Heist RS, Temel JS, Shaw AT, et al. Acquired Resistance to First-Line Afatinib and the Challenges of Prearranged Progression Biopsies. *J Thorac Oncol.* noviembre de 2016;11(11):2022-6.
140. Wu S-G, Liu Y-N, Tsai M-F, Chang Y-L, Yu C-J, Yang P-C, et al. The mechanism of acquired resistance to irreversible *EGFR* tyrosine kinase inhibitor-afatinib in lung adenocarcinoma patients. *Oncotarget* [Internet]. 15 de marzo de 2016 [citado 28 de abril de 2020];7(11). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/7189>
141. Katakami N, Atagi S, Goto K, Hida T, Horai T, Inoue A, et al. LUX-Lung 4: A Phase II Trial of Afatinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Who Progressed During Prior Treatment With Erlotinib, Gefitinib, or Both. *J Clin Oncol.* 20 de septiembre de 2013;31(27):3335-41.
142. Cross DAE, Ashton SE, Ghiorghiu S, Eberlein C, Nebhan CA, Spitzler PJ, et al. AZD9291, an Irreversible *EGFR* TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to *EGFR* Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Discov.* septiembre de 2014;4(9):1046-61.

143. Ke E-E, Zhou Q, Zhang Q-Y, Su J, Chen Z-H, Zhang X-C, et al. A Higher Proportion of the *EGFR* T790M Mutation May Contribute to the Better Survival of Patients with Exon 19 Deletions Compared with Those with L858R. *J Thorac Oncol*. septiembre de 2017;12(9):1368-75.
144. Xu J, Wang J, Zhang S. Mechanisms of resistance to irreversible epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors and therapeutic strategies in non-small cell lung cancer. *Oncotarget* [Internet]. 27 de octubre de 2017 [citado 1 de mayo de 2020];8(52). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/21164>
145. Yamaura T, Muto S, Mine H, Takagi H, Watanabe M, Ozaki Y, et al. Genetic alterations in epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor-naïve non-small cell lung carcinoma. *Oncol Lett* [Internet]. 8 de abril de 2020 [citado 18 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2020.11524>
146. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to *EGFR*-TKI Therapy in 155 Patients with *EGFR*-Mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res*. 15 de abril de 2013;19(8):2240-7.
147. Bean J, Brennan C, Shih J-Y, Riely G, Viale A, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in *EGFR* mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci*. 26 de diciembre de 2007;104(52):20932-7.
148. Shi P, Oh Y-T, Zhang G, Yao W, Yue P, Li Y, et al. Met gene amplification and protein hyperactivation is a mechanism of resistance to both first and third generation *EGFR* inhibitors in lung cancer treatment. *Cancer Lett*. octubre de 2016;380(2):494-504.
149. York ER, Varella-Garcia M, Bang TJ, Aisner DL, Camidge DR. Tolerable and Effective Combination of Full-Dose Crizotinib and Osimertinib Targeting MET Amplification Sequentially Emerging after T790M Positivity in *EGFR*- Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. julio de 2017;12(7):e85-8.
150. Gainor JF, Niederst MJ, Lennerz JK, Dagogo-Jack I, Stevens S, Shaw AT, et al. Dramatic Response to Combination Erlotinib and Crizotinib in a Patient with Advanced, *EGFR* -Mutant Lung Cancer Harboring De Novo MET Amplification. *J Thorac Oncol*. julio de 2016;11(7):e83-5.
151. Wu Y-L, Zhang L, Kim D-W, Liu X, Lee DH, Yang JC-H, et al. Phase Ib/II Study of Capmatinib (INC280) Plus Gefitinib After Failure of Epidermal Growth Factor Receptor (*EGFR*) Inhibitor Therapy in Patients With *EGFR* -Mutated, MET Factor-Dysregulated Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 1 de noviembre de 2018;36(31):3101-9.
152. Takezawa K, Pirazzoli V, Arcila ME, Nebhan CA, Song X, de Stanchina E, et al. *HER2* amplification: a potential mechanism of acquired resistance to *EGFR* inhibition in *EGFR*-mutant lung cancers that lack the second-site *EGFR*T790M mutation. *Cancer Discov*. octubre de 2012;2(10):922-33.
153. Pirazzoli V, Ayeni D, Meador CB, Sanganahalli BG, Hyder F, de Stanchina E, et al. Afatinib plus Cetuximab Delays Resistance Compared to Single-Agent Erlotinib or Afatinib in Mouse Models of TKI-Naïve *EGFR* L858R-Induced Lung Adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*. 15 de enero de 2016;22(2):426-35.
154. De Langen J, Kuiper JL, Thunnissen E, Hashemi SM, Monkhorst K, Smit EF. Trastuzumab and paclitaxel in patients (pts) with *EGFR* mutated non-small-cell lung cancer (NSCLC) that express *HER2* after progression on *EGFR* TKI treatment. *J Clin Oncol*. 20 de mayo de 2017;35(15_suppl):9042-9042.
155. Niederst MJ, Sequist LV, Poirier JT, Mermel CH, Lockerman EL, Garcia AR, et al. RB loss in resistant *EGFR* mutant lung adenocarcinomas that transform to small-cell lung cancer. *Nat Commun*. mayo de 2015;6(1):6377.
156. Lee J-K, Lee J, Kim S, Kim S, Youk J, Park S, et al. Clonal History and Genetic Predictors of Transformation Into Small-Cell Carcinomas From Lung Adenocarcinomas. *J Clin Oncol*. 10 de septiembre de 2017;35(26):3065-74.

