

Tratamiento actual del cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de EGFR: primera línea y manejo a la progresión

Sergio Sandiego Contreras¹, Lucía Morales López¹, Reyes Claramunt Alonso², Javier Lavernia Giner¹, Ignacio Gil Bazo¹

¹Servicio de Oncología Médica y ²Laboratorio de Biología Molecular. Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO). València

Palabras clave:

Cáncer de pulmón.
EGFR. Inhibidor de tirosina-cinasa. Tercera generación. Mecanismos de resistencia. Progresión de enfermedad.

Resumen

En noviembre de 2004, la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (Food and Drug Administration, FDA) aprobó el uso de erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico metastásico (CPNMm) con mutación sensibilizante (deleción en el exón 19 o mutación puntual L858R en el exón 21) en el gen que codifica para la proteína de superficie "receptor del factor de crecimiento epidérmico" (*epidermal growth factor receptor, EGFR*) en pacientes que habían progresado a quimioterapia previa (1). Desde dicha aprobación hasta la fecha actual, son múltiples los inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) de primera y de segunda generación que han demostrado su superioridad en supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuestas objetivas (TRO) (erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib) frente a la quimioterapia basada en sales de platino en primera línea (2-5) o, más recientemente, en supervivencia global (SG) con inhibidores de tercera generación (osimertinib) (6). Transcurridos entre 9 y 12 meses con inhibidores de primera y de segunda generación o 18-19 meses con los de tercera, las células tumorales desarrollan mecanismos de resistencia que eventualmente provocarán la progresión de la enfermedad. En este artículo revisaremos el estado actual del manejo del cáncer de pulmón no microcítico con mutación sensibilizante de EGFR en primera línea, así como los mecanismos de resistencia a estas terapias y las alternativas a la progresión.

Abstract

In November 2004, the FDA (Food and Drug Administration) approved the use of erlotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (CPNMm) with sensitizing EGFR (epidermal growth factor receptor) mutations (deletion in exon 19 or L858R point mutation in exon 21) in patients who had progressed after prior chemotherapy (1). Since that approval until the present date, multiple first and second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) have demonstrated their superiority in progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) (erlotinib, gefitinib, afatinib, or dacomitinib) compared to platinum-based chemotherapy in the first-line setting (2-5), or more recently, in overall survival (OS) with third-generation inhibitors (osimertinib) (6). After approximately 9-12 months with first and second-generation inhibitors or 18-19 months with third-generation inhibitors, the tumor cells will develop resistance mechanisms that eventually lead to disease progression. In this article, we will review the current status of the management of EGFR sensitizing mutation-positive non-small cell lung cancer in the first-line setting, as well as the mechanisms of resistance to these therapies and alternatives at the time of disease progression.

Keywords:

Lung cancer.
EGFR. Tyrosine kinase inhibitor. Third generation. Resistance mechanisms. Disease progression.

Conflicto de intereses: Sergio Sandiego Contreras ha recibido honorarios como ponente o por participar en asesorías para Amgen, AstraZeneca, MSD y Sanofi. Javier Lavernia Giner ha recibido honorarios como ponente o por participar en asesorías para BMS, MSD y PharmaMar. Ignacio Gil Bazo ha recibido honorarios como ponente o por participar en asesorías para Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Guardant Health, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi y Takeda.

Sandiego Contreras S, Morales López L, Claramunt Alonso R, Lavernia Giner J, Gil Bazo I. Tratamiento actual del cáncer de pulmón de células no pequeñas con mutación de EGFR: primera línea y manejo a la progresión. Rev Cáncer 2023;37(4):169-179

DOI: 10.20960/revcancer.00034

Correspondencia:

Ignacio Gil Bazo. Servicio de Oncología Médica. Fundación Instituto Valenciano de Oncología (IVO). Carrer del Professor Beltrán Bágüena, 8. 46009 València
e-mail: igbazo@fivo.org

INTRODUCCIÓN

En España se diagnostican aproximadamente 31 000 nuevos casos de cáncer de pulmón al año (dos tercios ocurren en hombres y generalmente en estadios avanzados o irreseccables) (7). Si tenemos en cuenta la histología, el 80-85 % de los diagnósticos corresponden a carcinomas de pulmón no microcítico (fundamentalmente, adenocarcinomas y carcinomas escamosos). Entre el 10 y el 20 % de esos adenocarcinomas (porcentaje que aumenta en otros entornos, como la población asiática) van a presentar mutaciones en el gen *EGFR*, concretamente en los exones 18 a 21, que codifican para el dominio tirosina-cinasa de la proteína de membrana con el mismo nombre (2). Este tipo de mutaciones aparece con más frecuencia en población femenina, joven y con escasa o nula exposición al tabaco. Tienen, además, una historia natural y un pronóstico diferentes a aquellos carcinomas no microcíticos sin mutaciones en dicho gen.

La mutación de tipo delección *in frame* en el exón 19 del gen *EGFR* (Del19) o la mutación puntual *L858R* en el exón 21 constituyen aproximadamente el 90 % de estas mutaciones y se consideran de sensibilidad a terapia con inhibidores de tirosina-cinasa (ITK) de *EGFR*. Sin embargo, existe un pequeño porcentaje de mutaciones en *EGFR* (3-8 %) que tienen lugar en los exones 18 y 20 (G719X en exón 18 o inserciones en el exón 20 son ejemplos de ellas) y que se consideran de resistencia primaria a los inhibidores de tirosina-cinasa empleados hasta la fecha frente a las mutaciones consideradas de sensibilidad (8).

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

ITK-EGFR de primera y de segunda generación

Erlotinib y gefitinib son inhibidores reversibles de tirosina-cinasa de primera generación. Ambos tratamientos han demostrado en múltiples estudios de fase III su superioridad en primera línea frente al doblete con platinos.

En el caso de erlotinib, los estudios OPTIMAL (9) y ENSURE (10) (para población asiática), así como el EURTAC (2) (población caucásica), pusieron de manifiesto la superioridad de los inhibidores frente al tratamiento comparador con doblete de quimioterapia en cuanto a TRO y SLP. En dichos estudios se objetivaron tasas de respuestas del 83 % frente a 36 %, 62,7 % frente a 33,6 % y 73,7 % frente a 30,7 %, respectivamente. En cuanto a SLP, las diferencias fueron de 13,1 frente a 4,6 meses (HR: 0,16; IC 95 %, 0,10-0,26; $p < 0,0001$); 11 frente a 5,5 meses (HR: 0,34;

IC 95 %, 0,22-0,51; $p < 0,0001$) y 9,7 frente a 5,2 meses (HR: 0,37; IC 95 %, 0,25-0,54; $p < 0,0001$), respectivamente. Sin embargo, ninguno de los tres estudios demostró impacto en supervivencia global a favor del erlotinib, probablemente por el gran sobrecruzamiento de los pacientes asignados a quimioterapia que, en su mayoría, recibieron a la progresión a ITK.

Los estudios de fase III que sustentan la eficacia del gefitinib son el IPASS (11), WJTOG3405 (12) y NEJ002 (13). De la misma manera que con erlotinib, los tres trabajos evidenciaron la superioridad de gefitinib en TRO y SLP frente al tratamiento control con quimioterapia. En este caso, las TRO fueron de 71,2 % frente a 47,3 %, 62,1 % frente a 32,2 % y 73,7 % frente a 30,7 %, respectivamente. La SLP demostrada fue de 9,6 frente a 6,3 meses (HR: 0,48, IC 95 %, 0,36-0,64; $p < 0,0001$); 9,2 frente a 6,3 meses (HR: 0,49, IC 95 %, 0,34-0,71; $p < 0,0001$) y 10,8 frente a 5,4 meses (HR: 0,32, IC 95 %, 0,24-0,44; $p < 0,0001$). Las diferencias en SG tampoco fueron estadísticamente significativas.

