

# Carcinoma no microcítico de pulmón EGFR mutado en estadios tempranos

Sergio Martínez Recio, Margarita Majem Tarruella

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

## Resumen

El carcinoma no microcítico de pulmón (CPCNP) en estadios tempranos (I-IIIa) presenta mutación del gen del receptor factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el 13-17 % de los pacientes en países occidentales, siendo mayor en población asiática. Sus características clínicas, radiológicas y moleculares difieren discretamente tanto del CPCNP en estadio temprano sin mutación EGFR como del CPCNP en estadio avanzado con mutación EGFR.

Recientemente, el tratamiento adyuvante con osimertinib, un inhibidor de la tirosina-quinasa de EGFR de tercera generación, ha demostrado mejorar los resultados en estos pacientes, suponiendo un cambio en la práctica clínica. En esta revisión se presentan los aspectos epidemiológicos y las características clínicas, radiológicas y moleculares de esta población, y también se revisan las particularidades del empleo de quimioterapia e inmunoterapia complementarias y se incluye la evidencia disponible sobre el tratamiento con inhibidores de EGFR en tratamiento adyuvante o neoadyuvante en este escenario.

### Palabras clave:

Estadio temprano.  
Mutación de EGFR.  
Osimertinib.

## Abstract

Non-small-cell lung cancer (NSCLC) in early stages (I-IIIa) presents an epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation in 13-17 % of patients in western countries, being more common in Asian populations. Clinical, radiological and molecular characteristics of these patients differ slightly from both those in early-stage NSCLC without EGFR mutation and those in advanced NSCLC with EGFR mutation.

Recently, adjuvant treatment with osimertinib, a third-generation inhibitor, has resulted in an improvement in patients with EGFR mutation, representing a change in clinical practice. This review presents the epidemiological aspect as well as clinical, radiological and molecular characteristics of this population. We also review the particularities of adjuvant chemotherapy and immunotherapy as well as the available evidence regarding treatment with EGFR inhibitors in the adjuvant and in the neoadjuvant settings.

### Keywords:

Early stage. EGFR  
mutation. Osimertinib.

---

*Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.*

Martínez Recio S, Majem Tarruella M. Carcinoma no microcítico de pulmón EGFR mutado en estadios tempranos. Rev Cáncer 2023;37(3):155-163

DOI: 10.20960/revcancer.00035

### Correspondencia:

Margarita Majem Tarruella. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
C/ Sant Quintí, 89. 08041 Barcelona  
e-mail: mmajem@santpau.cat

## INTRODUCCIÓN: BIOLOGÍA MOLECULAR, EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

La mutación del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés) es una de las principales mutaciones activadoras en carcinoma de pulmón no microcítico (CPCNP), constituyendo un subtipo específico con implicaciones clínicas y terapéuticas concretas. Las alteraciones más frecuentes son la delección del exón 19 y la mutación L858R (90 % de los casos), siendo las llamadas mutaciones sensibilizantes clásicas (1). Otras mutaciones son las llamadas mutaciones poco comunes (destacando G719X, S768I y L861Q entre los exones 18 y 21 y la inserción del exón 20) (1,2). Todas ellas conllevan una activación constitutiva del dominio tirosina-quinasa del receptor, pero difieren en la sensibilidad a los tratamientos (además de en su frecuencia). Para la detección de estas mutaciones, se requiere la secuenciación genética de los exones 18 al 21 del gen de EGFR, que es superior a la PCR basada en mutaciones concretas (3), ya sea en muestras de biopsia tumoral, citología o biopsia líquida (4,5).

El CPCNP se diagnostica en estadios tempranos (estadios I a IIIA de la 8.<sup>a</sup> edición del TNM) en aproximadamente el 30 % de los casos (6). La frecuencia de mutación en EGFR en este estadio presenta variaciones geográficas, siendo aproximadamente del 13 %-17 % en países occidentales (7,8) mientras que en países asiáticos alcanza el 53 %-58 % (9-11). Independientemente de la zona geográfica, la incidencia de mutaciones en EGFR en estadios precoces supera ligeramente la observada en estadios avanzados, especialmente en estadios IA (7,8,10,11).

En cuanto a las características clínicas, la mutación de EGFR es más frecuente en mujeres y en pacientes nunca fumadores, al igual que en estadios avanzados (7-11). Radiológicamente, se asocia a menor tamaño de consolidación y a la presencia de opacidades en vidrio deslustrado (10), con menores valores de captación por PET (11). En cuanto a la histología, es más frecuente en adenocarcinomas de patrón acinar o papilar con bajo grado de diferenciación, siendo menos frecuente en tumores con rasgos sarcomatoides, pleomórficos o adenoescamosos (10,11).

