

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Medicina

Análisis retrospectivo de variables clínicas y biológicas predictivas de supervivencia en cáncer de pulmón con mutación EGFR

CURSO 2018-2019



Autora: Marina Soler Calvo

Tutores: Francisco López-Lara Martín

Rafael López Castro

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	Página 1
2. RESUMEN.....	Página 2
3. INTRODUCCIÓN.....	Página 3
4. OBJETIVOS.....	Página 5
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	Página 5
6. RESULTADOS.....	Página 7
7. DISCUSIÓN.....	Página 16
8. CONCLUSIONES.....	Página 18
9. BIBLIOGRAFÍA.....	Página 19
10. ANEXOS.....	Página 21
11. PÓSTER.....	Página 36

ABREVIATURAS

- | | |
|---|---|
| - EGFR: Factor de crecimiento epidérmico | - PR: Progresión tumoral |
| - CPNM: Cáncer de pulmón no microcítico | - NA: No aplicable |
| - ITK: Inhibidor de la tirosin quinasa | - ND: No disponible |
| - IPA: Índice paquete año | - NE: No evaluable |
| - MTS: Metástasis | - ADC: Adenocarcinoma |
| - RC: Respuesta completa | - SG: Supervivencia global |
| - RP: Respuesta parcial | - SLP: Supervivencia libre de enfermedad |
| - EE: Estabilidad tumoral | - TR: Tasa de respuesta |
| | - HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid |

RESUMEN

Introducción: Dentro de los diferentes tipos de cánceres de pulmón, el CPNM es el más frecuente. Gracias a los avances en biología molecular, han sido detectadas diferentes mutaciones en este tipo tumoral, siendo la mutación del EGFR la más frecuente. Actualmente existen tratamientos dirigidos contra este, los ITK, que han demostrado un aumento en TR y SLP en la práctica clínica.

Material y métodos: Estudio retrospectivo en pacientes CPNM con mutación EGFR, que hayan recibido tratamiento con ITK en alguna línea de tratamiento en el HCUV en el periodo comprendido entre abril de 2010 y abril de 2019.

Resultados: en nuestra muestra el 62,3% mujeres, 56,5% no fumadores, con histología de Adenocarcinoma en un 91,3%, diagnosticándose en estadio avanzado la gran mayoría. Respecto a la mutación EGFR encontrada, la delección del cromosoma 19 ha sido la más detectada (63,8%), seguida de la mutación del exón 21 (L858R). La mayoría recibieron ITK en primera línea (82,6%), siendo el Gefitinib el más empleado (52,17%). Respecto a TR, la RP es la más frecuente. La media de SLP obtenida es de 29,935 meses y de SG 70,205 meses. Las toxicidades presentadas han sido la mayoría en grado leve, siendo las más detectadas la diarrea y el rash cutáneo, apareciendo en un 31,9% y un 55,1% respectivamente.

Conclusiones: Como ya conocíamos y hemos confirmado en nuestra serie, el CPNM con mutación EGFR es más frecuente en mujeres, no fumadoras, con histología de Adenocarcinoma. La RP es la TR más frecuentemente detectada, no objetivándose diferencias significativas entre los diferentes ITK empleados. En nuestra muestra, se han constatado cifras de supervivencia global (SG) mayores de las descritas en la literatura científica, debido tanto al mayor conocimiento de los fármacos como al mejor manejo de sus toxicidades, siendo el rash cutáneo y la diarrea las más frecuentes. Hemos observado que tanto en SG y SLP no encontramos diferencias significativas entre los distintos ITK, sí observando diferencias entre ITK de primera y segunda generación, presentando mayores tasas de SLP en el segundo grupo, así como un aumento de SG en pacientes tratados con ITK en segunda línea de tratamiento. Se ha observado la aparición de toxicidades leves, siendo el rash cutáneo y la diarrea las más frecuentes, encontrando una mayor tasa de aparición de diarrea con la toma de Afatinib y una menor tasa de aparición de rash cutáneo con la toma de Gefitinib respecto al resto de ITK.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por neoplasias a nivel global. Dentro de los diferentes tipos existentes, el cáncer de pulmón no micrócítico (CPNM) supone la mayoría de tumores, suponiendo aproximadamente el 85% del total.^{(1) (2)}