Para ambos fármacos, el perfil de efectos secundarios fue distinto al normalmente asociado a quimioterapia, predominando la toxicidad cutánea (*rash* cutáneo) y gastrointestinal (diarrea y aumento de transaminasas). En cualquier caso, el porcentaje de toxicidades de grado 3 y 4 fue significativamente inferior con el uso de cualquiera de los dos ITK en comparación con quimioterapia.

Con estos datos, ambos inhibidores pasaron a ser el estándar de tratamiento para CPNMm con mutación activadora de *EGFR* y el uso de quimioterapia con platinos como primera línea reservada para situaciones puntuales en primera línea o para el momento de la progresión a los ITK.

Afatinib y dacomitinib, ambos de segunda generación, son inhibidores irreversibles del dominio tirosina-cinasa de *EGFR*. Si bien es cierto que los dos fueron testados en pacientes pretratados con al menos una línea de ITK y de quimioterapia en los estudios de fase II-III LUX-Lung 1 y de fase III NCIC CTG BR.26, en ninguno de los casos se documentó actividad significativa (14,15).

Afatinib, posteriormente, se evaluó en dos ensayos de fase III frente a quimioterapia: los ensayos LUX-Lung 3 (frente a cisplatino + pemetrexed) y LUX-Lung 6 (frente a cisplatino + gemcitabina) (4,16). De forma similar a los inhibidores de primera generación, en este caso también existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a TRO (56 % frente a 23 % y 66,9 % frente a 23 %, respectivamente), así como en SLP (11,1 frente a 6,9 meses; HR: 0,58; IC 95 %, 0,43-0,78; $p < 0,001$) y SG (11 frente a 5,6 meses; HR: 0,28; IC 95 %, 0,20-0,39; $p < 0,0001$). En el análisis por subgrupos de ambos trabajos, los pacientes con *Del19* de *EGFR* presentaban una mayor supervi-

vencia global respecto a la quimioterapia, aunque para la población total las diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Afatinib también se comparó con inhibidores de primera generación (erlotinib y gefitinib) en el ensayo LUX-Lung 7 (17). Este ensayo puso de manifiesto una mejoría en TRO (70 % frente a 56 %), pero no en SLP (11 frente a 10,9 meses; HR: 0,73; IC 95 %, 0,57-0,95; $p = 0,17$) ni en SG (27,9 frente a 24,5 meses; HR: 0,86; IC 95 %, 0,66-1,12; $p = 0,258$).

En lo que a dacomitinib se refiere, el estudio de fase III ARCHER1050 (desarrollado en población asiática exclusivamente) comparó dacomitinib con gefitinib en primera línea. En este caso, el fármaco experimental objetivó una mejor SLP (14,7 frente a 9,3 meses; HR: 0,59; IC 95 %, 0,47-0,74; $p < 0,0001$) y SG (34,1 frente a 27 meses; HR: 0,75; IC 95 %, 0,59-0,95; $p = 0,0155$), sin diferencias en TRO (5), como se muestra en la tabla I.

Con los datos expuestos, afatinib y dacomitinib se postularon como opciones adecuadas para el tratamiento de CPNMm y mutación sensibilizante de *EGFR*.

ITK-EGFR de tercera generación

Se han descrito múltiples mecanismos biológicos de resistencia tras la exposición a ITK-*EGFR*. No obstante, estos mecanismos de resistencia divergen en función del inhibidor utilizado en primera línea o del tiempo de exposición a este (18).

En ese sentido, varios trabajos describen los mecanismos genómicos de resistencia tras la exposición a inhibidores de primera generación. La mutación *T790M* en el exón 20 de *EGFR* es una mutación encontrada con cierta frecuencia en concurrencia con mutaciones de sensibilidad antes de iniciar el tratamiento dirigido. Además, ha sido el mecanismo de resistencia emergente más frecuente (50-60 % de los pacientes), seguido de mutaciones de *HER2*, ampliaciones de *MET* o cambios histológicos a carcinoma microcítico (CPM) a la progresión a ITK de primera generación (19).

Osimertinib, un ITK irreversible de tercera generación, ha demostrado eficacia en esos pacientes con tumores *EGFR* mutados tratados con inhibidores de primera generación que desarrollan la mutación *T790M* como mecanismo de resistencia a la progresión. El estudio AURA 3, un estudio de fase III que comparó osimertinib frente a quimioterapia basada en platino en pacientes pretratados con un ITK de primera o de segunda generación, puso de manifiesto una TRO del 71 % frente a 31 %, con SLP de 10,1 frente a 4,4 meses, respectivamente (HR: 0,30; IC 95 %, 0,23-0,41; $p < 0,0001$). En este escenario no hubo diferencias en supervivencia global, si bien es cierto que se produjo un sobrecruzamiento efectivo de pacientes al brazo de osimertinib del 73 % en los tratados con quimioterapia (20).

Un dato importante y diferenciador de los ITK *EGFR* más modernos es su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y ejercer un efecto protector o incluso generar una respuesta de las lesiones cerebrales

Tabla I. Tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global según generación de ITK y ensayo de fase III para pacientes con mutación de EGFR (Del19 o Exón 21)

ITK	E.C fase III	Comparador	TRO	SLP (m)	SG (m)
Erlotinib (1. ^a generación)	OPTIMAL	Carbo + gem	83 frente a 36 %	13,1 frente a 4,6	22,8 frente a 27,2
	ENSURE	Cis + gem	62,7 frente a 33,6 %	11 frente a 5,5	26,6 frente a 25,5
	EURTAC	Carbo + gem / Txt	73,7 frente a 30,7 %	9,7 frente a 5,2	22,9 frente a 19,6
Gefitinib (1. ^a generación)	IPASS	Carbo-Txl	71,2 frente a 47,3 %	9,6 frente a 6,3	21,6 frente a 21,9
	WJTOG3405	Carbo-Txt	62,1 frente a 32,2 %	9,2 frente a 6,3	36 frente a 29
	NEJ002	Carbo-Txl	73,7 frente a 30,7 %	10,8 frente a 5,4	27,7 frente a 26,6
Afatinib (2. ^a generación)	LUX-Lung3	Cis-Pemetrexed	56 frente a 23 %	11,1 frente a 6,9	28,2 frente a 28,3
	LUX-Lung6	Cis-Gem	66,9 frente a 23 %	11 frente a 5,6	23,1 frente a 23,5
Dacomitinib (2. ^a generación)	Archer1050	Gefitinib	75 frente a 72 %	14,7 frente a 9,3	34,1 frente a 27
Osimertinib (3. ^a generación)	FLAURA	Erlo / Gefitinib	80 frente a 76 %	18,9 frente a 10,2	38,6 frente a 31,8

conocidas. Tanto en los estudios de fase II AURA EXTENSION y AURA II como en el estudio de fase III previamente referido se incluyeron pacientes con metástasis cerebrales con o sin tratamiento previo. En el análisis combinado de los dos estudios de fase II, la TRO fue del 54 % (independientemente de haber recibido o no radioterapia previa) (21). En el estudio de fase III se evidenció una TRO en el sistema nervioso central (SNC) del 70 % con osimertinib frente al 31 % con quimioterapia y una SLP cerebral de 11,7 frente a 5,6 meses (HR: 0,32; IC 95 %, 0,15-0,69; $p = 0,004$), en ambos casos con significación estadística (22).

Dada la eficacia de osimertinib en segunda línea para pacientes con la mutación de resistencia *T790M*, en enero de 2018 se publicaron los datos del estudio de fase III FLAURA. En este caso se incluyeron pacientes con alguna de las dos mutaciones sensibilizantes de *EGFR* comentadas (*Del19* o *L858R* del exón 21) que no habían recibido tratamiento previo. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir osimertinib frente a erlotinib o gefitinib, con posibilidad de realizarse un sobrecruzamiento a osimertinib si desarrollaban la mutación de resistencia *T790M*. El estudio muestra diferencias estadísticamente significativas para su objetivo primario (SLP), con una diferencia de 18,9 frente a 10,2 meses (HR: 0,46, IC 95 %, 0,37-0,57; $p < 0,001$); también para SG (38,6 frente a 31,8 meses; HR: 0,799, IC 95 %, 0,641-0,997; $p = 0,0462$), pero no para TRO (80 % frente a 76 %). El porcentaje de efectos adversos G3-4 fue del 34 % para osimertinib frente a un 45 % para ITK de primera generación (6).