Respecto a los aspectos moleculares, la presencia de mutaciones sensibilizantes clásicas (delección del exón 19, mutación L858R) supone aproximadamente el 90 % siendo ligeramente más frecuente la mutación L858R respecto a lo observado en estadios avanzados (8,10,11). La mutación concomitante de TP53, que es indicativa de mal pronóstico, es menos frecuente, apareciendo en aproximadamente el 27 % frente al 65 % en estadios avanzados (8). En cuanto a mutaciones poco comunes, la presencia de inserciones en exón 20 parece ser menos frecuente que en la enfermedad avanzada (8).

El pronóstico tras la resección quirúrgica del CPCNP con mutación en EGFR es similar al CPCNP sin mutación en EGFR en series de pacientes no tratados con terapia dirigida en adyuvancia. Las tasas y medianas de tiempo de supervivencia libre de recurrencia (SLR) son comparables (7,10,11), si bien se sugiere una mayor frecuencia de recidivas 5 años tras la cirugía en pacientes con mutación de EGFR (11). La proporción de recidivas locales *versus* sistémicas es similar en CPCNP con o sin mutación de EGFR, aunque la frecuencia de afectación cerebral a la recidiva es discretamente mayor en presencia de la mutación EGFR (9-16 % *versus* 6-12 %) (10,11). La supervivencia global (SG) parece ser mejor en pacientes con CPCNP con mutación en EGFR, lo que se ha atribuido a la disponibilidad de terapia dirigida en estadios avanzados, que ha mejorado los resultados en caso de recidiva a distancia (7,10,11).

## MANEJO TERAPÉUTICO. TRATAMIENTO ADYUVANTE CON QUIMIOTERAPIA E INMUNOTERAPIA

Independientemente de la presencia de mutación en EGFR, el tratamiento del CPCNP incluye la resección completa del tumor mediante resección anatómica (principalmente lobectomía) con disección sistemática de los ganglios mediastínicos (12,13).

Los ensayos que avalan la resección sublobar en tumores pequeños y periféricos no han especificado los resultados en función de la presencia de mutaciones drivers (14,15), si bien los resultados podrían ser extrapolables dado que la frecuencia de recurrencia local o locoregional es similar tanto en presencia como en ausencia de mutación de EGFR (10,11).

Tras la resección la quimioterapia (QT) adyuvante basada en cisplatino (4 ciclos) está indicada en pacientes con CPCNP resecado con estadio IB mayores de 4 cm, estadios II y III (7.<sup>a</sup> edición del TNM), habiendo demostrado mejorar la supervivencia global en un 4-5 %, número necesario a tratar (NNT) de 20-25 (16-19), de modo que al administrar QT adyuvante en 20-25 pacientes solo se evita la recidiva en 1 de ellos. El papel de la QT neoadyuvante (previa a la cirugía) presenta resultados similares en cuanto a supervivencia global (20,21).

Recientemente se ha demostrado el beneficio de la inmunoterapia en conjunto con la quimioterapia para CPCNP en estadios precoces, tanto en tratamiento adyuvante como neoadyuvante. En enfermedad metastásica con mutación de EGFR la inmunoterapia no ha demostrado ningún beneficio (22-24). Por ello, la presencia de mutación en EGFR suele ser un criterio de exclusión o al menos de estratificación en los principales ensayos de tratamiento con inmu-

noterapia en estadios precoces. La inmunoterapia adyuvante con atezolizumab demostró beneficio en población general en el estudio IMpower010 pero en el análisis por subgrupos la población con mutación de EGFR no parecía beneficiarse, por lo que este tratamiento se ha aprobado en pacientes con alta expresión de PD-L1 y sin mutación de EGFR (ni reordenamiento de ALK), mientras que en el ensayo PEARL de tratamiento adyuvante con pembrolizumab el limitado número de pacientes con mutación EGFR limita la extracción de conclusiones (25,26). En los estudios de quimioinmunoterapia neoadyuvante o perioperatoria la presencia de mutación en EGFR o reordenamiento de ALK era criterio de exclusión en los ensayos de nivolumab (NADIM y Checkmate-816) y durvalumab (AEGEAN) (27-29), mientras que en el ensayo de pembrolizumab (Keynote-671) no era obligatoria su determinación de modo que existe poca evidencia de datos como para sacar conclusiones (30).

Por todo ello, las guías de práctica clínica no recomiendan el empleo de inmunoterapia en pacientes con CPCNP EGFR mutado en estadios tempranos (19,31,32), lo que implica la necesidad de determinar el gen EGFR antes de decidir el inicio de un tratamiento sistémico que contenga inmunoterapia.

## TERAPIA DIRIGIDA COMO TRATAMIENTO ADYUVANTE

El beneficio terapéutico en la enfermedad metastásica de los inhibidores de la tirosina-quinasa (ITK) frente a EGFR ha motivado su estudio en estadios tempranos (33-36).