La mayoría de los cánceres de pulmón no microcítico son diagnosticados con enfermedad avanzada, es decir en estadio IV. Al diagnóstico, las metástasis más frecuentes afectan al sistema nervioso central (SNC), hueso e hígado⁽³⁾

El tratamiento de primera línea estándar de este tipo de cáncer consistía en la administración de quimioterapia citotóxica, principalmente basada en Platinos. En los últimos años, gracias a los avances diagnósticos en biología molecular, se han descrito diferentes mutaciones y translocaciones que definen diferentes subtipos tumorales. Gracias al descubrimiento de estas mutaciones, se han podido desarrollar agentes específicos para cada tipo de tumor, pretendiendo obtener tratamientos dirigidos hacia las células tumorales.^{(1) (3) (4)}

Dentro de las mutaciones oncogénicas estudiadas en los cánceres de pulmón de no célula pequeña, la mutación más frecuentemente detectada es la mutación en el gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), presentándose hasta en un 15% de los CPNM con histología de Adenocarcinoma. Otras alteraciones genéticas encontradas son los reordenamientos genéticos del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y el oncogen c-ROS 1 (ROS1). Por lo tanto, actualmente está indiciado el estudio de estas tres mutaciones ante la detección de un CPNM con histología diferente al escamoso. ^{(1) (5) (6) (7)}

Centrándonos en el estudio de los CPNM con mutación del EGFR, en anteriores estudios se ha observado la mayor prevalencia en mujeres, de raza oriental, sin hábito tabáquico y con una histología de Adenocarcinoma.^{(3) (5)}

Actualmente existen tratamientos específicos diseñados para este subtipo de tumor, los Inhibidores de la Tirosin Kinasa (ITK). Los ITK comercializados en España a día de hoy son: ITK de primera generación (Gefitinib y Erlotinib), ITK de segunda generación (Afatinib) e ITK de tercera generación (Osimertinib), siendo este último útil para el tratamiento de mutaciones de resistencia del EGFR, específicamente la T790M. ⁽²⁾⁽³⁾

A día de hoy, el tratamiento de primera línea indicado en pacientes que se detectan “mutaciones activadoras” del gen EGFR, es un ITK de primera o segunda generación. En la práctica clínica, no se ha objetivado cuál es ITK óptimo para el tratamiento de estos pacientes, viéndose que el ITK más utilizado en primera línea en los estudios

realizados es el Gefitinib, aunque se ha visto que tanto la respuesta como la supervivencia global son similares entre Gefitinib y Erlotinib. Debido a su posterior incorporación, hay pocos estudios que demuestren la eficacia de Afatinib y Osimertinib comparándolos con el resto de ITK convencionales. También, se ha explorado el beneficio de la adición del fármaco Bevacizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular -VEGF-, con acción anti-angiogénica) con Erlotinib, demostrando beneficio en tasas de respuesta global (TR) y supervivencia libre de enfermedad (SLP) respecto a Erlotinib en monoterapia.⁽⁵⁾

Si durante el tratamiento con ITK, se detecta progresión tumoral se realiza de nuevo un estudio en búsqueda de mutaciones del EGFR, en este caso se busca la “mutación de resistencia” T790M. Si detectamos esta mutación, está indicado el tratamiento con ITK de tercera generación (Osimertinib). La FDA ha aprobado el tratamiento en primera línea con Osimertinib en pacientes con CPNM con mutación EGFR, debido a ello, se plantea el debate acerca del posible tratamiento en primera línea con Osimertinib y si ello prevendría el desarrollo de mutaciones de resistencia. ^{(3) (8)}

En varios estudios ha sido demostrado el beneficio de los Inhibidores de la Tirocin Kinasa (ITKs) en pacientes con CPNM avanzado con mutación del EGFR, tanto en TR como en SLP respecto a la quimioterapia convencional, no ocurriendo lo mismo con la Supervivencia Global (SG), que mantiene cifras parecidas a los tratamientos convencionales.⁽³⁾