En este estudio también se incluyó un 19 % de pacientes con lesiones cerebrales asintomáticas tratadas o no previamente. Si atendemos a la SLP en pacientes con metástasis cerebrales, existieron diferencias significativas, con mediana no alcanzada frente a 13,9 meses (HR: 0,48; IC 95 %, 0,26-0,46; $p = 0,014$); también para TRO, con un 66 % frente a 43 % si tenemos en cuenta pacientes con y sin enfermedad medible (23).

Pacientes con inserción en exón 20 de EGFR

La inserción en el exón 20 de *EGFR* supone, aproximadamente, el 4 % del total de pacientes con CPNMm y mutaciones de *EGFR* (8). Se cataloga, por tanto, como una mutación infrecuente. De forma tradicional, se considera que tiene una escasa o nula respuesta a ITK de primera, de segunda o incluso de tercera generación (con tasas de respuesta que apenas superan el 10 %, respuesta poco duraderas y pobres supervivencias) (24). Se ha considerado, por ello, una mutación que confiere mal pronóstico. En los últimos años, el anticuerpo monoclonal biespecífico amivantamab (anti-*EGFR* y anti-MET) (Fig. 1) ha demostrado actividad para pacientes con inserciones en exón 20 de *EGFR* dentro del estudio CHRYSALIS. Este estudio de fase I incluyó 81 pacientes con la citada mutación y una mediana de 2 tratamientos previos. Como datos de eficacia, se obtuvo una TRO del 40 %, una SLP de 8,3 meses (IC 95 %, 6,5-10,9) y una SG de 22,8 meses (IC 95 %, 14,6 a no alcanzado) (25).

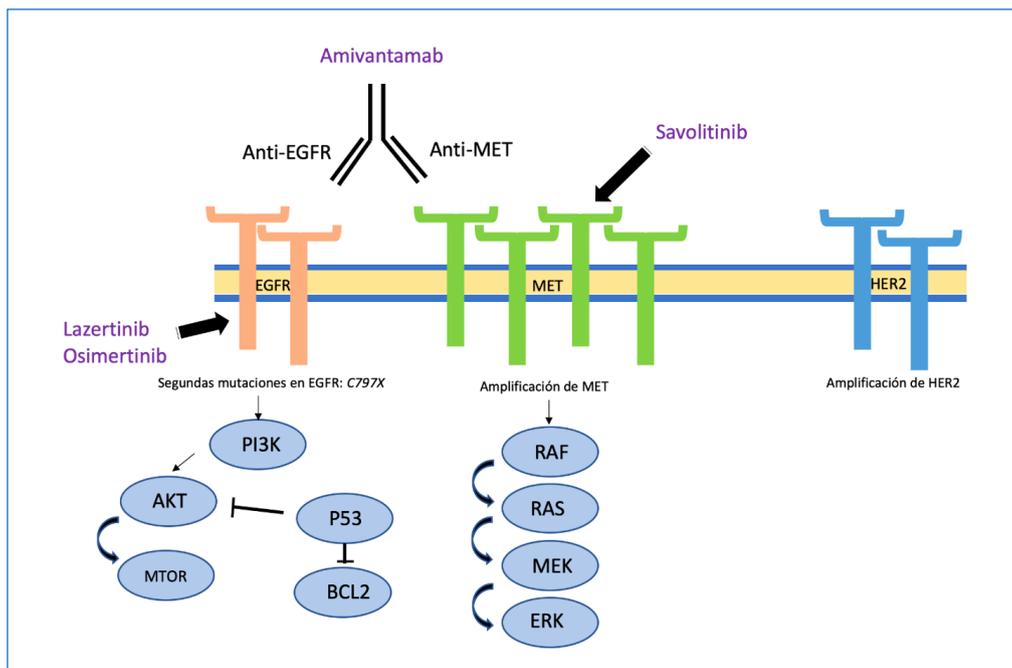


Fig. 1. Alteraciones de resistencia tras progresión a osimertinib y mecanismo de acción de nuevas terapias a la progresión. Anti-EGFR: anticuerpo anti-EGFR; Anti-MET: anticuerpo anti-MET.

Mobocertinib, en cambio, es un ITK selectivo diseñado para pacientes con inserciones en exón 20. En el ensayo de fase I-II se incluyeron 114 pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en platino. Este estudio demostró una TRO del 28 %, una SLP de 7,3 meses (IC 95 %, 5,5-9,2) y una SG de 24 meses (IC 95 %, 14,6-28,8) (26).

No obstante, son muchas otras las moléculas en estudios que incluyen pacientes con este perfil molecular: furmonertinib, la combinación de amivantamab con lazertinib o pizotitinib son ejemplos de algunas de ellas (24).

MECANISMO DE RESISTENCIA A LA PROGRESIÓN A OSIMERTINIB: BIOPSIA LÍQUIDA Y TISULAR

Los mecanismos de resistencia a los inhibidores de *EGFR* generalmente se categorizan en tres grupos: mecanismos de alteración de genes diana, activación de vías alternativas o transformaciones fenotípicas (27). De la misma manera, puede que sean mecanismos de resistencia primaria, que corresponden a un 5-25 % de los pacientes y suponen un reto para las terapias dirigidas, o de resistencia secundaria, que habitualmente aparecen entre 9-12 meses después del inicio de los ITK y pueden ser *EGFR*-dependientes o independientes (18).

El mecanismo de resistencia más común a los ITK de primera y de segunda generación es la mutación *T790M* en el exón 20 de *EGFR*, presente en un 50-60 % de los tumores resistentes a ITK de primera y de segunda generación (27,28) y sobre la que osimertinib sí puede ser eficaz. En el estudio AURA3, la mutación *T790M* se detectó en aproximadamente el 50 % de los pacientes en tratamiento con inhibidores de primera y de segunda generación que presentaron progresión de enfermedad (20). Esta mutación conlleva un cambio conformacional que afecta a la capacidad de los inhibidores de *EGFR* de unirse a la ATP-cinasa. No es frecuente que se presente como un mecanismo de resistencia primaria (18).

En un estudio retrospectivo de 84 pacientes se llevó a cabo un análisis tanto al inicio como a la progresión de osimertinib, mayoritariamente en tejido, pero también mediante biopsia líquida (29). Basalmente, el 90,5 % de los tumores presentó mutaciones de sensibilidad de *EGFR*, incluyendo la delección del exón 19 (61,6 %), la mutación de *L858R* (34,2 %), la mutación *G719X* (4,1 %) y la mutación *T790M* con otras mutaciones de sensibilidad (4,1 %). A la progresión de osimertinib, el nuevo análisis en biopsia de tejido (87 %) y en biopsia líquida (13 %) mostró la persistencia de mutaciones de sensibilidad de *EGFR* en el 91,3 %

de los casos. Un 60,9 % de casos sufría la pérdida de la mutación *T790M* y, de ellos, el 76,9 % no tenía otras alteraciones añadidas. En 3 pacientes (23 %) se observaron, además, amplificación de *EGFR* y de *AKT1* y mutación de *PDGFR* en uno de ellos, mutación en *CTNNB1* y *BRAF V600E* en el segundo y transformación histológica a carcinoma escamoso junto con mutación en *TP53* en el tercer paciente. Los autores también destacan una clara diferencia en términos de respuesta, en SLP y en SG entre pacientes que pierden la mutación de *T790M* en su tumor y los que no. La pérdida de *T790M* se ha relacionado con menor eficacia durante el tratamiento con osimertinib, si bien en el estudio de Kim HS *et al.* (29) los resultados fueron similares tanto en los pacientes con pérdida de *T790M* como con otros mecanismos de resistencia.