### Inhibidores de EGFR de primera generación

Los principales ensayos clínicos de tratamiento adyuvante con inhibidores de primera generación se resumen en la tabla I. Son estudios que incluyeron exclusivamente pacientes con mutaciones sensibilizantes clásicas de EGFR (deleción del exón 19 o mutación L858R del exón 21) y sus criterios de inclusión se basaban en la 7.<sup>a</sup> edición del TNM.

El papel de erlotinib adyuvante se evaluó en el ensayo RADIANT que comparaba el tratamiento con erlotinib durante 2 años frente a placebo tras resección completa y quimioterapia adyuvante (37). Pese al beneficio en SLR, este no se tradujo en SG. Así mismo, el tratamiento con gefitinib adyuvante se evaluó en los ensayos ADJUVANT e IMPACT, comparado con quimioterapia (38,39). Se observó beneficio en SLR, pero no en SG. La ausencia de beneficio en términos de SG se atribuye al empleo de inhibidores de EGFR tras la progresión de la enfermedad (53-83 % de los pacientes recibían un inhibidor de EGFR tras la progresión).

La ausencia de beneficio en supervivencia global con inhibidores de primera generación se confirmó en dos metaanálisis (43,44) que incluyeron datos de los estudios previamente mencionados así como estudios en fase precoz de brazo único.

Posteriormente se publicaron dos ensayos evaluando el papel de icotinib, otro inhibidor de EGFR de primera generación. El estudio EVIDENCE incluyó pacientes resecaados con CPCNP EGFR mutado en estadio II-IIIa, en comparación con quimioterapia (41), mientras que el estudio CORIN incluyó pacientes operados en estadio IB en comparación con placebo (42). En ambos estudios se observó un beneficio en SLR pero no en OS (41,42), si bien los datos de SG en ambos estudios aún no son maduros.

El estudio EVAN, en pacientes exclusivamente en estadio IIIa resecaado, demostró un beneficio en SG (además de en SLR) del tratamiento con erlotinib durante 2 años frente a placebo en población china (40). Además de incluir una población de mayor riesgo por estadio, la tasa de tratamiento con inhibidores de EGFR a la progresión fueron menores que en los estudios previos (32 %), lo que podría causar un mayor impacto del tratamiento adyuvante.

### Inhibidores de tercera generación

El ensayo clínico ADAURA evaluó el impacto del tratamiento adyuvante con osimertinib, un inhibidor de tercera generación (45-49). Previamente osimertinib había demostrado superioridad respecto a los inhibidores de primera generación en la primera línea de la enfermedad metastásica en términos de eficacia, incluyendo a nivel de SNC (36,50).

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en fase III que incluyó 682 pacientes con estado general ECOG de 0 a 1, con CPCNP con mutación sensibilizante de EGFR (deleción exón 19 o mutación L858R del exón 21) en estadios IB a IIIa (TNM 7.<sup>a</sup> edición) tras resección completa con o sin quimioterapia complementaria, que comparaba el tratamiento con osimertinib frente a placebo durante 3 años. El 64 % eran pacientes asiáticos, el 64 % eran mujeres y el 70 % nunca fumadores; la distribución por estadios fue del 32 %, 34 % y 34 % para estadio IB, II y IIIa respectivamente. Previo al tratamiento de ensayo, recibieron quimioterapia el 60 % de los pacientes, a criterio del investigador. Todos los pacientes debían tener un estudio cerebral basal previo a la inclusión en el estudio.

La tabla II muestra los principales resultados del ensayo clínico ADAURA. Los resultados iniciales se presentaron en 2020 en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO) con publicación sincrónica en el *New England Journal of Medicine* (45).

**Tabla 1.** Ensayos clínicos aleatorizados evaluando el tratamiento adyuvante con inhibidores de EGFR de primera generación en CPCNP con mutación en EGFR en estadio temprano