157. Ham JS, Kim S, Kim HK, Byeon S, Sun J-M, Lee S, et al. Two Cases of Small Cell Lung Cancer Transformation from *EGFR* Mutant Adenocarcinoma During AZD9291 Treatment. *J Thorac Oncol.* enero de 2016;11(1):e1-4.
158. Kim TM, Song A, Kim D-W, Kim S, Ahn Y-O, Keam B, et al. Mechanisms of Acquired Resistance to AZD9291. *J Thorac Oncol.* diciembre de 2015;10(12):1736-44.
159. Schoenfeld AJ, Chan JM, Kubota D, Sato H, Rizvi H, Daneshbod Y, et al. Tumor Analyses Reveal Squamous Transformation and Off-Target Alterations As Early Resistance Mechanisms to First-line Osimertinib in *EGFR* -Mutant Lung Cancer. *Clin Cancer Res.* 1 de junio de 2020;26(11):2654-63.
160. Nurwidya F, Takahashi F, Murakami A, Takahashi K. Epithelial Mesenchymal Transition in Drug Resistance and Metastasis of Lung Cancer. *Cancer Res Treat.* 30 de septiembre de 2012;44(3):151-6.
161. Piotrowska Z, Niederst MJ, Karlovich CA, Wakelee HA, Neal JW, Mino-Kenudson M, et al. Heterogeneity Underlies the Emergence of *EGFR*T790 Wild-Type Clones Following Treatment of T790M-Positive Cancers with a Third-Generation *EGFR* Inhibitor. *Cancer Discov.* 1 de julio de 2015;5(7):713-22.
162. Yuan M, Huang L-L, Chen J-H, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* diciembre de 2019;4(1):61.
163. Yang J-J, Chen H-J, Yan H-H, Zhang X-C, Zhou Q, Su J, et al. Clinical modes of *EGFR* tyrosine kinase inhibitor failure and subsequent management in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* enero de 2013;79(1):33-9.
164. Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, Riely GJ, Chmielecki J, Kris MG, et al. Acquired Resistance to *EGFR* Tyrosine Kinase Inhibitors in *EGFR*-Mutant Lung Cancer: Distinct Natural History of Patients with Tumors Harboring the T790M Mutation. *Clin Cancer Res.* 15 de marzo de 2011;17(6):1616-22.
165. Hata A, Katakami N, Yoshioka H, Takeshita J, Tanaka K, Nanjo S, et al. Rebiopsy of non-small cell lung cancer patients with acquired resistance to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor: Comparison between T790M mutation-positive and mutation-negative populations. *Cancer.* 15 de diciembre de 2013;119(24):4325-32.
166. Li W, Ren S, Li J, Li A, Fan L, Li X, et al. T790M mutation is associated with better efficacy of treatment beyond progression with *EGFR*-TKI in advanced NSCLC patients. *Lung Cancer.* junio de 2014;84(3):295-300.
167. Park K, Yu C-J, Kim S-W, Lin M-C, Sriuranpong V, Tsai C-M, et al. First-Line Erlotinib Therapy Until and Beyond Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Progression in Asian Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: The ASPIRATION Study. *JAMA Oncol.* 1 de marzo de 2016;2(3):305.
168. Weickhardt AJ, Scheier B, Burke JM, Gan G, Lu X, Bunn PA, et al. Local Ablative Therapy of Oligoprogressive Disease Prolongs Disease Control by Tyrosine Kinase Inhibitors in Oncogene-Addicted Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* diciembre de 2012;7(12):1807-14.
169. Gandara DR, Li T, Lara PN, Kelly K, Riess JW, Redman MW, et al. Acquired Resistance to Targeted Therapies Against Oncogene-Driven Non-Small-Cell Lung Cancer: Approach to Subtyping Progressive Disease and Clinical Implications. *Clin Lung Cancer.* enero de 2014;15(1):1-6.
170. Salama JK, Chmura SJ, Mehta N, Yenice KM, Stadler WM, Vokes EE, et al. An Initial Report of a Radiation Dose-Escalation Trial in Patients with One to Five Sites of Metastatic Disease. *Clin Cancer Res.* 15 de agosto de 2008;14(16):5255-9.
171. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 3 de septiembre de 2009;361(10):947-57.

172. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. 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.* agosto de 2011;12(8):735-42.
173. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. 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.* marzo de 2012;13(3):239-46.
174. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations. *J Clin Oncol.* 20 de septiembre de 2013;31(27):3327-34.
175. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *EGFR* mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* febrero de 2014;15(2):213-22.
176. Park K, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* mayo de 2016;17(5):577-89.
177. Schuler M, Tan E-H, O'Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, et al. First-line afatinib vs gefitinib for patients with *EGFR* mutation-positive NSCLC (LUX-Lung 7): impact of afatinib dose adjustment and analysis of mode of initial progression for patients who continued treatment beyond progression. *J Cancer Res Clin Oncol.* junio de 2019;145(6):1569-79.
178. Sun H, Wu Y-L. Dacomitinib in non-small-cell lung cancer: a comprehensive review for clinical application. *Future Oncol.* agosto de 2019;15(23):2769-77.
179. Wu Y-L, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. 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.* noviembre de 2017;18(11):1454-66.
180. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, Lee KH, Nakagawa K, Niho S, et al. Improvement in Overall Survival in a Randomized Study That Compared Dacomitinib With Gefitinib in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer and *EGFR* -Activating Mutations. *J Clin Oncol.* agosto de 2018;36(22):2244-50.
181. Yang JC-H, Mok T, Han B, Orlando M, Puri T, Park K. A Review of Regimens Combining Pemetrexed With an Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in the Treatment of Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer.* enero de 2018;19(1):27-34.
182. La Monica S, Madeddu D, Tiseo M, Vivo V, Galetti M, Cretella D, et al. Combination of Gefitinib and Pemetrexed Prevents the Acquisition of TKI Resistance in NSCLC Cell Lines Carrying *EGFR*-Activating Mutation. *J Thorac Oncol.* julio de 2016;11(7):1051-63.
183. Hosomi Y, Morita S, Sugawara S, Kato T, Fukuhara T, Gemma A, et al. Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *J Clin Oncol.* 10 de enero de 2020;38(2):115-23.
184. Oizumi S, Sugawara S, Minato K, Harada T, Inoue A, Fujita Y, et al. Updated survival outcomes of NEJ005/TCOG0902: a randomised phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive *EGFR* mutations. *ESMO Open.* febrero de 2018;3(2):e000313.
185. Horinouchi H. To combine or not to combine: anti-vascular endothelial growth factor therapies in *EGFR* mutation positive non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* abril de 2020;8(8):554-554.

186. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, Iwasawa S, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with *EGFR*-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* mayo de 2019;20(5):625-35.
187. Maemondo M, Fukuhara T, Saito H, Furuya N, Watanabe K, Sugawara S, et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating *EGFR*-mutations. *J Clin Oncol.* 20 de mayo de 2020;38(15_suppl):9506-9506.
188. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, Nishio M, Ponce Aix S, Paz-Ares L, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, *EGFR*-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* diciembre de 2019;20(12):1655-69.
189. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 16 de febrero de 2017;376(7):629-40.
190. Hirsh V. Turning *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with *EGFR* tyrosine kinase inhibitors. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758834017753338.
191. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, Yang C-T, Soo RA, Yang JC-H, et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of the observational GioTag study. *Future Oncol.* septiembre de 2019;15(25):2905-14.
192. Girard N. Optimizing outcomes and treatment sequences in *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: recent updates. *Future Oncol.* septiembre de 2019;15(25):2983-97.
193. Tone M, Inomata M, Awano N, Kuse N, Jo T, Yoshimura H, et al. Salvage Chemotherapy Following Osimertinib in Non-small Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutation. *Anticancer Res.* abril de 2020;40(4):2239-46.
194. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* enero de 2019;21(1):3-17.
195. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* octubre de 2018;29:iv192-237.
196. Ho G-F, Chai C-S, Alip A, Wahid MIA, Abdullah MM, Foo Y-C, et al. Real-world experience of first-line afatinib in patients with *EGFR*-mutant advanced NSCLC: a multicenter observational study. *BMC Cancer.* diciembre de 2019;19(1):896.
197. Okamoto I, Morita S, Tashiro N, Imamura F, Inoue A, Seto T, et al. Real world treatment and outcomes in *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer: Long-term follow-up of a large patient cohort. *Lung Cancer.* marzo de 2018;117:14-9.
198. Inoue A, Yoshida K, Morita S, Imamura F, Seto T, Okamoto I, et al. Characteristics and overall survival of *EGFR* mutation-positive non-small cell lung cancer treated with *EGFR* tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis for 1660 Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol.* mayo de 2016;46(5):462-7.
199. Kishikawa T, Kasai T, Okada M, Nakachi I, Soda S, Arai R, et al. Osimertinib, a third-generation *EGFR* tyrosine kinase inhibitor: A retrospective multicenter study of its real-world efficacy and safety in advanced/recurrent non-small cell lung carcinoma. *Thorac Cancer.* abril de 2020;11(4):935-42.
200. Holleman MS, van Tinteren H, Groen HJM, Al MJ, Uyl-de Groot CA. First-line tyrosine kinase inhibitors in *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets Ther.* febrero de 2019;Volume 12:1413-21.