En tanto que los datos retrospectivos previos avalan la biopsia líquida en la detección de la mutación *T790M*, si la biopsia de tejido no es posible (30), actualmente disponemos de datos prospectivos que los confirman. Existen varios estudios (31,32) que evaluaron la eficacia de osimertinib en pacientes con la mutación *T790M* detectada por biopsia líquida como alternativa a la biopsia de tejido para la indicación del tratamiento dirigido. Entre ellos, un estudio de fase II prospectivo incluyó 19 pacientes en los que se detectaron ctADN positivo para la mutación *T790M* para evaluar la eficacia de osimertinib en segunda línea (31). El análisis se realizó por PCR Cobas y PANAMutypor, con una sensibilidad del 56,8 % para la detección de ctADN usando ambos métodos. Los datos en los 15 pacientes evaluables mostraron una TRO del 66,7 % y una SLP media de 8,3 meses (IC 95 %, 7,9-8,7 meses). Otro estudio japonés de fase II prospectivo, con un tamaño muestral de 53 pacientes, seleccionó por biopsia líquida realizada con PCR Cobas y PCR digital. La TRO en estos pacientes fue del 55,1 % y la SLP, de 8,3 meses (IC 95 %, 6,9-12,6 meses) (32). Estas investigaciones muestran la fiabilidad de la biopsia líquida para detectar la mutación *T790M* y seleccionar pacientes que se beneficiarán de la terapia dirigida adecuada evitando la biopsia de tejido, más invasiva, o en la que el tejido tumoral resulta insuficiente.

Más allá de la perspectiva diagnóstica, la detección de *T790M* por biopsia líquida puede tener un papel pronóstico. En otro estudio observacional de siete centros italianos (33) se observó que la negatividad de la biopsia líquida se correlacionaba con el desarrollo de oligoprogresión, mientras que, si el test era positivo para la mutación, se asociaba con un mayor número de metástasis y con mayor predilección por la afectación hepática frente a las metástasis pulmonares. Otro estudio italiano de 38 pacientes (34) recogía los niveles basales y cada 12 semanas de ctADN para análisis de *EGFR* durante el tratamiento con osimertinib. Los resultados en términos de SLP eran mejores para los pacientes con niveles más bajos de mutación *EGFR* detectable en ctADN (17,8 meses frente a 4,3 meses,

$p = 0,022$) que para aquellos con niveles altos y el aclaramiento de los niveles de detección de *T790M* tras 2 meses de tratamiento también se relacionó con mejores resultados. La dinámica de la biopsia líquida para *EGFR* puede ayudarnos a predecir la respuesta a los ITK o valorar la progresión de enfermedad antes que las pruebas de imágenes durante el tratamiento (35), incluso de 2 a 3 meses antes, como se observó en el estudio prospectivo LungBEAM (36). El potencial de la biopsia líquida para el seguimiento y la toma de decisiones terapéuticas en estos pacientes es muy consistente.

Como mecanismo de resistencia a los inhibidores de tercera generación, también se ha identificado la mutación *C797S* en *EGFR* (37), en torno a un 20 % de los casos (18). Esta puede aparecer junto con *T790M* y, en función del alelo en el que tenga lugar, puede suponer un beneficio para la combinación de distintas generaciones de ITK o una resistencia a estos (38). Su detección por biopsia líquida también se ha validado, con un gran potencial para la monitorización como mecanismo de resistencia durante el tratamiento con osimertinib (39).

La activación de vías alternativas incluye la amplificación de MET como el mecanismo de resistencia por *bypass* más frecuente, que en la literatura se ha descrito entre el 5 y el 15-20 % de incidencia como mecanismo de resistencia (27,40) y parece ser mutuamente excluyente con la mutación *T790M*. Otras vías de importancia descritas son la amplificación de *HER2*, la activación de *PIK3CA*, la mutación en *BRAF* o la mutación de *AXL*, las fusiones de *FGFR*, entre otras, y en algunos casos, coexisten unas alteraciones con otras (41).

En torno al 5-10 % de los pacientes (en algunos estudios en mayor proporción) presentarán una transformación histológica o fenotípica a cáncer de célula pequeña como mecanismo de resistencia a ITK. Una de las teorías que explican este fenómeno es la preexistencia de cáncer de célula pequeña no detectada en la biopsia inicial. Con osimertinib, la transformación histológica es más frecuente que con otros ITK debido a su mejor acción dirigida. En ello parece tener un rol la pérdida del gen del retinoblastoma, fenómeno común en el cáncer de pulmón microcítico, junto con la alteración de TP53. La transición epitelio-mesénquima también se incluye en este grupo de mecanismos de resistencia a ITK, relacionada con la activación de las vías de *AXL* (18,40).

Tratamiento de la oligoprogresión

En CPNM, la enfermedad oligometastásica y la oligoprogresión se han considerado como subgrupos que pueden tener diferente pronóstico (42) y son situaciones relativamente comunes en este grupo de tumores con alteracio-

nes accionables. No existe, todavía, un consenso definitivo del término *oligoprogresión* en cuanto al número de lesiones o de localizaciones metastásicas que la determinan. Habitualmente, en la mayoría de estudios se utiliza entre tres y cinco lesiones, y no más de seis, como el límite para hablar de enfermedad oligometastásica (29,42).

La incidencia de oligometástasis en cáncer de pulmón se encuentra en el 20-50 % y en pacientes que reciben tratamiento de primera línea con inhibidores de *EGFR* la oligoprogresión se observa en torno al 35-40 % (43). De acuerdo a un estudio retrospectivo de 266 pacientes que recibieron ITK en primera línea (44), 100 de ellos (37,6 %) presentaron oligoprogresión frente a 166 (62,4 %) con progresión sistémica y, en los primeros, la SG era numéricamente superior (43 frente a 38 meses). Aquellos pacientes que al inicio se presentaban como oligometastásicos ($n = 33$) desarrollaban oligoprogresión con mayor frecuencia (72,7 %; TRO 4,370; IC 95 %, 1,881-10,151, $p = 0,01$) y los pacientes con metástasis pulmonares tenían menor predilección por presentar oligoprogresión (TRO 0,567; IC 95 %, 0,330-0,974, $p = 0,04$). También en dicho estudio se observó que el diámetro de la lesión pulmonar primaria puede determinarse como un factor predictor en relación con la progresión local y la oligoprogresión. De igual manera, se ha observado que los pacientes con tumores de mayor tamaño y mutaciones en *EGFR/ALK* (45) tienen más probabilidades de progresar en el primer año después de recibir SBRT.

En el contexto de un paciente con oligoprogresión, las opciones de tratamiento son amplias y dependerán no solo de la imagen radiológica que evalúa la progresión, sino también de los síntomas, de las comorbilidades del paciente, de la rapidez de la progresión o de los tratamientos previamente recibidos, entre otros factores. La decisión deberá tomarse en el comité multidisciplinar cuando sea posible y se individualizará para cada paciente.

Se ha hipotetizado que la radioterapia sobre este tipo de progresión puede subsanar aquellas clonas tumorales resistentes a los ITK (46). Incluso se plantea que el tratamiento local puede cambiar la historia natural, con un efecto sinérgico entre radioterapia e ITK, manteniendo un buen perfil de seguridad si se combinan (28), y son numerosos los estudios que demuestran mejoría de SLP y de SG en el tratamiento de la oligoprogresión con terapia local, incluyendo cirugía, radioterapia o técnicas de ablación e intervencionismo (47). En un estudio (48) de 33 pacientes con cáncer de pulmón positivo para mutación *EGFR* combinaron la radioterapia para control local de la oligoprogresión durante el tratamiento con ITK y los resultados mostraron que la mediana de supervivencia libre de progresión 1 (SLPm1) fue de 11 meses (IC 95 %, 4,4-17,6), la SLPm2 fue de 6,5 meses (IC 95 %, 1,4-11,6) y la mediana de SG

fue de 21,8 meses (IC 95 %, 14,8-28,8). Además, los autores señalan que los pacientes con mutación *EGFR T790M* presentaron una mayor sensibilidad a la radioterapia.