Respecto a la toxicidad observada con la toma de estos fármacos, se ha objetivado que los efectos secundarios que con mayor frecuencia se presentan son el rash cutáneo y la diarrea, la mayoría de ellos presentándose en un grado 3 o 4. Otras toxicidades que se han detectado son elevación de transaminasas, toxicidad pulmonar o toxicidad ocular. ^{(5) (9) (10) (11) (12)}

Se ha relacionado el tipo de mutación EGFR (Delección del 19, mutación del 21 (L858R) u otras), con la eficacia de la respuesta al tratamiento con los ITK, siendo más efectivos en mutaciones de activación específicas en los exones 18 al 21, las conocidas como “mutaciones activadoras comunes”.^{(3) (13) (14)}

Como tratamiento de segunda línea más utilizado en estos pacientes es la quimioterapia y un grupo pequeño de pacientes continuaban con el ITK después de la progresión de la enfermedad en caso de evolución lenta u oligometastásica.⁽³⁾

Por todo ello, hemos decidido realizar una revisión de diferentes variables tanto clínicas como biológicas en un grupo de pacientes con este tipo de tumor tratados en el Hospital

Clínico Universitario de Valladolid, para conocer los resultados obtenidos en nuestra práctica clínica habitual y así poder sacar nuestras propias conclusiones.

OBJETIVOS

A. Objetivo principal

- Evaluar la eficacia clínica de los Inhibidores de la Tirosin Kinasa (ITKs) empleados en práctica clínica habitual, considerando parámetros de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y tasa de respuesta objetiva.
- Evaluación de la eficacia clínica haciendo diferencias entre los distintos ITKs empleados, por generación de tratamiento, por línea de tratamiento, por histología tumoral, por antecedentes de tabaquismo y por ECOG al inicio de tratamiento.
(Anexo 3)

B. Objetivos secundarios

- Evaluar la relación del tipo de mutación de EGFR con la eficacia medida de los diferentes ITKs
- Comparar los resultados clínicos entre los diferentes ITKs
- Evaluar la toxicidad del tratamiento

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutación EGFR, diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que hayan recibido tratamiento con ITK en alguna línea de tratamiento.

Selección de pacientes

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos ≥ 18 años
- Diagnosticados de cáncer de pulmón con mutación EGFR.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con un ITK anti EGFR en alguna línea de tratamiento.

Metodología del estudio

- Para la recogida de datos se ha diseñado una base de datos con el programa Microsoft Excel. Llevé a cabo una completa revisión de las historias clínicas, recogiendo variables clínicas, radiológicas y patológicas de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico con mutación EGFR tratados con ITK en el Servicio de

Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en el periodo comprendido desde abril de 2010 hasta abril de 2019.

- Se recogieron datos de la respuesta tumoral según los criterios RECIST v1.1, que se basan en pruebas de imagen como tomografía axial computerizada (TC) o PET-TC o RNM. También se recogieron datos clínicos de los pacientes, así como datos del tiempo de progresión de la enfermedad y la supervivencia global.

Tamaño muestral

- El tamaño muestral obtenido son un total de 69 pacientes.

Aspectos éticos

- Este trabajo ha sido realizado siguiendo las recomendaciones de la declaración de Helsinki de 1964.
- Se obtuvo la aprobación para la realización del trabajo por parte del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Valladolid Este. **(Anexo 1)**
- Se realizó un documento de información clínica y consentimiento informado que fue entregado a los pacientes en las consultas de Oncología Médica previamente a la recogida de datos. **(Anexo 2)**

Consideraciones estadísticas

Las variables a estudio y las variables obtenidas en resultados se encuentran detalladas en **Anexo 3**.

Análisis estadístico

Los datos han sido analizados con el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 24.0 para Windows. Aquellos valores de $p < 0,05$ han sido considerados estadísticamente significativos.

Las variables cuantitativas se presentan con la media, mediana y desviación estándar. Las cualitativas según su distribución de frecuencias.