201. Zhao Y, Liu J, Cai X, Pan Z, Liu J, Yin W, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 7 de octubre de 2019;15460.
202. Zhang Z, Zeng K, Zhao S, Zhao Y, Hou X, Luo F, et al. Pemetrexed/carboplatin plus gefitinib as a first-line treatment for *EGFR*-mutant advanced nonsmall cell lung cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Ther Adv Med Oncol*. enero de 2019;11:175883591989165.
203. Oppelt PJ, Hirbe AC, Van Tine BA. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): point mutations matter in management, a review. *J Gastrointest Oncol*. junio de 2017;8(3):466-73.
204. Riely GJ. Clinical Course of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Epidermal Growth Factor Receptor Exon 19 and Exon 21 Mutations Treated with Gefitinib or Erlotinib. *Clin Cancer Res*. 1 de febrero de 2006;12(3):839-44.
205. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. 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*. febrero de 2015;16(2):141-51.
206. Hong W, Wu Q, Zhang J, Zhou Y. Prognostic value of *EGFR* 19-del and 21-L858R mutations in patients with non-small cell lung cancer. *Oncol Lett [Internet]*. 6 de agosto de 2019 [citado 12 de octubre de 2019]; Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2019.10715>
207. Xiao H-F, Zhang B-H, Liao X-Z, Yan S-P, Zhu S-L, Zhou F, et al. Development and validation of two prognostic nomograms for predicting survival in patients with non-small cell and small cell lung cancer. *Oncotarget [Internet]*. 8 de septiembre de 2017 [citado 13 de octubre de 2019];8(38). Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/19791>
208. Keam B, Kim D-W, Park JH, Lee J-O, Kim TM, Lee S-H, et al. Nomogram Predicting Clinical Outcomes in Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *Cancer Res Treat*. 14 de julio de 2014;46(4):323-30.
209. Song J, Shi J, Dong D, Fang M, Zhong W, Wang K, et al. A New Approach to Predict Progression-free Survival in Stage IV *EGFR*-mutant NSCLC Patients with *EGFR*-TKI Therapy. *Clin Cancer Res*. 1 de agosto de 2018;24(15):3583-92.
210. Nishino M, Dahlberg SE, Cardarella S, Jackman DM, Rabin MS, Hatabu H, et al. Tumor Volume Decrease at 8 Weeks Is Associated with Longer Survival in *EGFR*-Mutant Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with *EGFR* TKI. *J Thorac Oncol*. agosto de 2013;8(8):1059-68.
211. Chen H-C, Tan EC-H, Liao C-H, Lin Z-Z, Yang M-C. Development and validation of nomograms for predicting survival probability of patients with advanced adenocarcinoma in different *EGFR* mutation status. Lim W-T, editor. *PLOS ONE*. 16 de agosto de 2019;14(8):e0220730.
212. Florescu M, Hasan B, Seymour L, Ding K, Shepherd FA. A Clinical Prognostic Index for Patients Treated with Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Thorac Oncol*. junio de 2008;3(6):590-8.
213. Chung K-P, Huang Y-T, Chang Y-L, Yu C-J, Yang C-H, Chang Y-C, et al. Clinical Significance of Thyroid Transcription Factor-1 in Advanced Lung Adenocarcinoma Under Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment. *Chest*. febrero de 2012;141(2):420-8.
214. Nose N, Uramoto H, Iwata T, Hanagiri T, Yasumoto K. Expression of estrogen receptor beta predicts a clinical response and longer progression-free survival after treatment with *EGFR*-TKI for adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer*. marzo de 2011;71(3):350-5.
215. Ludovini V, Bianconi F, Pistola L, Chiari R, Minotti V, Colella R, et al. Phosphoinositide-3-Kinase Catalytic Alpha and KRAS Mutations are Important Predictors of Resistance to Therapy with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. abril de 2011;6(4):707-15.

216. Han S-W. Optimization of Patient Selection for Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer by Combined Analysis of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation, K-ras Mutation, and Akt Phosphorylation. *Clin Cancer Res.* 15 de abril de 2006;12(8):2538-44.
217. Buonerba C, Iaccarino S, Dolce P, Pagliuca M, Izzo M, Scafuri L, et al. Predictors of Outcomes in Patients with *EGFR*-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Receiving *EGFR* Tyrosine Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 28 de agosto de 2019;11(9):1259.
218. Matsuzaki T, Iwami E, Sasahara K, Kuroda A, Nakajima T, Terashima T. A case report of metastatic lung adenocarcinoma with long-term survival for over 11 years: *Medicine (Baltimore).* enero de 2019;98(4):e14100.
219. Kempf E, Planchard D, Le Chevalier T, Soria J-C. 10-year long-term survival of a metastatic *EGFR* -mutated nonsmall cell lung cancer patient. *Eur Respir J.* julio de 2015;46(1):280-2.
220. Zhang MX, Tan W, Zhang RX, Tian YL, Gao HM, Gao Z, et al. Case Report Long-term survival of non-small-cell lung cancer patients with *EGFR* inhibitor treatment. *Genet Mol Res.* 2014;13(4):8657-60.
221. Yamanaka Y, Seki Y, Ishikawa T, Kuwano K. Long-lasting response to afatinib that persisted after treatment discontinuation in a case of *EGFR* -mutated lung adenocarcinoma. *BMJ Case Rep.* enero de 2019;12(1):e227383.
222. Jovanovic D, Stevic R, Velinovic M, Kontic M, Maric D, Spasic J, et al. Durable complete remission of poor performance status metastatic lung adenocarcinoma patient treated with second-line erlotinib: a case report. *OncoTargets Ther.* septiembre de 2017;Volume 10:4347-54.
223. Weber B, Sorensen BS, Knap MM, Madsen HH, Nexø E, Meldgaard P. Complete Pathologic Response in Lung Tumors in Two Patients with Metastatic Non-small Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib. *J Thorac Oncol.* noviembre de 2011;6(11):1946-9.
224. Rotow J, Bivona TG. Understanding and targeting resistance mechanisms in NSCLC. *Nat Rev Cancer.* noviembre de 2017;17(11):637-58.
225. Ahluwalia MS, Becker K, Levy BP. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors for Central Nervous System Metastases from Non-Small Cell Lung Cancer. *The Oncologist.* octubre de 2018;23(10):1199-209.
226. Gui Q, Liu J, Li D, Xu C. Prolonged survival of patients with *EGFR*-mutated non-small cell lung cancer with solitary brain metastases treated with surgical resection of brain and lung lesions followed by *EGFR* TKIs. *World J Surg Oncol.* 16 de octubre de 2017;15(1):184.
227. Schuler M, Paz-Ares L, Sequist LV, Hirsh V, Lee KH, Wu Y-L, et al. First-line afatinib for advanced *EGFR*m+ NSCLC: Analysis of long-term responders in the LUX-Lung 3, 6, and 7 trials. *Lung Cancer.* julio de 2019;133:10-9.
228. Van Damme V, Govaerts E, Nackaerts K, Doooms C, Wauters I, Vansteenkiste J. Clinical factors predictive of long-term survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* enero de 2013;79(1):73-6.
229. Wang Z, Cheng Y, An T, Gao H, Wang K, Zhou Q, et al. Detection of *EGFR* mutations in plasma circulating tumour DNA as a selection criterion for first-line gefitinib treatment in patients with advanced lung adenocarcinoma (BENEFIT): a phase 2, single-arm, multicentre clinical trial. *Lancet Respir Med.* septiembre de 2018;6(9):681-90.
230. Chen M, Xu Y, Zhao J, Zhong W, Zhang L, Bi Y, et al. Concurrent Driver Gene Mutations as Negative Predictive Factors in Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *EBioMedicine.* abril de 2019;42:304-10.
231. Offin M, Rizvi H, Tenet M, Ni A, Sanchez-Vega F, Li BT, et al. Tumor Mutation Burden and Efficacy of *EGFR*-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with *EGFR* -Mutant Lung Cancers. *Clin Cancer Res.* 1 de febrero de 2019;25(3):1063-9.