Un estudio retrospectivo de 108 pacientes con cáncer de pulmón (45), con un 17,6 % de pacientes con mutación accionable en *EGFR/ALK*, observó mejores datos en SG y en SLP en aquellos pacientes tratados con SBRT por oligometástasis con 39,3 meses y 7,6 meses, respectivamente, frente a 27,3 y a 4,4 meses de media. Otro estudio con datos de una cohorte suiza (49) estudió el beneficio clínico de un tratamiento ablativo local para prolongar la administración de osimertinib en pacientes con cáncer de pulmón positivo para la mutación *T790M*. Se observó que la duración mediana del tratamiento con osimertinib en pacientes con enfermedad oligoprogresiva fue de 19,6 meses, en comparación con 7 meses en el grupo con progresión sistémica. Con erlotinib también se ha observado beneficio en el tratamiento con radioterapia en la oligoprogresión y mantenimiento del ITK, con datos similares de SLP y SG (6 meses, IC 95 %, 2,5-11,6 meses; 29 meses, IC 95 %, 21,7-36,3 meses, respectivamente) (50).

El estudio SINDAS (51) evaluaba la adición de radioterapia en pacientes oligometastásicos sincrónicos que recibían tratamiento con ITK de primera generación. Su objetivo primario era SLP y los pacientes ($n = 133$) se asignaron aleatoriamente a radioterapia ITK en monoterapia o ITK en combinación con RT. Los resultados favorecían a la combinación, con una SLP de 12,5 meses frente a 20,2 meses ($p < 0,001$) y una SG de 17,4 meses frente a 25,5 meses ($p < 0,01$). Observaron una tasa del 6 % de neumonitis de grado 3-4 en el grupo de la combinación. Finalmente, en este estudio de 131 pacientes en oligoprogresión a primera línea de ITK de primera y segunda generación (52) se evaluó el beneficio en supervivencia de tratar localmente la progresión y mantener el ITK. Establecieron tres grupos, en el que el grupo A (22,9 %) recibía tratamiento local ablativo sobre la oligoprogresión y continuaban tratamiento con ITK; el grupo B (9,9 %) solo recibía tratamiento con ITK y el grupo C (67,2 %) detenía el tratamiento con ITK y se cambiaba a una segunda línea de tratamiento o a cuidados paliativos. Los resultados mostraron mejores datos para los grupos A y B frente al C, en términos de SLP (SLPm1 13,8 meses, 12,3 meses y 8,9 meses respectivamente) y de SG (37,3 meses, 20,1 meses y 15,1 meses, respectivamente).

La radioterapia y otras técnicas ablativas para el control de la oligoprogresión en CPNMm *EGFR* mutado sin duda representa una opción terapéutica que aporta buenos resultados en SLP y SG a nuestros pacientes, con el notable beneficio de extender el uso de la terapia dirigida para retrasar la llegada de tratamientos más tóxicos.

TRATAMIENTO ACTUAL DE SEGUNDA LÍNEA Y FUTURO PRÓXIMO

El tratamiento del paciente a la progresión depende de múltiples factores: desde el tipo de ITK recibido en primera línea o la magnitud de la progresión hasta el estado general del paciente, las comorbilidades o sus preferencias.

Como hemos comentado previamente, en guías clínicas se contempla la oligoprogresión (especialmente en pacientes con alteraciones genómicas tratables) como escenario ideal para recibir un tratamiento local (basado en cirugía o radioterapia) manteniendo la terapia dirigida.

Cuando existe una progresión no abarcable de forma local, el inhibidor que hayamos escogido en primera línea determina la posibilidad de utilizar otro en segunda línea. Entre un 50 y un 60 % de los pacientes que reciben en primera línea un ITK de primera o segunda generación (erlotinib, gefitinib, afatinib o dacomitinib) desarrollarán la mutación de resistencia *T790M* en el exón 20 de *EGFR* (53). Dicha determinación (que puede obtenerse tanto a nivel tisular como en biopsia líquida o ambas) nos brinda la oportunidad de acceder a osimertinib como inhibidor de segunda línea (20).

En caso de que haya sido osimertinib el inhibidor utilizado en primera línea, el tratamiento de la progresión de enfermedad estándar es el doblete con platino. Sin embargo, conocer el mecanismo molecular de resistencia a osimertinib nos permite valorar la elegibilidad del paciente en ensayos clínicos con otras terapias dirigidas. Como hemos comentado previamente, cada vez es mayor el número de estudios que describen los mecanismos de resistencia a osimertinib en primera línea. Por orden de frecuencia (y sin tener en cuenta que en torno a un 60 % de los casos se desconoce el mecanismo o el tumor sufre cambios histológicos), la amplificación de *MET* es el mecanismo más frecuente, seguido de segundas mutaciones en *EGFR* (*C797S*, *G724S* y *L718Q*) y mutaciones en *PI3KCA*, *KRAS* y *HER2* (19) (Fig. 1).

En este sentido, la mayoría de los ensayos clínicos en desarrollo (principalmente en fases I y II) adaptan el tratamiento a alguno de los mecanismos de resistencia a osimertinib.

El estudio CHRYSALIS-2 es un ensayo de fase I, multicohorte, de lazertinib en monoterapia (ITK de tercera generación), lazertinib con amivantamab o la combinación de ambos con quimioterapia. Se incluyeron pacientes que habían progresado a osimertinib, osimertinib y una línea

de quimioterapia basada en platinos o pacientes con mutaciones infrecuentes de *EGFR*. Hasta la fecha, disponemos de los datos correspondientes a la cohorte A (aquellos que habían recibido osimertinib en primera o segunda línea, así como quimioterapia basada en platinos como última terapia). Destacamos la existencia de una TRO del 36 %, con una tasa de beneficio clínico (TBC) del 58 % (54).

Siguiendo en la línea de los ensayos de fase II, los estudios ORCHARD y SAVANNAH se adaptan, precisamente, a esta situación terapéutica. El primero de los trabajos va dirigido a pacientes con mutación sensibilizante de *EGFR* que han progresado a osimertinib. Dependiendo de cuál sea el mecanismo de resistencia (objetivado por biopsia tisular), el paciente va a recibir una combinación de osimertinib + savolitinib (amplificación de MET), osimertinib + gefitinib (mutación de resistencia en *EGFR* C797X) u osimertinib + necitumumab (amplificación de *EGFR*). En caso de no encontrar un mecanismo de resistencia o que este mecanismo no disponga de opción dirigida, el paciente puede recibir una combinación de quimioterapia e inmunoterapia (carboplatino, durvalumab y pemetrexed) o bien de osimertinib más otro anticuerpo anti-*EGFR* (necitumumab). Actualmente disponemos de datos de eficacia para los pacientes con amplificación de MET que describen una TRO del 41 % con un 30 % de toxicidades \geq G3 (55). El estudio SAVANNAH está enfocado exclusivamente a pacientes con diagnóstico de CPNM y mutación de *EGFR* que hayan progresado a osimertinib y cuyo mecanismo de resistencia sea el desarrollo de amplificación de MET documentada en tejido. De nuevo, estos pacientes mantendrán el tratamiento con osimertinib añadiendo savolitinib como inhibidor de MET. En el estudio se comunica una TRO del 32 % si se tienen en cuenta todos los pacientes, llegando hasta un 49 % si se analizan los datos de los pacientes con alta expresión de *MET* por inmunohistoquímica o hibridación fluorescente *in situ* (FISH). La SLP alcanza los 5,3 meses (IC 95 %, 4,2-5,8) y la mediana de duración de la respuesta, los 8,3 meses (IC 95 %, 6,9-9,7) (56). Hay que destacar que actualmente se encuentra bajo desarrollo el estudio de fase III SAFFRON con savolitinib + osimertinib frente a quimioterapia con platinos en pacientes en progresión a osimertinib y con amplificación de MET confirmada. Otro inhibidor de MET, como es el caso de tepotinib, también está siendo estudiado en el ensayo de fase II INSIGHT-2 en combinación con osimertinib para pacientes en progresión a primera línea con osimertinib y con confirmación de amplificación de MET. Algunos de los datos de que disponemos hasta la fecha relacionados con su eficacia son una TRO del 50 % y un 23,9 % de toxicidades \geq G3 (57).