Mediante el test Chi-cuadrado de Pearson, se ha analizado la asociación de las variables cualitativas. En el caso de que el número de celdas con valores esperados menores de 5 es mayor de un 20%, se ha utilizado el test exacto de Fisher o el test Razón de verosimilitud para variables con más de dos categorías.

Se llevó a cabo un análisis de la supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta (TR), realizado mediante el análisis de

supervivencia de Kaplan Meier y la comparación con el test de Log Rank o el test Generalizado de Wilcoxon según el caso.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

La muestra total que se obtuvo es de 69 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no microcítico con mutación EGFR, que fueron tratados con Inhibidores de la Tirocin Kinasa (ITK) en alguna línea de tratamiento en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

En relación a las **características demográficas**, un 62,3% (N=43) de los pacientes son mujeres y un 37,7% (N=26) son hombres. La media de edad al diagnóstico es de 64,67 años con una mediana de 68 años. Respecto al estatus actual de los pacientes incluidos en el estudio, un 56,5% (N=39) son exitus, un 40,6% (N=28) están vivos actualmente y un 2,9% (n=2) fueron perdidos durante el seguimiento.

En cuanto al **hábito tabáquico** que presentaban los pacientes al diagnóstico de la enfermedad, un 56,5% (N=39) no fumaba ni había fumado nunca y dentro de los que sí habían fumado en algún momento, un 27,5% (N=19) eran exfumadores en el momento del diagnóstico y un 13% (N=9) eran fumadores activos, desconociendo en un 2,9% (N=2) su hábito tabáquico. Se realizó una división en dos grupos respecto al hábito tabáquico: en un grupo se incluyeron pacientes que no presentaban hábito tabáquico y pacientes con un hábito tabáquico leve (IPA<5) y en otro grupo los que presentaban un hábito tabáquico de IPA>5. Con esta división obtuvimos que un 86,6% (N=58) se encontraba en el primer grupo y que un 13,0% (N=9) en el segundo.

En cuanto a las **características histológicas** de la enfermedad al diagnóstico, un 91,3% (N=63) correspondían a una histología de Adenocarcinoma y un 8,7% (N=6) presentan carcinoma de célula grande indiferenciado. Y respecto a la **mutación del gen EGFR detectada**, un 63,8% (N=44) presentan la mutación de delección del cromosoma 19 (Del19), un 30,4% (N=21) una mutación en el exón 21 (L858R) y un 5,8% otras mutaciones. Estas mutaciones son conocidas como “mutaciones activadoras”.

Refiriéndonos al **estadio tumoral** al inicio del tratamiento con ITK, como ya se ha comentado en el apartado de material y métodos, independientemente de cuando se diagnosticó, se han unificado criterios estadificando a todos con clasificación de TNM 8ª edición. La gran mayoría de pacientes presentan un estadio tumoral avanzado al inicio

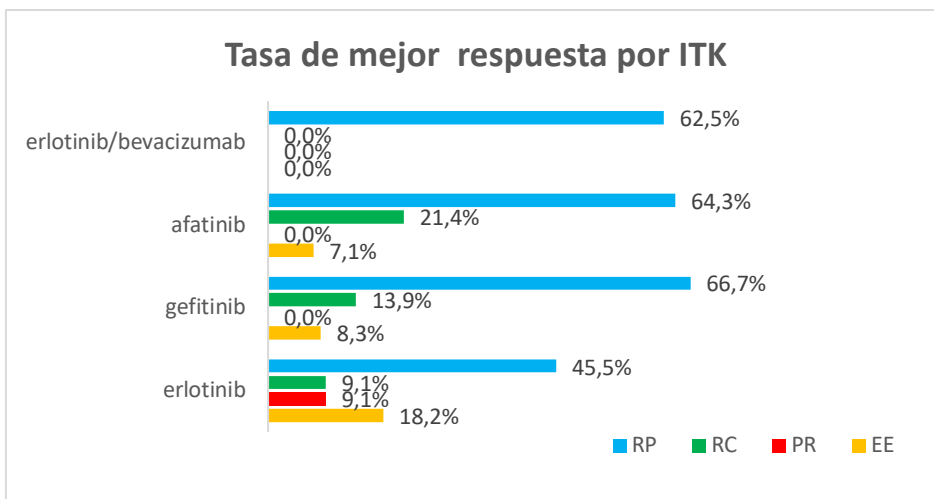
de tratamiento, suponiendo un 46,4% (N=32) el estadio IVA y otro 46,4% (N=32) el estadio IVB, únicamente suponiendo un 7,6% (N=5) el resto de estadios tumorales. Respecto a la presencia de **metástasis al inicio del tratamiento**, cabe destacar que presentaban MTS óseas en el 30,43%, MTS en SNC en 17,39% y MTS hepáticas en el 10,14% de los pacientes.