232. Wang F, Diao X-Y, Zhang X, Shao Q, Feng Y-F, An X, et al. Identification of genetic alterations associated with primary resistance to *EGFR*-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer patients with *EGFR* sensitive mutations. *Cancer Commun.* diciembre de 2019;39(1):7.
233. Engelman JA, Mukohara T, Zejnullahu K, Lifshits E, Borrás AM, Gale C-M, et al. Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in *EGFR*-amplified lung cancer. *J Clin Invest.* 2 de octubre de 2006;116(10):2695-706.
234. Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-Year Survival in *EGFR* -Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with *EGFR*-TKIs. *J Thorac Oncol.* abril de 2016;11(4):556-65.
235. Ahn M, Tsai C, Shepherd FA, Bazhenova L, Sequist LV, Hida T, et al. Osimertinib in patients with T790M mutation-positive, advanced non-small cell lung cancer: Long-term follow-up from a pooled analysis of 2 phase 2 studies. *Cancer.* 15 de marzo de 2019;125(6):892-901.
236. Salvador-Coloma C, Lorente D, Palanca S, Simarro J, Mancheño N, Sandoval J, et al. Early radiological response as predictor of overall survival in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Dis.* marzo de 2018;10(3):1386-93.
237. Lee CK, Lord S, Marschner I, Wu YL, Sequist L, Rosell R, et al. The Value of Early Depth of Response in Predicting Long-Term Outcome in *EGFR*-Mutant Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* junio de 2018;13(6):792-800.
238. Xu H, Li W, Yang G, Li J, Yang L, Xu F, et al. Heterogeneous Response to First-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancers with Different *EGFR* Exon 19 Mutations. *Target Oncol* [Internet]. 16 de mayo de 2020 [citado 18 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11523-020-00722-0>
239. Cha YK, Lee HY, Ahn M-J, Choi Y-L, Lee JH, Park K, et al. Survival Outcome Assessed According to Tumor Burden and Progression Patterns in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Lung Adenocarcinoma Undergoing Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *Clin Lung Cancer.* mayo de 2015;16(3):228-36.
240. GebSKI V, Garès V, Gibbs E, Byth K. Data maturity and follow-up in time-to-event analyses. *Int J Epidemiol.* 1 de junio de 2018;47(3):850-9.
241. Li Y, Appius A, Pattipaka T, Feyereislova A, Cassidy A, Ganti AK. Real-world management of patients with epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutation-positive non-small-cell lung cancer in the USA. Lee JW, editor. *PLOS ONE.* 4 de enero de 2019;14(1):e0209709.
242. Mitsudomi T, Kosaka T, Yatabe Y. Biological and clinical implications of *EGFR* mutations in lung cancer. *Int J Clin Oncol.* 7 de julio de 2006;11(3):190-8.
243. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of Epidermal Growth Factor Receptor Gene T790M Mutation as a Minor Clone in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res.* 15 de agosto de 2006;66(16):7854-8.
244. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* enero de 2015;3(1):217-21.
245. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, Folch E, Mahadevan A, Floyd SR, et al. Brain metastases in patients with *EGFR* -mutated or ALK -rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer.* abril de 2015;88(1):108-11.
246. Wang B-X, Ou W, Mao X-Y, Liu Z, Wu H-Q, Wang S-Y. Impacts of *EGFR* mutation and *EGFR*-TKIs on incidence of brain metastases in advanced non-squamous NSCLC. *Clin Neurol Neurosurg.* septiembre de 2017;160:96-100.
247. Ge M, Zhuang Y, Zhou X, Huang R, Liang X, Zhan Q. High probability and frequency of *EGFR* mutations in non-small cell lung cancer with brain metastases. *J Neurooncol.* noviembre de 2017;135(2):413-8.

248. Cioffi P, Marotta V, Fanizza C, Giglioni A, Natoli C, Petrelli F, et al. Effectiveness and response predictive factors of erlotinib in a non-small cell lung cancer unselected European population previously treated: A retrospective, observational, multicentric study. *J Oncol Pharm Pract.* septiembre de 2013;19(3):246-53.
249. Ashley MH, Adel S, Sasha Z, Chris SK, Andrew R, Michael JS. Prognostic model of survival outcomes in non-small cell lung cancer patients initiated on afatinib: pooled analysis of clinical trial data. *Cancer Biol Med.* 2019;16(2):341.
250. Florescu M, Hasan B, Seymour L, Ding K, Shepherd FA. A Clinical Prognostic Index for Patients Treated with Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Thorac Oncol.* junio de 2008;3(6):590-8.
251. Deng J, Ren Z, Wen J, Wang B, Hou X, Xue Z, et al. Construction of a nomogram predicting the overall survival of patients with distantly metastatic non-small-cell lung cancer. *Cancer Manag Res.* noviembre de 2018;Volume 10:6143-56.
252. Barquin M, Garcia-Garcia F, Romero A, Carcereny E, Rodriguez-Abreu D, Lopez Castro R, et al. Sex is a strong prognostic factor for overall survival in advanced non small cell lung cancer patients and should be considered for survival rates estimations. *J Clin Oncol.* 20 de mayo de 2019;37(15_suppl):e20580-e20580.
253. Paesmans M. Prognostic and predictive factors for lung cancer. *Breathe.* 1 de diciembre de 2012;9(2):112-21.
254. Baek MY, Ahn HK, Park KR, Park H-S, Kang SM, Park I, et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pattern of brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Korean J Intern Med.* 1 de enero de 2018;33(1):168-75.
255. Hsiao S-H, Lin H-C, Chou Y-T, Lin S-E, Kuo C-C, Yu M-C, et al. Impact of epidermal growth factor receptor mutations on intracranial treatment response and survival after brain metastases in lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer.* septiembre de 2013;81(3):455-61.
256. Ponce S, Bruna J, Juan O, López R, Navarro A, Ortega AL, et al. Multidisciplinary expert opinion on the treatment consensus for patients with *EGFR* mutated NSCLC with brain metastases. *Crit Rev Oncol Hematol.* junio de 2019;138:190-206.
257. Stanic K, Turnsek N, Vrankar M. Incorporation of *EGFR* mutation status into M descriptor of new TNM classification influences survival curves in non-small cell lung cancer patients. *Radiol Oncol.* 20 de noviembre de 2019;53(4):453-8.
258. Ashour Badawy A, Khedr G, Omar A, Bae S, Arafat W, Grant S. Site of Metastases as Prognostic Factors in Unselected Population of Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet].* julio de 2018 [citado 13 de diciembre de 2020];19(7). Disponible en: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.7.1907>
259. Eberhardt WEE, Mitchell A, Crowley J, Kondo H, Kim YT, Turrisi A, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project. *J Thorac Oncol.* noviembre de 2015;10(11):1515-22.
260. Remon J, Menis J, Hasan B, Peric A, De Maio E, Novello S, et al. The APPLE Trial: Feasibility and Activity of AZD9291 (Osimertinib) Treatment on Positive PLasma T790M in *EGFR* -mutant NSCLC Patients. EORTC 1613. *Clin Lung Cancer.* septiembre de 2017;18(5):583-8.
261. de Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PIVOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl).* noviembre de 2017;26(6):e12734.
262. Roper J, Kurz S, Grohé C, Griesinger F. Optimizing therapy sequence to prevent patient attrition in *EGFR* mutation-positive advanced or metastatic NSCLC. *Future Oncol.* 23 de octubre de 2020;fon-2020-0854.
263. Reguart N, Remon J. Common *EGFR* -mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Future Oncol.* abril de 2015;11(8):1245-57.

264. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated *EGFR* Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* diciembre de 2016;17(12):1643-52.
265. Yang JC-H, Schuler M, Popat S, Miura S, Heeke S, Park K, et al. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon *EGFR* Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol.* mayo de 2020;15(5):803-15.
266. Hochmair MJ, Morabito A, Hao D, Yang C-T, Soo RA, Yang JC-H, et al. Sequential afatinib and osimertinib in patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer: final analysis of the GioTag study. *Future Oncol.* diciembre de 2020;16(34):2799-808.
267. Provencio M, Serna-Blasco R, Franco F, Calvo V, Royuela A, Auglyté M, et al. Analysis of circulating tumour DNA to identify patients with epidermal growth factor receptor-positive non-small cell lung cancer who might benefit from sequential tyrosine kinase inhibitor treatment. *Eur J Cancer.* mayo de 2021;149:61-72.
268. Li Y, Zhang F, Yuan P, Guo L, Jianming Y, He J. High MAF of *EGFR* mutations and high ratio of T790M sensitizing mutations in ctDNA predict better third-generation TKI outcomes. *Thorac Cancer.* junio de 2020;11(6):1503-11.
269. Detterbeck FC. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street? *J Thorac Cardiovasc Surg.* enero de 2018;155(1):356-9.
270. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* enero de 2016;11(1):39-51.
271. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* mayo de 2009;4(5):568-77.
272. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* enero de 2009;45(2):228-47.
273. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* diciembre de 1982;5(6):649-55.
274. Han J-Y, Park K, Kim S-W, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *J Clin Oncol.* 1 de abril de 2012;30(10):1122-8.
275. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated *EGFR*. *N Engl J Med.* 24 de junio de 2010;362(25):2380-8.
276. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive *EGFR* gene mutations (NEJ002). *Ann Oncol.* enero de 2013;24(1):54-9.
277. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* febrero de 2010;11(2):121-8.

278. Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, Yatabe Y, Okamoto I, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. diciembre de 2019;30(12):1978-84.
279. Han B, Jin B, Chu T, Niu Y, Dong Y, Xu J, et al. Combination of chemotherapy and gefitinib as first-line treatment for patients with advanced lung adenocarcinoma and sensitive *EGFR* mutations: A randomized controlled trial: Combination of chemotherapy and gefitinib for lung adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 15 de septiembre de 2017;141(6):1249-56.
280. Urata Y, Katakami N, Morita S, Kaji R, Yoshioka H, Seto T, et al. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2016;34(27):3248-57.

IX. ANEXOS

ANEXO I: CLASIFICACIONES TNM 7ª Y TNM 8ª

Se presentan las diferencias entre la 8ª y la 7ª edición del TNM de la AJCC (*American Joint Committee on Cancer*); la 8ª edición es efectiva desde el 1 de enero 2018 reemplazando la anterior edición(269). Los cambios recomendados en esta nueva edición se basaron en las diferencias en supervivencia, sometiéndose a un intenso proceso de validación tanto interna como externa y han motivado cambios en las posiciones relativas de los diferentes subgrupos de TNM dentro de los estadios.

Los principales cambios(270):

- **T1:** En la nueva clasificación T1 se divide en T1a (< o igual a 1 cm), T1b (>1 a <2 cm) y T1c (>2 a 3 cm).
- **T2:** Tamaño del tumor hasta 5 cm (previamente 7 cm), la afectación del bronquio principal sin importar la distancia a la carina, es ahora T2 en vez de T3. Tanto la atelectasia/neumonitis total como la parcial es clasificada como T2.
- **T3 y T4:** Tumores mayores de 5 cm, pero menor o igual a 7 cm son ahora T3 en lugar de T2; tumores mayores de 7 cm ahora son un nuevo grupo T4a. La invasión del diafragma es T4 mientras que antes era T3.
- **Un nuevo estadio IIIC** ha sido desarrollado con los tumores T3 y T4 cuando se acompañan de afectación ganglionar N3.

Estos cambios se han hecho a raíz del estudio de 33115 pacientes con conocimiento de su clasificación clínica y patológica, en el análisis de supervivencia se evidenciaba un claro descenso en la supervivencia en función de cada incremento en el diámetro del tamaño tumoral. Por ello la nueva clasificación discrimina más los tumores en función de los centímetros. Los tumores mayores de 5 cm pero iguales o menores de 7 cm se correlacionan más con el pronóstico del T3 y los mayores de 7 cm con una supervivencia similar que el T4. Estas observaciones llevan a la diferenciación de los criterios de corte del T3 y T4. La invasión del bronquio menos de 2 cm de la carina que se utilizaba en la anterior clasificación, tenía un mejor pronóstico que lo pensado previamente, por lo que actualmente se clasifica como T2. Los cambios para la N se han realizado principalmente al realizar una subclasificación:

- **pN1** Afectación ganglionar ipsilaterales tanto intrapulmonares, peribronquiales o hiliares.
pN1a: una única afectación ganglionar.
pN1b: múltiple afectación ganglionar.
- **pN2** Afectación ganglionar mediastínica ipsilateral o subcarinal.
pN2a1: Afectación única N2 sin afectación concurrente N1 (*skip metastasis*).
pN2a2: Afectación única N2 con afectación concurrente N1.
pN2b: Múltiple afectación ganglionar N2.

Como en la previa clasificación, las estaciones ganglionares son numeradas del 1 al 14 de acuerdo con el aceptado sistema internacional(271).

En la 8ª edición, la afectación M1a continúa siendo la afectación del tórax (derrame pleural/pericárdico, nódulos pulmonares contralaterales, afectación nodular pleural o la combinación de todas). Si no está confinada al tórax es M1b calificada de afectación extratorácica. M1c es la afectación múltiple en uno o varios órganos.

Tabla 91. TNM 8ª edición.

T/M	subcategoría	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Tabla 92. Comparativa de los cambios del TNM de la 7ª edición a la 8ª edición.