| Ensayo clínico                           | País/Año                     | Fase | N.º pacientes | Estadio  | Tratamiento                           | SLR  | SG   | Crossover    |
|--|------------------------------|------|---------------|----------|---------------------------------------|--|--|--------------|
| RADIANT* (37)<br>(NCT00373425)           | Internacional<br>(2007-2010) | III  | 161           | IB-III A | Tras QT: erlotinib 2 a<br>vs. placebo | 46,4 vs. 28,5 m<br>(HR 0,61, IC 95 %<br>0,38-0,98) | NA vs. NA<br>(HR 1,09, IC 95 %<br>0,52-2,16)       | No publicado |
| ADJUVANT-CTONG1104<br>(38) (NCT01405079) | China<br>(2011-2014)         | III  | 222           | II-III A | Gefitinib 2 a vs. QT                  | 30,8 vs. 19,8 m<br>(HR 0,56, IC 95 %<br>0,40-0,79) | 75,5 vs. 62,8 m<br>(HR 0,92, IC 95 %<br>0,62-1,36) | 52 %         |
| IMPACT (39)<br>(UMIN000006252)           | China-Japón<br>(2011-2015)   | III  | 234           | II-III A | Gefitinib 2 a vs. QT                  | 35,9 vs. 25,1 m<br>(HR 0,92, IC 95 %<br>0,67-1,28) | NA vs. NA<br>(HR 1,03, IC 95 %<br>0,65-1,65)       | 52 %         |
| EVAN (40)<br>(NCT01683175)               | China<br>(2012-2015)         | II   | 102           | III A    | Erlotinib 2 a vs. QT                  | 42,4 vs. 21,0 m<br>(HR 0,27, IC 95 %<br>0,14-0,53) | 84,2 vs. 61,1 m<br>(HR 0,32, IC 95 %<br>0,15-0,67) | 37 %         |
| EVIDENCE (41)<br>(NCT02448797)           | China<br>(2015-2019)         | III  | 322           | II-III A | Icotinib 2 a vs. QT                   | 47,0 vs. 22,1 m<br>(HR 0,36, IC 95 %<br>0,24-0,55) | NA vs. NA<br>(HR 0,91, IC 95 %<br>0,42-1,94)       | No publicado |
| CORIN (42)<br>(NCT02264210)              | China<br>(2015-2020)         | III  | 128           | IB       | Icotinib 1 a vs. placebo              | NA vs. NA<br>(HR 0,23, IC 95 %<br>0,07-0,81)       | NA vs. NA<br>(HR no publicado)                     | 83 %         |

\*Solo pacientes EGFR mutados. Abreviaturas: a: años; HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; m: meses; NA: no alcanzada; QT: quimioterapia; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recurrencia.

**Tabla II.** Principales resultados de eficacia del estudio ADAURA (45,46,49)

|   | Osimertinib           | Placebo                 | HR                      |
|---|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>SLR estadios II-III A</i>                |                       |                         |                         |
| - Mediana de SLR                            | 65,8 (IC95 % 54,4-NC) | 21,9 (IC95 % 16,6-27,5) |                         |
| - SLR a 24 meses                            | 90 % (IC95 % 84-93)   | 44 % (IC95 % 37-51)     | 0,23 (IC95 % 0,18-0,30) |
| - SLR a 36 meses                            | 84 % (IC95 % NR)      | 34 % (IC95 % NR)        |                         |
| - SLR a 48 meses                            | 70 % (IC95 % 62-76)   | 29 % (IC95 % 23-35)     |                         |
| <i>SLR estadios IB-III A</i>                |                       |                         |                         |
| - Mediana de SLR                            | 65,8 (IC95 % 61,7-NC) | 28,1 (IC95 % 22,1-35)   |                         |
| - SLR a 24 meses                            | 89 % (IC95 % 85-92)   | 52 % (IC95 % 46-58)     | 0,27 (IC95 % 0,21-0,34) |
| - SLR a 36 meses                            | 85 % (IC95 % NR)      | 44 % (IC95 % NR)        |                         |
| - SLR a 48 meses                            | 73 % (IC95 % 67-78)   | 38 % (IC95 % 32-43)     |                         |
| <i>SLR intracraneal</i><br>(SLR SNC a 48 m) |                       |                         |                         |
| - Estadios II-III A                         | 90 % (IC95 % 85-94)   | 75 % (IC95 % 67-81)     | 0,24 (IC95 % 0,14-0,42) |
| - Estadios IB-III A                         | 92 % (IC95 % 88-95)   | 81 % (IC95 % 75-85)     | 0,36 (IC95 % 0,23-0,57) |
| <i>SG estadios IB-III A</i>                 |                       |                         |                         |
| - Mediana SG                                | NR                    | NR                      |                         |
| - SG a 36 meses                             | 95                    | 89                      | 0,49 (IC95 % 0,34-0,70) |
| - SG a 48 meses                             | 93                    | 84                      |                         |
| - SG a 60 meses                             | 88 (IC95 % 83-91)     | 78 (IC95 % 73-82)       |                         |

HR: Hazard ratio; IC: intervalo de confianza; NA: no alcanzado; NC: no calculable; N: no reportado; SG: supervivencia global; SLR: supervivencia libre de recidiva.

El tratamiento con osimertinib fue favorable para SLR tanto en estadios II-III A (objetivo primario) como en toda la población (estadios IB-III A; objetivo secundario). En el análisis por subgrupos, el beneficio se mantuvo independientemente de edad, sexo, raza, historia de tabaquismo, estadio, tipo de mutación de EGFR y administración o no de quimioterapia adyuvante.