Como **primer ITK empleado**, Erlotinib en el 15,94% (N=11), Gefitinib en el 52,17% (N=36), Afatinib en el 20,28% (N=14) y Erlotinib/Bevacizumab en el 11,59% (N=8). Y refiriéndonos a la **línea de tratamiento** en la que se pauto el ITK, en primera línea en el 82,6% (N=57) y en segunda línea en el 17,4%(N=12).

Analizando la **tasa de mejor respuesta tumoral** obtenida tras el inicio del tratamiento con ITK, independientemente de la línea de tratamiento, se ha obtenido: Un 13% (N=9) obtienen respuesta completa, un 62,3% (N=43) respuesta parcial, un 8,7% (N=6) estabilidad tumoral, un 1,4% (N=1) obtuvieron una progresión tumoral y en un 14,5% de los pacientes se desconoce la mejor respuesta al tratamiento.

También analizamos **la mejor respuesta tumoral por inhibidor (ITK)** empleado, obteniendo: Pacientes tratados con Erlotinib: EE el 18,2%, RP 45,5%, RC el 9,1%, PR el 9,1%, ND/NE el 18,2%; Pacientes tratados con Gefitinib: EE el 8,3%, RP 66,7%, RC el 13,9%, PR el 0%, ND/NE el 11,1%; Pacientes tratados con Afatinib: EE el 7,1%, RP 64,3%, RC 21,4%, PR 0%, ND/NE el 7,1%; Pacientes tratados con Erlotinib/Bevacizumab: EE el 0%, RP 62,5%, RC 0%, PR el 0%, ND/NE el 37,5%. Estos datos podemos observarlos en la gráfica nº1.

Se realizó un análisis de asociación de las variables y se obtuvo un Chi-cuadrado de Pearson de **p=0,235**, por lo tanto, podemos concluir que no se observan diferencias significativas en tasas de respuesta por ITK.



Gráfica 1. Tasa de mejor respuesta obtenida por ITK empleado.

También se ha analizado la **tasa de mejor respuesta al tratamiento según la generación del ITK empleado:**

- ITK de primera generación (Gefitinib y Erlotinib): EE el 10,6%, RP el 61,7%, RC el 12,8%, PR el 2,1%, ND/NE el 21,7%.
- ITK de segunda generación (Afatinib): EE 7,1%, RP el 64,3%, RC el 21,4%, PR el 0%, ND/NE el 7,1%.
- Se obtuvo una razón de verosimilitudes de **p=0,483**, por lo que no observamos diferencias significativas en tasas de respuestas por generación de tratamiento.

Respecto a la **tasa de mejor respuesta obtenida comparando a los pacientes en los que se ha empleado Erlotinib/Bevacizumab y el resto de los pacientes**, hemos obtenido los siguientes resultados:

- Erlotinib/Bevacizumab: EE el 10,5%, RP el 52,6%, RC el 5,3%, PR el 5,3%, ND/NE el 26,3%;
- Resto de tratamientos: EE el 8,0%, RP el 66%, RC el 16%, PR 0%, ND/NE el 10%.
- Realizando una comparativa de ambos grupos, hemos obtenido un Chi. Cuadrado de Pearson de **p=0,230**, no objetivando así diferencias significativas.

Se procedió a evaluar la **presencia de progresión tumoral** en cualquier momento desde el inicio de tratamiento con ITK, obteniendo que en un 56,5% (N=39) si se constata progresión tumoral frente aún 43,5% (N=30) en los que no se evidencia progresión tumoral.