Descriptor 7 edición	Descriptor 8 edición	N categorías			
		N0	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1(IA)	IIB(IIA)	IIIA	IIIB
T1 >1 a 2 cm	T1b	IA2(IA)	IIB(IIA)	IIIA	IIIB
T1 >2 a 3 cm	T1c	IA3(IA)	IIB(IIA)	IIIA	IIIB
T2 >3 a 4 cm	T2a	IB	IIB(IIA)	IIIA	IIIB
T2 >4 a 5 cm	T2b	IIA (IB)	IIB(IIA)	IIIA	IIIB
T2 >5 a 7 cm	T3	IIB(IIA)	IIIA(IIIB)	IIIB(IIIA)	IIIC(IIIB)
T3 estructuras	T3	IIB	IIIA	IIIB(IIIA)	IIIC(IIIB)
T3 >7 cm	T4	IIIA(IIIB)	IIIA	IIIB(IIIA)	IIIC(IIIB)
T3 afectación diafragma	T4	IIIA(IIIB)	IIIA	IIIB(IIIA)	IIIC(IIIB)
T3 endobronquial: atelectasia/localización 3-4 cm	T2a	IB(IIIB)	IIB(IIIA)	IIIA	IIIB
T3 endobronquial: atelectasia/localización 4-5 cm	T2b	IIA(IIIB)	IIB(IIIA)	IIIA	IIIB
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC(IIIB)
M1a	M1a	IVA(IV)	IVA(IV)	IVA(IV)	IVA(IV)
M1b única lesión	M1b	IVA(IV)	IVA(IV)	IVA(IV)	IVA(IV)
M1c múltiples M1	M1c	IVB(IV)	IVB(IV)	IVB(IV)	IVB(IV)

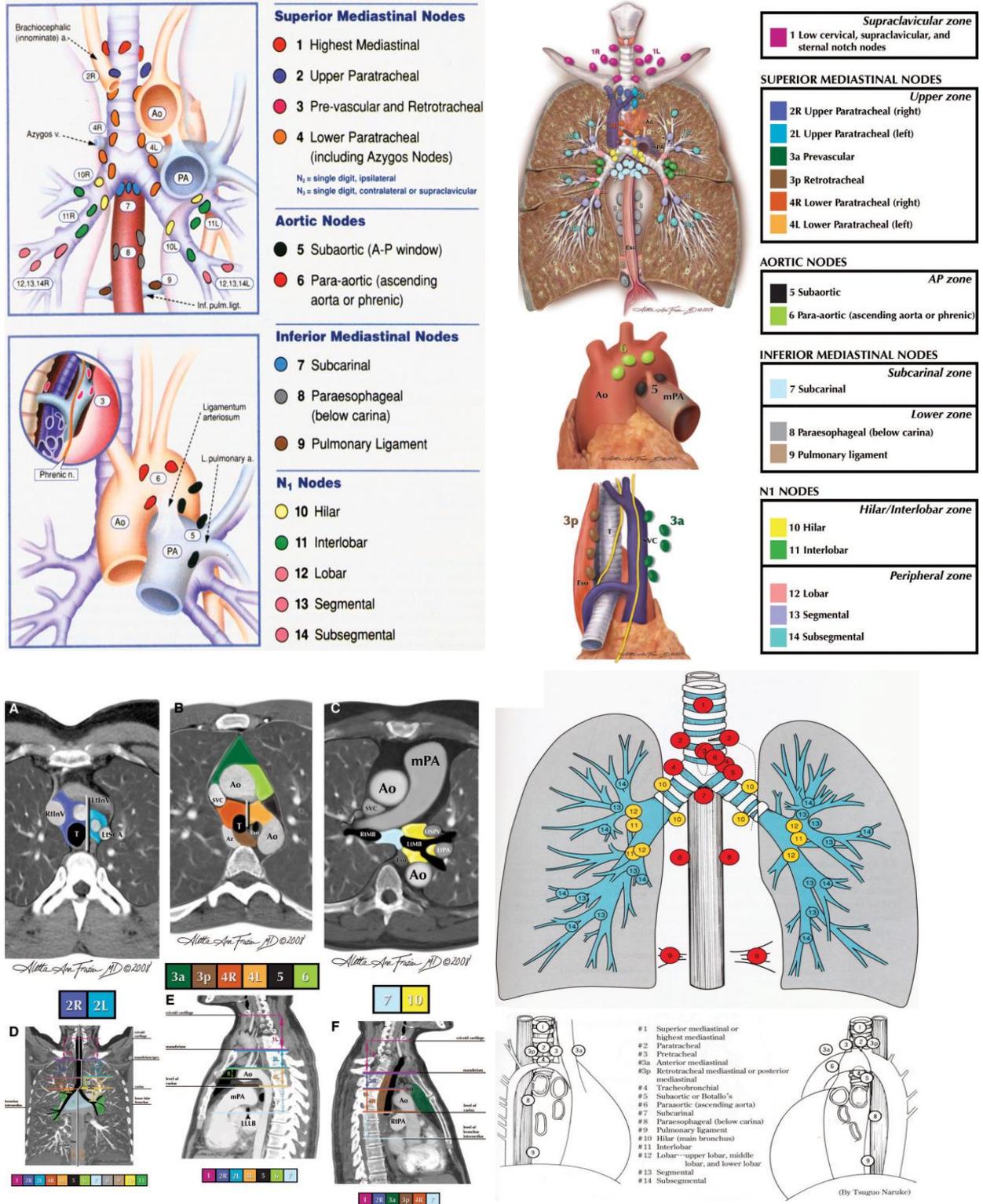


Tabla 93. TNM de la 8ª edición AJCC.

T Tumor primario	Tumor primario no puede ser medido o tumor probado por la presencia de células malignas en el esputo o en lavado bronquial pero no visualizado por imagen o broncoscopia
Tx	No evidencia de tumor primario
T0	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm en la dimensión mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia por broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobar (no en el bronquio principal) Ⓢ.
T1a(mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo ⚡
T1a	Tumor ≤ 1 cm en la dimensión mayor Ⓢ
T1b	Tumor > 1cm pero ≤ 2 cm en la dimensión mayor Ⓢ.
T1c	Tumor > 2cm pero ≤ 3 cm en la dimensión mayor Ⓢ.
T2	Tumor >3cm pero ≤5cm o tumor con cualquiera de las siguientes características □:
	Afecta al bronquio principal independientemente de la distancia de la carina sin afectarla; Invasión de la pleura visceral;
	Asocia atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, afectando parte o la totalidad del pulmón.
T2a	Tumor > 3cm pero ≤ 4cm en la dimensión mayor.
T2b	Tumor > 4cm pero ≤5cm en la dimensión mayor.
T3	Tumor >5 cm pero ≤7 cm en la dimensión mayor o la asociación con nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo que el tumor primario o directa invasión de lo siguiente: Pared torácica (incluye la pleura parietal y los tumores del sulcus superior). Afectación del nervio frénico.
	Afectación del pericardio parietal.
T4	Tumor > 7cm en la dimensión mayor o un nódulo pulmonar separado del primario en un lóbulo ipsilateral diferente o la invasión de las siguientes estructuras: Diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio recurrente laríngeo, esófago, cuerpo vertebral y carina.
N Ganglionar Regional	
Nx	La afectación ganglionar no puede ser asegurada
N0	Sin afectación ganglionar regional.
N1	Afectación ganglionar ipsilateral peribronquial y/o hilar ipsilateral y nódulos intrapulmonares, incluyendo la afectación por directa invasión.
N2	Afectación ganglionar mediastínica ipsilateral y/o subcarinal.
N3	Afectación ganglionar mediastínica contralateral, hilar contralateral, ipsilateral o contralateral afectación ganglionar a nivel del escaleno o supraclavicular.
M Afectación a distancia	
M1	Afectación metastásica presente.
M1a	Nódulos tumorales separados en el lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico ◇.
M1b	Metástasis extratorácica única (también se encuadra la afectación ganglionar no regional)
M1c	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o más órganos.
	⚡ Adenocarcinoma solitario, ≤ 3 cm con un patrón lipídico predominante y la invasión de ≤5 mm en alguno de los focos.
	Ⓢ La extensión superficial del tumor de cualquier tamaño con su componente invasivo limitado a la pared bronquial, que puede extenderse al proximal al bronquio principal es clasificado T1a.
	□ Tumores T2 con características son clasificados como T2a si ≤4cm en la dimensión mayor o si el tamaño no puede ser determinado, y T2b si es >4 cm pero ≤ 5 cm en la mayor dimensión.
	◇ La afectación pleural sin confirmación histológica, sin sangre en el líquido, sin ser un exudado. Cuando el juicio clínico y estos elementos se reúnen puede no relacionarse el derrame pleural con el tumor.