Progresivamente empiezan a sumarse ensayos fase de III para este mismo contexto oncológico. El estudio MARIPOSA-2 es un ensayo de fase III para pacientes en progresión a osimertinib que se asignan aleatoriamente (2:2:1) a recibir la combinación de osimertinib, amivantamab, carboplatino y pemetrexed frente a carboplatino y pemetrexed o bien la combinación de carboplatino, pemetrexed y amivantamab. El objetivo primario de este estudio es la SLP. Sin embargo, a fecha actual, todavía no disponemos de datos de eficacia (58).

Si bien es cierto que la inmunoterapia y la combinación de quimioterapia e inmunoterapia ha cambiado la forma de tratar el cáncer de pulmón no microcítico, su papel no parece estar tan claro en pacientes con algunas alteraciones moleculares como mutaciones en *EGFR* o reordenamientos en *ALK* o *ROS1*. En el ensayo de fase III IMpower150 se asignaron aleatoriamente pacientes con diagnóstico de CPNM no tratados previamente con quimioterapia para recibir atezolizumab, bevacizumab, carboplatino y paclitaxel (ABCP) frente a carboplatino, paclitaxel y bevacizumab (BCP) o atezolizumab con carboplatino y paclitaxel (ACP). En este estudio, se incluyó una pequeña representación de pacientes con mutaciones tumorales en *EGFR*, *KRAS* o reordenamientos en *ALK*. Concretamente, las alteraciones en *EGFR* y *ALK* supusieron aproximadamente un 12 % de los pacientes de cada brazo. Se objetivó una diferencia significativa en SLP a favor del brazo de ABCP (9,7 meses) frente a BCP (6,1 meses) (HR 0,59; IC 95 %, 0,37-0,54) cuando se tenía en cuenta exclusivamente a estos pacientes. Si se tenía en cuenta toda la población, las diferencias seguían siendo significativas tanto en SLP como en SG (59).

Recientemente se han presentado los datos del estudio KEYNOTE-789. Este ensayo de fase III incluyó pacientes con mutación sensibilizante de *EGFR* pretratados con un inhibidor de primera o de segunda generación y que no habían desarrollado la mutación de resistencia *T790M* o bien tras osimertinib como segundo ITK en pacientes que sí habían desarrollado la mutación de resistencia *T790M*. Los pacientes se asignaban aleatoriamente a recibir doblete de platino con pemetrexed frente a dicho doblete más pembrolizumab. El estudio es negativo para sus objetivos primarios: 5,6 frente a 5,5 meses en SLP (HR 0,80; IC 95 %, 0,65-0,97; $p = 0,0122$) y 15,9 frente a 14,7 meses en SG (HR: 0,84; IC 95 %, 0,69-1,02, $p = 0,0362$) (60). Si bien es cierto que, a diferencia de la población de este estudio, actualmente el estándar de primera línea es el osimertinib, el trabajo refuerza la idea de que añadir inmunoterapia a la quimioterapia con platinos no parece ser la opción más adecuada (Fig. 2).

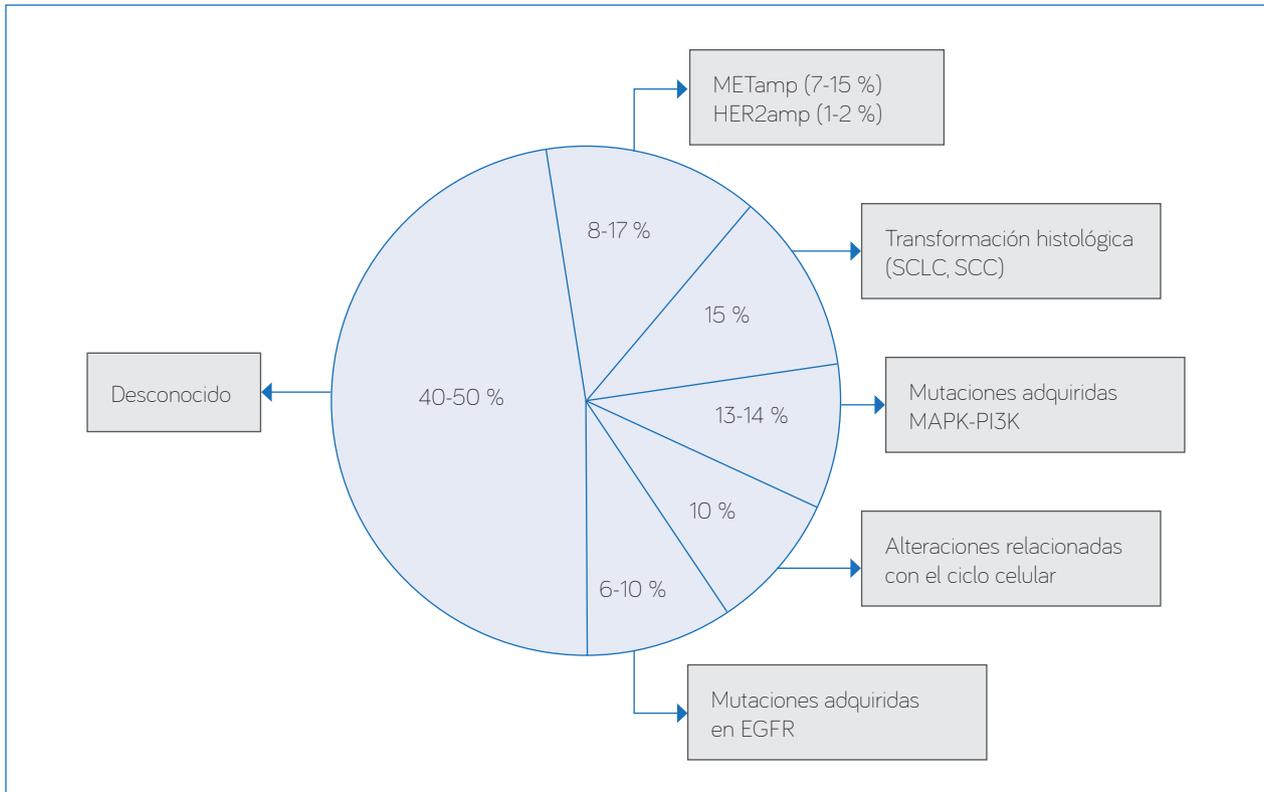


Fig. 2. Mecanismos más frecuentes de resistencia a osimertinib en primera línea. SCLC: small cell lung cancer; SCC: squamous cell carcinoma.