En cuanto al patrón de recidivas, se observaron menos recidivas en los pacientes que recibieron osimertinib tanto a nivel local como a distancia, siendo menos frecuentes también las recidivas en las localizaciones más habituales (pulmonar, sistema nervioso central  $\frac{3}{4}$ SNC $\frac{1}{4}$ , ganglios linfáticos y ósea). Concretamente, a nivel de SNC se observó una reducción absoluta de riesgo de recidiva del 11 % a 4 años (92 vs. 81 %, HR 0,36) (46).

Recientemente se han presentado los resultados finales de SG, de nuevo una comunicación en el congreso anual de ASCO de este año con publicación sincrónica en el *New England Journal of Medicine* (49). El tratamiento con osimertinib también demostró un beneficio en SG, con una reducción absoluta del riesgo de muerte del 10 % a 5 años (88 % vs. 78 %, HR 0,44). El beneficio en SG se observó de forma consistente en todos los subgrupos preespecificados, destacando el estadio (siendo algo menor

en estadio IB y algo mayor en estadio III A) y el empleo o no de QT adyuvante.

El tratamiento con osimertinib aumentó significativamente el tiempo hasta la administración del siguiente tratamiento sistémico (49). En los pacientes tratados con placebo que iniciaron un tratamiento posterior, un 88 % de los pacientes recibieron inhibidores de EGFR. El inhibidor más frecuentemente empleado fue osimertinib (43 %) si bien en algún momento de la enfermedad también se emplearon otros inhibidores de 3.ª generación en desarrollo (aumolertinib 2 %, furmonertinib 1 %), inhibidores de 2.ª generación como afatinib (16 %) o dacomitinib (1 %), o inhibidores de 1.ª generación como gefinitinib (30 %), erlotinib (13 %) o icotinib (8 %).

La toxicidad atribuible al tratamiento con osimertinib fue del 91 % en cualquier grado y del 23 % en grado 3 o mayor (45,46). El perfil concreto de efectos adversos fue similar a lo observado con osimertinib en la enfermedad avanzada, destacando diarrea (47 %), paroniquia (27 %) y xerosis cutánea (25 %). La enfermedad intersticial pulmonar afectó a un 3 % de pacientes y los eventos cardíacos a un 6 %. La tasa de reducción de dosis, interrupciones y discontinuaciones fue del 12 %, 27 % y 13 %, respectivamente.

te (46). El tratamiento con osimertinib no deterioró la calidad de vida de los pacientes según la escala de calidad de vida SF-36 (47).

Con estos datos, osimertinib ha recibido aprobación regulatoria de las agencias del medicamento americana y europea (FDA y EMA respectivamente) y se recomienda su empleo como tratamiento adyuvante en las principales guías de práctica clínica en pacientes con CPCNP en estadios IB a IIIA tras una resección completa seguida o no de quimioterapia (19,31,32). Esta supone la primera aprobación y recomendación de tratamiento con una terapia dirigida en estadios precoces en cáncer de pulmón, lo que hace necesario la determinación de EGFR en los tumores resecaados en estadios temprano, como también lo hace la recomendación ya mencionada de no emplear inmunoterapia adyuvante o neoadyuvante en estadios precoces con mutación de EGFR.

Ante la reciente publicación de estos datos, el tratamiento adyuvante con osimertinib plantea algunas dudas.

En primer lugar, cuál es la duración de tratamiento óptima. Las curvas de SLR parecen reflejar un aumento de recidivas en los pacientes que reciben osimertinib tras los 3 años de tratamiento (45,46). Además, la presencia de mutación en EGFR se asocia a un patrón de recidivas más tardío (11). Se ha planteado que prolongar la duración del tratamiento adyuvante con osimertinib podría mejorar los resultados de eficacia del tratamiento, y actualmente está en curso el estudio TARGET (NCT05526755) que evalúa el tratamiento adyuvante con osimertinib durante 5 años. Un mayor seguimiento a largo plazo del ensayo ADAURA también puede aportar más información.

En segundo lugar, se plantea la duda sobre la necesidad de administrar quimioterapia adyuvante. En el estudio ADAURA, los análisis de subgrupos indican que el beneficio de tratamiento adyuvante con osimertinib se mantiene independientemente de la administración de QT adyuvante (45,46,48). La administración de QT, a criterio de investigador, fue más frecuente en menores de 70 años y en estadio II-III A (48). Si bien esto avala el uso de osimertinib en pacientes que no sean aptos para el tratamiento con QT complementaria o en los que no esté indicada, no podemos concluir que se pueda prescindir de la QT en otros supuestos y su administración seguirá siendo en función del estadio de la enfermedad y las comorbilidades del paciente. Estudios en enfermedad metastásica apuntan a un beneficio de la combinación de QT con osimertinib (51).