Tabla 94. Estadios TNM de la 8ª edición AJCC.

Estadios TNM	
Carcinoma oculto	TxN0M0
Estadio 0	TisN0M0
Estadio IA1	T1a(mi)N0M0
	T1aN0M0
Estadio IA2	T1bN0M0
Estadio IA3	T1cN0M0
Estadio IB	T2aN0M0
Estadio IIA	T2bN0M0
Estadio IIB	T1a / T1b / T1c N1 M0
	T2aN1M0
	T2bN1M0
	T3N0M0
Estadio IIIA	T1a / T1b / T1c N2 M0
	T2a / T2b N2 M0
	T3N1M0
	T4 N0-1 M0
Estadio IIIB	T1a / T1b / T1c N3 M0
	T2a / T2b N3 M0
	T3 N2 M0
	T4 N2 M0
Estadio IIIC	T3 N3 M0
	T4 N3 M0
Estadio IVA	M1a y M1b
Estadio IVB	M1c

ANEXO II: CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA EN LOS TUMORES SÓLIDOS (RECIST versión 1.1) (272)

Respuesta completa (RC): Desaparición de todas las lesiones diana (en el caso de las adenopatías la reducción debe ser un diámetro corto menor de 10 mm).

Respuesta parcial (RP): Al menos una reducción del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros del estudio basal.

Progresión de la enfermedad (PE): Al menos un incremento del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma menor en todo el estudio (incluye el estudio basal si es éste el de la suma menor de todos). Además del incremento relativo del 20%, la suma debe demostrar también un incremento absoluto de al menos 5 mm. Una vez que aparece una nueva lesión, el tumor es clasificado también como progresión tumoral.

Enfermedad estable (EE): Ni la suficiente reducción para considerarse RP ni el suficiente incremento para calificarlo de PE, tomando como referencia la suma menor de diámetros durante el estudio.

ANEXO III: ESCALA DE EVALUACIÓN DEL ESTADO GENERAL FUNCIONAL DE LOS PACIENTES (ECOG) Y NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Escala ECOG / PS (Performance Status): Escala de evaluación del estado general funcional de los pacientes según el grado de actividad que son capaces de desarrollar a lo largo del día. Esta escala ha sido desarrollada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (273).

Tabla 95. Escala ECOG.

Grado	ECOG/Performance Status
0	Actividad completamente normal, sin restricciones.
1	Actividad limitada al realizar ejercicio extenuante, capaz de mantener trabajo de tipo sedentario, paciente ambulatorio.
2	Actividad física limitada, paciente ambulatorio, capaz del autocuidado, pero no de desarrollar actividad laboral, >50% del día levantado.
3	Dependencia parcial, limitación para el autocuidado, >50% en cama/silla
4	Dependencia total, incapaz del autocuidado, 100% en cama/silla
5	Muerte

Niveles de evidencia (adaptado de “Infectious Diseases Society of America - United States Public Health Service Grading System”):

- I Evidencia de algún ensayo clínico randomizado, controlado con buena calidad metodológica o un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados bien realizado sin heterogeneidad.
- II Pequeños ensayos clínicos randomizados o grandes ensayos clínicos, pero con menor calidad metodológica o metaanálisis de dichos ensayos o ensayos que han demostrado heterogeneidad.
- III Estudios de cohortes prospectivo.
- IV Estudio de cohortes retrospectivo o estudios caso-control.
- V Estudios sin grupo control, casos clínicos, opiniones de expertos.

Grados de recomendación (adaptado de “Infectious Diseases Society of America - United States Public Health Service Grading System”):

- A Evidencia fuerte para eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.
- B Moderada o fuerte evidencia para eficacia, pero con limitado beneficio clínico, generalmente recomendado.
- C Insuficiente evidencia para eficacia o beneficio que no supera el riesgo o las desventajas (efectos adversos, costes) opcional.
- D Moderada evidencia contra su eficacia o por efectos adversos, generalmente no recomendado.
- E Fuerte evidencia en contra de la eficacia o por efectos adversos, nunca recomendado.

ANEXO IV: RESUMEN DE LOS DISTINTOS ENSAYOS CLÍNICOS

Ensayos fase III de 1ª línea con ITK de 1ª Generación frente a Quimioterapia						
Estudio	Rama experimental	Rama control	N de pacientes <i>EGFR</i> incluidos	SLP (meses) En <i>EGFR</i> mutados	TR (%)	SG (meses)
IPASS(11) 2009 Fase III East Asia No seleccionada	Gefitinib 250 mg	QT (Carboplatino-paclitaxel)	261	HR 0,48 9,5 vs 6,3	77 vs 47	21,6 vs 21,9
First SIGNAL(274) 2012 Fase III Corea del Sur Nunca fumadores	Gefitinib 250 mg	Cisplatino-Gemcitabina	42	HR 0,54 p no significativa 8 vs 6,3	85 vs 38	27,2 vs 25,6
NEJ002 2010(275) (276) Fase III Japón <i>EGFR</i> mutados	Gefitinib 250 mg diario	QT (carboplatino-paclitaxel)	230	HR 0,30 p<0,001 10,8 vs 5,4	74 vs 31	27,7 vs 26,6
WJTOG3405(277) (278) Japón Fase III Seleccionada	Gefitinib 250 mg	QT (Cisplatino Docetaxel)	177	HR 0,49 p<0,001 9,2 vs 6,3	62 vs 32	34,8 vs 37,3
OPTIMAL 2011 Fase III Asiático	Erlotinib 150 mg diario	QT (Cisplatino-gemcitabina)	165	HR 0,16 13,1 vs 4,6	83 vs 36	22,8 vs 22,7 HR 1,19
EURTAC 2012 Fase III Europea	Erlotinib 150 mg diario	QT (Cisplatino-Docetaxel/ Gemcitabina)	174	HR 0,37 9,7 vs 5,2	64 vs 18	19,3 vs 19,5 HR 1,04
ENSURE 2015 Fase III Asiática (China, Filipinas y Malasia)	Erlotinib 150 mg	QT (Cisplatino Gemcitabina)	217	HR 0,34 11 vs 5,5	62,7 vs 33,6	26,3 vs 25,5 HR 0,91
CONVINCE 2017 FASE III Asiáticos	Icotinib 125 mg (tres veces al día)	QT (Cisplatino-Pemetrexed → mantenimiento pemetrexed)	285	HR 0,61 11,2 vs 7,9	-	30,5 versus 32,1; log-rank 0,8854)
FLAURA 2018 Fase III	Osimertinib 80 mg al día	Erlotinib o Gefitinib (inhibidor 1ºG)	556	18,9 vs 10,2 HR 0,46 IC 95%: 0,37-0,57 p<0,001	80 vs 76 OR 1,27 IC 95%: 0,85-1,90 p 0,24	38,6 vs 31,8 HR 0,80; IC 95%: 0,64-1,0 p 0,046