DISCUSIÓN

El estándar de primera línea en pacientes con diagnóstico de CPNM metastásico y mutación de *EGFR* (*Del19* o mutación *L858R* en exón 21) en la actualidad debe ser un ITK. Concretamente, osimertinib es el que proporciona mejores datos en SG y SLP, así como actividad en sistema nervioso central o un efecto protector para la aparición de metástasis en dicha localización. No obstante, pasado un intervalo determinado de tiempo, el tumor acaba desarrollando mecanismos moleculares de resistencia que finalmente desencadenan la progresión de enfermedad. La biopsia tisular o líquida nos ayudará a conocer dicho mecanismo de resistencia y permitirá, en un futuro próximo, el acceso a fármacos dirigidos contra ese mecanismo (como, por ejemplo, anticuerpos biespecíficos contra MET y EGFR) con buenos datos en ensayos en fases más iniciales. Hay que considerar, en el caso de progresiones con bajo volumen de enfermedad y especialmente en pacientes con buena respuesta inicial a la terapia de primera línea, el tratamiento local (cirugía o radioterapia) para poder mantener el tratamiento sistémico. De esta manera, actuaríamos sobre los clones celulares que eventualmente desarrollan resistencia al fármaco mientras el resto de los órganos afectados siguen en respuesta. En cualquier caso,

ante una patología progresivamente tan compleja como es el cáncer de pulmón con mutaciones en *EGFR*, es importante individualizar y exponer cada caso en comités multidisciplinares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shepherd FA, Hirsh V, Smylie M, Findlay B, Santabárbara P. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2005;353(2):123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa050753
2. 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* 2012;13(3):239-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X
3. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Iso-be 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* 2013;24(1):54-9. DOI: 10.1093/annonc/nds214
4. Sequist LV, Yang JCH, 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(27):3327-34. DOI: 10.1093/annonc/nds214

5. Wu YL, 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* 2017;18(11):1454-66. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30608-3
6. Soria JC, 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* 2018;378(2):113-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
7. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2023 [citado el 21 de junio de 2023]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
8. Hsu WH, Yang JCH, Mok TS, Loong HH. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol* 2018;29:i3-9. DOI: 10.1093/annonc/mdx702
9. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, 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* 2011;12(8):735-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70184-X
10. Wu YL, Zhou C, Liam CK, Wu G, Liu X, Zhong Z, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015;26(9):1883-9. DOI: 10.1093/annonc/mdv270
11. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361(10):947-57. DOI: 10.1056/NEJMoa0810699
12. 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* 2010;11(2):121-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70364-X
13. 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* 2010;362(25):2380-8. DOI: 10.1056/NEJMoa0909530
14. Miller VA, Hirsh V, Cadranell J, Chen YM, Park K, Kim SW, et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1): a phase 2b/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(5):528-38. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70087-6
15. Ellis PM, Liu G, Millward M, Perrone F, Shepherd FA, Sun S, et al. NCIC CTG BR26: A phase III randomized, double blind, placebo-controlled trial of dacomitinib versus placebo in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) who received prior chemotherapy and an EGFR TKI. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl.15):8036-8036. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.8036
16. Wu YL, Zhou C, Hu CP, 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* 2014;15(2):213-22. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70604-1
17. Paz-Ares L, Tan EH, 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* 2017;28(2):270-7. DOI: 10.1093/annonc/mdw611
18. Reita D, Pabst L, Pencreach E, Guérin E, Dano L, Rimelen V, et al. Molecular Mechanism of EGFR-TKI Resistance in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Application to Biological Diagnostic and Monitoring. *Cancers* 2021;13(19):4926. DOI: 10.3390/cancers13194926
19. Lazzari C, Gregorc V, Karachaliou N, Rosell R, Santarpia M. Mechanisms of resistance to osimertinib. *J Thorac Dis* 2020;12(5):2851-8. DOI: 10.21037/jtd.2019.08.30
20. Papadimitrakopoulou VA, Mok TS, Han JY, Ahn MJ, Delmonte A, Ramalingam SS, et al. Osimertinib versus platinum-pemetrexed for patients with EGFR T790M advanced NSCLC and progression on a prior EGFR-tyrosine kinase inhibitor: AURA3 overall survival analysis. *Ann Oncol* 2020;31(11):1536-44. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.08.2100
21. Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Ahn MJ, Bazhenova L, Crinò L, et al. CNS response to osimertinib in patients with T790M-positive advanced NSCLC: pooled data from two phase II trials. *Ann Oncol* 2018;29(3):687-93. DOI: 10.1093/annonc/mdx820
22. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients with T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data from a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol* 2018;36(26):2702-9. DOI: 10.1200/JCO.2018.77.9363
23. 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* 2018;36(33):3290-7. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.3118
24. Hou J, Li H, Ma S, He Z, Yang S, Hao L, et al. EGFR exon 20 insertion mutations in advanced non-small-cell lung cancer: current status and perspectives. *Biomark Res* 2022;10(1):21. DOI: 10.1186/s40364-022-00372-6
25. Park K, Haura EB, Leigh NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results from the CHRYSALIS Phase I Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2021;39(30):3391-402. DOI: 10.1200/JCO.2100662
26. Zhou C, Ramalingam SS, Kim TM, Kim SW, Yang JCH, Riely GJ, et al. Treatment Outcomes and Safety of Mobocertinib in Platinum-Pretreated Patients with EGFR Exon 20 Insertion-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 1/2 Open-label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(12):e214761. DOI: 10.1001/jamaoncol.20214761
27. Wu SG, Shih JY. Management of acquired resistance to EGFR TKI-targeted therapy in advanced non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2018;17(1):38. DOI: 10.1186/s12943-018-0777-1
28. Santarpia M, Altavilla G, Borsellino N, Girlando A, Mancuso G, Pergolizzi S, et al. High-dose Radiotherapy for Oligo-progressive NSCLC Receiving EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: Real World Data In Vivo 2020;34(4):2009-14. DOI: 10.21873/invivo.11999
29. Kim HS, Lim KY, Lee SH, Kim HY, Lee Y, Han JY. Dynamics of disease progression during treatment with Osimertinib in patients with EGFR T790M-positive non-small cell lung cancer. *Cancer Med* [citado el 7 de junio de 2023];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cam4.5926>
30. Wei B, Zhao C, Li J, Zhao J, Ren P, Yang K, et al. Combined plasma and tissue genotyping of EGFR T790M benefits NSCLC patients: a real-world clinical example. *Mol Oncol* 2019;13(5):1226-34. DOI: 10.1002/1878-0261.12481
31. Park CK, Cho HJ, Choi YD, Oh IJ, Kim YC. A Phase II Trial of Osimertinib in the Second-Line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer with the EGFR T790M Mutation, Detected from Circulating Tumor DNA: LiquidLung-O-Cohort 2. *Cancer Res Treat Off J Korean Cancer Assoc* 2019;51(2):777-87. DOI: 10.4143/crt.2018.387
32. Takahama T, Azuma K, Shimokawa M, Takeda M, Ishii H, Kato T, et al. Plasma screening for the T790M mutation of EGFR and phase 2 study of osimertinib efficacy in plasma T790M-positive non-small cell lung cancer. *West Japan Oncology Group 8815L/LPS study*. *Cancer* 2020;126(9):1940-1948. DOI: 10.1002/cncr.32749
33. Maso AD, Lorenzi M, Roca E, Pilotto S, Macerelli M, Polo V, et al. Clinical Features and Progression Pattern of Acquired T790M-positive Compared with T790M-negative EGFR Mutant Non-small-cell Lung Cancer: Catching Tumor and Clinical Heterogeneity Over Time Through Liquid Biopsy. *Clin Lung Cancer* 2020;21(1):1-14.e3. DOI: 10.1016/j.clcc.2019.07.009
34. Bordi P, Re MD, Minari R, Rofi E, Buti S, Restante G, et al. From the beginning to resistance: Study of plasma monitoring and resistance mechanisms in a cohort of patients treated with osimertinib for