En tercer lugar, respecto a la búsqueda de biomarcadores pronósticos. Dado que en el estudio ADAURA el 30 % de los pacientes tratados con osimertinib han presentado recidiva a los 4 años de la cirugía (46), la estratificación de riesgo permitiría identificar pacientes en los que intensificar tratamiento. En este sentido, la positividad de ctDNA

tras la cirugía, la presencia de comutaciones en los genes TP53 o RB1 y la positividad de PDL1 se han identificado como factores de mal pronóstico (52-55).

Por último, existen varios escenarios que no están contemplados en el ensayo ADAURA, como serían tumores menores de 4 cm, con márgenes afectos o tumores tratados con radioterapia. Algunos ensayos están evaluando la eficacia del tratamiento con osimertinib tras la resección de CPCNP EGFR mutado en estadios IA2-IA3, en el que la frecuencia de mutación de EGFR es mayor (ADAURA2, NCT05120349), o tras el tratamiento con radioterapia estereotáctica en CPCNP EGFR mutado estadio I-II (PACIFIC-4, NCT03833154), o tras el tratamiento de quimiorradioterapia radical en CPCNP EGFR mutado localmente avanzado irresecaable (LAURA, NCT03521154). Los pacientes que presenten márgenes de resección positivos, que precisen radioterapia adyuvante o que presenten estadio IIIB-IIIC resecaado probablemente también se beneficien de tratamiento adyuvante con osimertinib, aunque no estaban representados en la población de ensayo (45).

Existen otros ensayos en curso con inhibidores de EGFR de tercera generación, comparando fulmonertinib con placebo (NCT04853342, FORWARD), almonertinib con placebo (NCT04687241) o almonertinib con quimioterapia frente a almonertinib y frente a quimioterapia (NCT04762459, APEX).

## TERAPIA DIRIGIDA COMO TERAPIA NEOADYUVANTE

La evidencia del empleo de inhibidores de EGFR en el escenario neoadyuvante es menor y no se recomienda en la práctica clínica habitual, restringiendo su uso al contexto de investigación.

El ensayo EMERGING (CTONG 1103) incluyó pacientes con afectación N2 confirmada que recibieron erlotinib durante 6 semanas previo a la cirugía y posteriormente durante 1 año, o bien dos ciclos de quimioterapia (cisplatino-gemcitabina) neoadyuvante y posteriormente dos ciclos tras la cirugía (56). Si bien la tasa de respuesta radiológica objetiva y la SLR fue favorable al tratamiento de erlotinib, no se observaron respuestas patológicas completas y la tasa de respuesta patológica mayor (menor de un 10 % de tumor residual) fue del 10 % en el brazo de erlotinib. No se apreciaron diferencias en supervivencia global (57).

En cuanto a osimertinib, se han publicado dos ensayos clínicos de brazo único. El ensayo NEOS (ChiCTR 1800016948) exploró el tratamiento durante 6 semanas previo a la cirugía en 88 pacientes, con tasas prometedoras de respuesta radiológica pero únicamente un 4 %

de respuestas patológicas mayores y un 11 % de respuestas patológicas completas (58). El ensayo UCSF exploró el tratamiento con osimertinib durante 4- 8 semanas en 27 pacientes, con una tasa de respuestas patológicas mayores de 15 % (59).

En este contexto, el ensayo NeoADAURA (NCT04351555), estudio fase 3 aleatorizado, está explorando la combinación de osimertinib con quimioterapia durante 9 semanas previo a la cirugía. Existen otros ensayos fase 2 en curso con inhibidores de primera generación (Icotinib en monoterapia -NCT03749213- o con quimioterapia -NCT05104788, Neolpower), de segunda generación (Afatiniib -NCT04201756) o de tercera generación (Almonertinib, NCT04455594-ANSWER).