Ensayos fase III de 1ª línea con ITK de 2ª Generación frente a Quimioterapia						
Ensayo	Brazo experimental	Brazo control	N pac	SLP	Tasa de respuestas	SG
LUX-Lung 3 2013(174) (205) Fase III Global (Asiáticos y no Asiáticos)	Afatinib 40 mg	QT Cisplatino-pemetrexed	345	Afatinib 11,1 meses vs 6,9 meses QT HR 0,58; IC 95%: 0,43-0,78 p 0,001	Independiente 56% vs 23% p 0,001 (Investigador 69% vs 44%)	Afatinib 28,2 meses (IC 95%: 24,6-33,6) vs 28,2 QT HR 0,88 IC 95%: 0,66-1,17 p 0,39
LUX-Lung 6 2014 Fase III Asiáticos China, Corea del Sur, Tailandia	Afatinib 40 mg	QT Cisplatino-Gemcitabina	364	Afatinib 11 meses vs 5,6 meses HR 0,28 IC 95%: 0,20-0,39 p<0,0001	Independiente 66,9% vs 23% p<0,0001 (Investigador 74,4% vs 31,1%)	23,1 meses (95% CI 20,4-27,3) vs 23,5 (18-25,6) HR 0,93 IC 95%: 0,72-1,22 p 0,61

Grandes supervivientes de cáncer de pulmón no célula pequeña *EGFR* mutado: análisis de las secuencias de tratamientos, mutaciones y desarrollo de un modelo pronóstico en condiciones de vida real.

Ensayos fase III de 1ª línea con ITK de 2º G frente a 1º G						
Estudio	Brazo experimental	Brazo control	N pacientes	SLP	Tasa de respuestas	SG
LUX-Lung 7(96) 2016 Fase IIB Múltiple	Afatinib 40 mg	Gefitinib 250 mg	319 (1:1)	11 m vs 10,9 meses (9,1-11)	72,5% vs 56,0%; OR 2,121 (IC 95%: 1,32-3,40) p 0,0018	27,9 vs 24,5 m (HR, 0,86; IC 95%: 0,66-1,12; p 0,2580)
ARCHER 1050 2017 Fase III Asiáticos y no Asiáticos	Dacomitinib 45 mg	Gefitinib 250 mg	452 (1:1)	14,7 m (IC 95%: 11,1-16,6) vs 9,2 m (9,1-11) HR 0,59 (IC 95%: 0,47-0,74)	75% vs 72% p 0,4234	HR 0,760 (IC 95%: 0,582-0,993; p 0,044) 34,1 meses vs 26,8 meses

Ensayos fase III de QT + ITK vs ITK						
Estudio	Brazo experimental	Brazo control	N de pacientes incluidos	SLP	Tasa de respuestas	SG
NEJ009 2018 Fase III Japón	Gefitinib 250 mg + Carboplatino Pemetrexed y pemetrexed+gefitinib mantenimiento	Gefitinib 250 mg	345	20,9 vs 11,2 meses HR 0,49 p<0,001	84% vs 67% p<0,001	50,9 m vs 38,8 m HR 0,722 p 0,021
Han et al(279) 2017 Fase III Asiáticos	Gefitinib 250 mg + Carboplatino Pemetrexed y pemetrexed mantenimiento	Carboplatino Pemetrexed (6 ciclos) y pemetrexed mantenimiento	121	QT-ITK 17,5 m QT 5,7 m, gefitinib 11,9 m	82,5%, 32,5% 65,9%	32,6 m (95% CI, 25,5-39,8), 24,3 m (95% CI, 17,7-30,1) 25,8 m (IC 95%: 21,3-30,2). QT-gefitinib HR = 0,46, p = 0,016) gefitinib (HR = 0,36, p = 0,001).

Ensayos en 2ª línea						
Estudio	Brazo experimental	Brazo control	N pacientes incluidos	SLP	Tasa de respuestas	SG
AURA 3 2016 Fase III Asiáticos y No asiáticos T790M	Osimertinib 80 mg	Carboplatino Pemetrexed y pemetrexed de mantenimiento	419	10,1 meses vs 4,4 meses HR 0,30 IC 95%: 0,23-0,41 p<0,001	71% vs 31% odds ratio 5,39 IC 95%: 3,47-8,48 p<0,001	26,8 m (osi) vs 22,5 m (QT) (HR 0,87, IC 95%: 0,67-1,12; p 0,277)
WJOG 5108L(280) Japón Fase III	Gefitinib 250 mg	Erlotinib 150 mg	561 pac (401 mutación)	8,3 meses vs 10 m HR 1,093 IC 95%: 0,879-1,358 p 0,424	58,9% vs 55,0% (p 0,476)	26,5 m vs 31,4 m (HR, 1,189; IC 95%: 0,900-1,570; p 0,221)

Otras combinaciones						
Estudio	Brazo experimental	Brazo control	N pacientes incluidos	SLP	Tasa de respuestas	SG
NEJ026 2019 Fase III Asiáticos	Erlotinib 150 mg + Bevacizumab 15 mg/kg	Erlotinib 150 mg	228 (1:1)	16,9 meses (IC 95%: 14,2-21) vs 13,3 (11,1-15,3) HR 0,605 IC 95%: 0,417-0,877 p 0,016	72% vs 74% (erlotinib) p 0,31	50,7 meses vs 46,2 HR 1 IC 95%: 0,68-1,48
SWOGS1403 2018 Fase II	Afatinib 40 mg + Cetuximab 500 mg/m2	Afatinib 40 mg	174	[HR], 1,01; IC 95%: 0,72-1,43; p 0,94; 11,9 m vs 13,4 m	67% v 74%; p 0,38	HR, 0,82; IC 95%: 0,50 - 1,36; p 0,44
JO25567 2014 Fase II Japón PS 0-1	Erlotinib 150 mg + Bevacizumab 15mg/kg cada 3 sem	Erlotinib 150 mg	154	16 meses (IC 95%: 13,9-18,1) vs 9,7 meses (5,7-11,1) HR 0,54, IC 95%: 0,36-0,79, p 0,0015	69% vs 64% p 0,49	47,0 vs 47,4 HR, 0,81; IC 95%: 0,53-1,23; log-rank p 0,3267.
RELAY Fase III Múltiple	Ramucirumab 10 mg/kg + Erlotinib 150 mg al día	Erlotinib 150 mg	449 (1:1)	19,4 meses vs 12,4 meses HR 0,59 (IC 95%: 0,46-0,76 p<0,0001)	76% vs 75% p 0,741	HR 0,832; IC 95%: 0,532-1,303; p 0,4206