- advanced T790M-positive NSCLC. *Lung Cancer* 2019;131:78-85. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.03.017
35. Sakai K, Takahama T, Shimokawa M, Azuma K, Takeda M, Kato T, et al. Predicting osimertinib-treatment outcomes through EGFR mutant-fraction monitoring in the circulating tumor DNA of EGFR T790M-positive patients with non-small cell lung cancer (WJOG8815L). *Mol Oncol* 2021;15(1):126-37. DOI: 10.1002/1878-0261.12841
 36. Garrido P, Paz-Ares L, Majem M, Morán T, Trigo JM, Bosch-Barrera J, et al. LungBEAM: A prospective multicenter study to monitor stage IV NSCLC patients with EGFR mutations using BEAMing technology. *Cancer Med* 2021;10(17):5878-88. DOI: 10.1002/cam4.4135
 37. Osoegawa A, Yamaguchi M, Nakamura T, Morinaga R, Tanaka K, Kashiwabara K, et al. High Incidence of C797S Mutation in Patients With Long Treatment History of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Including Osimertinib. *JTO Clin Res Rep* 2021 [citado el 14 de junio de 2023];2(7). Disponible en: [https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643\(21\)00050-3/fulltext](https://www.jtocrr.org/article/S2666-3643(21)00050-3/fulltext). DOI: 10.1016/j.jtocrr.2021.10.0191
 38. Niederst MJ, Hu H, Mulvey HE, Lockerman EL, García AR, Piotrowska Z, et al. The Allelic Context of the C797S Mutation Acquired upon Treatment with Third-Generation EGFR Inhibitors Impacts Sensitivity to Subsequent Treatment Strategies. *Clin Cancer Res* 2015;21(17):3924-33. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0560
 39. Ariyasu R, Uchibori K, Sasaki T, Tsukahara M, Kiyotani K, Yoshida R, et al. Monitoring epidermal growth factor receptor C797S mutation in Japanese non-small cell lung cancer patients with serial cell-free DNA evaluation using digital droplet PCR. *Cancer Sci* 2021;112(6):2371-80. DOI: 10.1111/cas.14879
 40. Lim ZF, Ma PC. Emerging insights of tumor heterogeneity and drug resistance mechanisms in lung cancer targeted therapy. *J Hematol Oncol* 2019;12(1):134. DOI: 10.1186/s13045-019-0818-2
 41. Raphael A, Dudnik E, Hershkovitz D, Jain S, Olsen S, Soussan-Gutman L, et al. FGFR Fusions as an Acquired Resistance Mechanism Following Treatment with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors (EGFR TKIs) and a Suggested Novel Target in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (aNSCLC). *J Clin Med* 2022;11(9):2475. DOI: 10.3390/jcm11092475
 42. Nguyen KT, Sakthivel G, Milano MT, Qiu H, Singh DP. Oligoprogression in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis* 2022;14(12):4998-5011. DOI: 10.21037/jtd-22-536
 43. Lim JU. Management of Oligometastasis and Oligoprogression in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive NSCLC in the Era of Third-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Lung Cancer* 2021;22(5):e786-92. DOI: 10.1016/j.clc.2021.03.004
 44. Li X, Yang Z, Zhu X, Zhang C, Chen Y, Wang W, Zhang B, Shen T, et al. Analysis of Progression Patterns and Failure Sites of Patients with Metastatic Lung Adenocarcinoma with EGFR Mutations Receiving First-line Treatment of Tyrosine Kinase Inhibitors. *Clin Lung Cancer* 2020;21(6):534-44. DOI: 10.1016/j.clc.2020.04.004
 45. Merino Lara T, Helou J, Poon I, Sahgal A, Chung HT, Chu W, et al. Multisite stereotactic body radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: Delaying the need to start or change systemic therapy? *Lung Cancer* 2018;124:219-26. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.08.005
 46. Basler L, Kroeze SGC, Guckenberger M. SBRT for oligoprogressive oncogene addicted NSCLC. *Lung Cancer* 2017;106:50-7. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.02.007
 47. Jiang T, Chu Q, Wang H, Zhou F, Gao G, Chen X, et al. EGFR-TKIs plus local therapy demonstrated survival benefit than EGFR-TKIs alone in EGFR-mutant NSCLC patients with oligometastatic or oligoprogressive liver metastases. *Int J Cancer* 2019;144(10):2605-12. DOI: 10.1002/ijc.31962
 48. Hu C, Wu S, Deng R, Wu Y, Pan Y, Shu L, et al. Radiotherapy with continued EGFR-TKIs for oligoprogressive disease in EGFR-mutated non-small cell lung cancer: A real-world study. *Cancer Med* 2022;12(1):266-73. DOI: 10.1002/cam4.4894
 49. Schmid S, Klingbiel D, Aeppli S, Britschgi C, Gautschi O, Pless M, et al. Patterns of progression on osimertinib in EGFR T790M positive NSCLC: A Swiss cohort study. *Lung Cancer* 2019;130:149-55. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.02.020
 50. Weiss J, Kavanagh B, Deal A, Villaruz L, Stevenson J, Camidge R, et al. Phase II study of stereotactic radiosurgery for the treatment of patients with oligoprogression on erlotinib. *Cancer Treat Res Commun* 2019;19:100126. DOI: 10.1016/j.ctarc.2019.10.0126
 51. Wang XS, Bai YF, Verma V, Yu RL, Tian W, Ao R, et al. Randomized Trial of First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor with or Without Radiotherapy for Synchronous Oligometastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer* 2023;115(6):742-8. DOI: 10.1093/jnci/djac015
 52. Rossi S, Finocchiaro G, Noia VD, Bonomi M, Cerchiaro E, Rose FD, et al. Survival outcome of tyrosine kinase inhibitors beyond progression in association to radiotherapy in oligoprogressive EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Future Oncol* 2019;15(33):3775-82. DOI: 10.2217/fon-2019-0349
 53. Leonetti A, Sharma S, Minari R, Perego P, Giovannetti E, Tiseo M. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2019;121(9):725-37. DOI: 10.1038/s41416-019-0573-8
 54. Shu CA, Goto K, Ohe Y, Besse B, Lee SH, Wang Y, et al. Amivantamab and lazertinib in patients with EGFR-mutant non-small cell lung (NSCLC) after progression on osimertinib and platinum-based chemotherapy: Updated results from CHRYSALIS-2. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):9006-9006. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9006
 55. Yu HA, Ambrose H, Baik C, Cho BC, Cocco E, Goldberg SB, et al. 1239P ORCHARD osimertinib + savolitinib interim analysis: A biomarker-directed phase II platform study in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) whose disease has progressed on first-line (1L) osimertinib. *Ann Oncol* 2021;32:S978-9. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1844
 56. AstraZeneca. Tagrisso plus savolitinib demonstrated 49 % objective response rate in lung cancer patients with high levels of MET overexpression and/or amplification in SAVANNAH Phase II trial 2022 [citado el 19 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2022/tagrisso-plus-savolitinib-demonstrated-49-objective-response-rate-in-lung-cancer-patients-in-savannah-phase-ii-trial.html>
 57. Smit EF, Dooms C, Raskin J, Nadal E, Tho LM, Le X, et al. INSIGHT 2: a phase II study of tepotinib plus osimertinib in MET-amplified NSCLC and first-line osimertinib resistance. *Future Oncol Lond Engl* 2022;18(9):1039-54. DOI: 10.2217/fon-2021-1406
 58. Wang J, García Campelo R, Girard N, Leigh N, Reckamp K, Takahashi T, et al. 398TIP MARIPOSA-2: Randomized phase III study of amivantamab + lazertinib + chemotherapy frente a chemotherapy alone in EGFR-mutant NSCLC after osimertinib failure. *Ann Oncol* 2022;33:S1597. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.500
 59. Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, Reck M, Thomas CA, Cappuzzo F, et al. IMpower150 Final Exploratory Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in Key NSCLC Patient Subgroups with EGFR Mutations or Metastases in the Liver or Brain. *J Thorac Oncol* 2022;17(2):309-23. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.09.014
 60. ASCO Daily News. Pembro Plus Chemo Fails to Show Efficacy Benefit in TKI-Resistant, EGFR-Mutated, Metastatic Nonsquamous NSCLC [citado el 19 de junio de 2023]. Disponible en: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/pembro-plus-chemo-fails-show-efficacy-benefit-tki-resistant-egfr-mutated-metastatic>