## CONCLUSIONES

El CPCNP con mutación de EGFR en estadios tempranos presenta una incidencia variable en función de la localización geográfica, si bien presenta características moleculares y clínicas bien definidas. Se requiere la determinación de la mutación de EGFR en estos pacientes dadas las implicaciones terapéuticas que conlleva la presencia de la misma, ya que se asocia a una falta de beneficio de tratamiento complementario con inmunoterapia y se plantea el uso de terapia dirigida con inhibidores de la tirosina-quinasa de EGFR. Concretamente, el tratamiento adyuvante con osimertinib durante 3 años tras la cirugía ha demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en estos pacientes con o sin quimioterapia complementaria, manteniendo la calidad de vida en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7(3):169-81.
- Beau-Faller M, Prim N, Ruppert AM, Nanni-Metellus 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 Off J Eur Soc Med Oncol* 2014;25(1):126-31.
- Penzel R, Sers C, Chen Y, Lehmann-Mühlhoff U, Merkelbach-Bruse S, Jung A, et al. EGFR mutation detection in NSCLC—assessment of diagnostic application and recommendations of the German Panel for Mutation Testing in NSCLC. *Virchows Arch* 2011;458(1):95-8.
- Man Ng JK, Chow C, Kin Chan RC, Pang Chan K, Xi Li JJ, Ching Li MS, et al. EGFR testing in paraffin-embedded cell block cytology material is reliable with increased detection for effusion fluid. *Lung Cancer Amst Neth* 2022;174:97-103.
- Thress KS, Brant R, Carr TH, Dearden S, Jenkins S, Brown H, et al. EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer Amst Neth* 2015;90(3):509-15.
- Surveillance Research Program, National Cancer Institute. SEER\*-Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet] [Internet]. [citado 29 de mayo de 2023]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>
- Mordant P, Brosseau S, Milleron B, Santelmo N, Fraboulet-Moreau S, Besse B, et al. Outcome of Patients With Resected Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer and EGFR Mutations: Results From the IFCT Biomarkers France Study. *Clin Lung Cancer* 2023;24(1):1-10.
- Hondelink LM, Ernst SM, Atmodimedjo P, Cohen D, Wolf JL, Dingemans AMC, et al. Prevalence, clinical and molecular characteristics of early stage EGFR-mutated lung cancer in a real-life West-European cohort: Implications for adjuvant therapy. *Eur J Cancer* 2023;181:53-61.
- Pi C, Xu CR, Zhang M feng, Peng X xiao, Wei X wu, Gao X, et al. EGFR mutations in early-stage and advanced-stage lung adenocarcinoma: Analysis based on large-scale data from China. *Thorac Cancer* 2018;9(7):814-9. DOI: 10.1111/1759-7714.12651
- Suda K, Mitsudomi T, Shintani Y, Okami J, Ito H, Ohtsuka T, et al. Clinical Impacts of EGFR Mutation Status: Analysis of 5780 Surgically Resected Lung Cancer Cases. *Ann Thorac Surg* 2021;111(1):269-76.
- Saw SPL, Zhou S, Chen J, Lai G, Ang MK, Chua K, et al. Association of Clinicopathologic and Molecular Tumor Features With Recurrence in Resected Early-Stage Epidermal Growth Factor Receptor-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Netw Open* 2021;4(11):e2131892. DOI: 10.1111/1759-7714.12651
- Rosen JE, Keshava HB, Yao X, Kim AW, Detterbeck FC, Boffa DJ. The Natural History of Operable Non-Small Cell Lung Cancer in the National Cancer Database. *Ann Thorac Surg* 2016;101(5):1850-5.
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 NO non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995;60(3):615-23.
- Saji H, Okada M, Tsuboi M, Nakajima R, Suzuki K, Aokage K, et al. Segmentectomy versus lobectomy in small-sized peripheral non-small-cell lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled, non-inferiority trial. *The Lancet* 2022;399(10335):1607-17.
- Altorki N, Wang X, Kozono D, Watt C, Landrenau R, Wigle D, et al. Lobar or Sublobar Resection for Peripheral Stage IA Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(6):489-98.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9.
- Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2017;28:iv1-21. DOI: 10.1093/annonc/mdx222
- Kris MG, Gaspar LE, Chaft JE, Kennedy EB, Azzoli CG, Ellis PM, et al. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2960-74.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC guidelines, version 3.2023 [Internet]. [citado 22 de mayo de 2023]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
- Lim E, Harris G, Patel A, Adachi I, Edmonds L, Song F. Preoperative versus Postoperative Chemotherapy in Patients with Resectable Non-small Cell Lung Cancer: Systematic Review and Indirect Comparison Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Thorac Oncol* 2009;4(11):1380-8.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *The Lancet* 2014;383(9928):1561-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5
- Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, et al. Checkpoint Inhibitors in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer-A Meta-Analysis. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2017;12(2):403-7.

23. Garassino MC, Gelibter AJ, Grossi F, Chiari R, Soto Parra H, Cascinu S, et al. Italian Nivolumab Expanded Access Program in Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Results in Never-Smokers and EGFR-Mutant Patients. *J Thorac Oncol* 2018;13(8):1146-55.
24. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019;30(8):1321-8.
25. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csösz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl* 2021;398(10308):1344-57.
26. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(10):1274-86.
27. Provencio M, Nadal E, Insa A, García-Campelo MR, Casal-Rubio J, Dómine M, et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1413-22.
28. Forde PM, Chaft JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 Blockade in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(21):1976-86.
29. Heymach JV, Mitsudomi T, Harpole D, Aperghis M, Jones S, Mann H, et al. Design and Rationale for a Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Neoadjuvant Durvalumab + Chemotherapy Followed by Adjuvant Durvalumab for the Treatment of Patients With Resectable Stages II and III non-small-cell Lung Cancer: The AEGEAN Trial. *Clin Lung Cancer* 2022;23(3):e247-51 DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5
30. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2023;10;389(6):491-503. DOI: 10.1056/NEJMoa2302983
31. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021;32(12):1637-42.
32. Pisters K, Kris MG, Gaspar LE, Ismaila N. Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I-IIIa Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *J Clin Oncol*. abril de 2022;40(10):1127-9.
33. 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.
34. 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.
35. Park K, Tan EH, 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* 2016;17(5):577-89.
36. 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.
37. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33(34):4007-14.
38. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Wei YC, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(7):713-22.
39. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, Sugio K, Tsuboi M, Okamoto I, et al. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients With Resected Stage II-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). *J Clin Oncol* 2022;40(3):231-41.
40. Yue D, Xu SD, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, et al. Updated overall survival (OS) and exploratory analysis from the randomized, phase II EVAN study of erlotinib (E) versus vinorelbine plus cisplatin (NP) as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIa EGFR+ NSCLC. *J Clin Oncol* 2021;39(15\_suppl):8520-8520. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.8520
41. He J, Su C, Liang W, Xu S, Wu L, Fu X, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIa EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(9):1021-9.
42. Ou W, Li N, Wang BX, Zhu TF, Shen ZL, Wang T, et al. Adjuvant icotinib versus observation in patients with completely resected EGFR-mutated stage IB NSCLC (GASTO1003, CORIN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *EclinicalMedicine* 2023;57:101839.
43. Cheng H, Li XJ, Wang XJ, Chen ZW, Wang RQ, Zhong HC, et al. A meta-analysis of adjuvant EGFR-TKIs for patients with resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019;137:7-13.
44. Tang W, Li X, Xie X, Sun X, Liu J, Zhang J, et al. EGFR inhibitors as adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. *Lung Cancer Amst Neth* 2019;136:6-14.
45. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711-23.
46. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIa Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2023;41(10):1830-40.
47. Majem M, Goldman JW, John T, Grohe C, Laktionov K, Kim SW, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer Who Received Adjuvant Osimertinib in the Phase III ADAURA Trial. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*;28(11):2286-96.
48. Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Kim SW, et al. Postoperative Chemotherapy Use and Outcomes From ADAURA: Osimertinib as Adjuvant Therapy for Resected EGFR-Mutated NSCLC. *J Thorac Oncol* 2022;17(3):423-33.
49. Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohé C, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR -Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023;NEJMoa2304594. DOI: 10.1056/NEJMoa2304594
50. 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.
51. Saito R, Sugawara S, Ko R, Azuma K, Morita R, Maemondo M, et al. Phase 2 study of osimertinib in combination with platinum and pemetrexed in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non-squamous non-small cell lung cancer: The OPAL Study. *Eur J Cancer*. 1 de mayo de 2023;185:83-93.
52. Ahn MJ, Jung HA, Ku BM, Kim YJ, Park S, Sun JM, et al. 933MO Longitudinal monitoring of circulating tumor DNA from plasma in patients with curative resected stage IA-IIIa EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2022;33:S974. DOI: 10.1016/jannonc.2022.07.1059
53. 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* 2018;6(9):681-90.
54. Liu SY, Bao H, Wang Q, Mao WM, Chen Y, Tong X, et al. Genomic signatures define three subtypes of EGFR-mutant stage II-III non-small-cell lung cancer with distinct adjuvant therapy outcomes. *Nat Commun* 2021;12(1):6450.

55. Saw SPL, Ng WP, Zhou S, Lai GGY, Tan AC, Ang MK, et al. PD-L1 score as a prognostic biomarker in asian early-stage epidermal growth factor receptor-mutated lung cancer. *Eur J Cancer* 2023;178:139-49.
56. Zhong WZ, Chen KN, Chen C, Gu CD, Wang J, Yang XN, et al. Erlotinib Versus Gemcitabine Plus Cisplatin as Neoadjuvant Treatment of Stage IIIA-N2 EGFR-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer (EMERGING-CTONG 1103): A Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2019;37(25):2235-45.
57. Wu YL, Zhong W, Chen KN, Chen C, Yang F, Yang XN, et al. CTONG1103: Final overall survival analysis of the randomized phase 2 trial of erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIA-N2 EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(15\_suppl):8502-8502. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.8502
58. Lv C, Fang W, Wu N, Jiao W, Xu S, Ma H, et al. Osimertinib as neoadjuvant therapy in patients with EGFR-mutant resectable stage II-IIIb lung adenocarcinoma (NEOS): A multicenter, single-arm, open-label phase 2b trial. *Lung Cancer* 2023;178:151-6.
59. Blakely C, Urisman A, Kerr D, Wu W, Bacaltos B, Rotow J, et al. P26.02 A Phase II Trial of Neoadjuvant Osimertinib for Surgically Resectable EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: Updated Results. *J Thorac Oncol* 2021;16(10):S1039-40. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.383