Para el grupo que sí presentaron progresión tumoral durante el tratamiento, el 42,5% (N=17) **continuaron tratamiento con ITK** tras ser diagnosticada progresión tumoral frente a un 57,5% (N=23) en los que se realizó un cambio de tratamiento. Respecto a los pacientes que sí que continuaron con ITK, la media de días de continuación con el

ITK es de 190,19 días, con un límite inferior de 97,34 y un límite superior de 283,03 (Error típico de 43,559).

Respecto a la **realización de rebiopsias**, en un 30,43% (N=21) se realizó al menos una rebiopsia y en un 69,56% (N=48) no. Especificando el tipo de rebiopsia elegida, en un 47,61% (N=10) se realizó rebiopsia del tejido, en un 23,8% (N=5) biopsia líquida y en un 28,57% (N=6) se realizaron ambas. Dentro de los 21 pacientes a los que se les realizaron rebiopsias, los datos obtenidos respecto a la **mutación EGFR detectada**: Misma mutación EGFR que la inicial en un 28,6% de los pacientes (N=6), resultado negativo para mutación EGFR en un 9,5% (N=2), y mutación de resistencia (T790M) en un 61,9% (N=13) de los pacientes.

En nuestro análisis de la supervivencia por curvas de Kaplan Mejer, encontramos que la media de **Supervivencia Global (SG)** es de 70,205 meses con un límite inferior de 61,539 y un límite superior de 78,872 meses (Error estándar de 4,422), con una mediana de SG en 82 meses (Error estándar de 9,499). **(Anexo 4)**.

Posteriormente hemos analizado la SG por secciones, de forma que:

- **SG analizado por línea de tratamiento con ITK**, se obtuvo que la media de SG con ITK en primera línea es de 64,270 meses con un límite inferior de 54,674 meses y límite superior de 73,386 meses (Error estándar de 4,896) y la media de SG con ITK en segunda línea es de 87,146 meses con un límite inferior de 72,391 meses y límite superior de 101,901 meses (Error estándar de 7,528). Se realizó un contraste de hipótesis mediante Log Rank en el que se obtuvo un valor de **p=0,005**, por lo tanto, sí que objetivamos diferencias significativas entre ambos grupos, observando una SG mayor en los pacientes tratados con ITK en segunda línea de tratamiento. **(Anexo 5)**.
- **SG dependiente de ECOG al inicio de tratamiento (Anexo 6)**. Se realizaron dos análisis, en el primero se dividió en dos grupos: ECOG 0,1 vs otros ECOG; en el segundo análisis se comparó ECOG 0 vs Resto de ECOG.
 - En el primer análisis: Pacientes con un ECOG 0-1, tienen una media de SG de 75,061 meses con un límite inferior de 65,950 meses y un límite superior de 84,173 meses (Error estándar de 4,649), el resto de pacientes con ECOG >1, presentan una media de SG de 53,115 meses con un límite inferior de 32,449 meses y un límite superior de 73,782 meses (Error estándar de 10,544).
 - Respecto al segundo análisis realizado: La media de SG de los pacientes con un ECOG 0, es de 76,893 meses con un límite inferior de 67,830 meses y un límite

- superior de 85,955 meses (Error estándar de 4,624). Los pacientes con un ECOG diferente a 0, obtuvieron una media de SG de 55,199 meses con un límite inferior de 36,990 meses y un límite superior de 73,407 meses (Error estándar de 9,290).
- Se realizó un contraste de hipótesis (Breslow) de ambos análisis, y se obtuvo una **p= 0,017**, en el primero y un **p= 0,006** en el segundo. Por lo tanto, podemos concluir qué si encontramos diferencias significativas en ambos grupos, siendo mayor la SG en pacientes con ECOG 0-1 respecto al resto de ECOG y mayor SG para ECOG 0 respecto al resto ECOG.
 - **SG por hábito tabáquico**, dividimos la muestra en dos grupos: no hábito tabáquico más hábito tabáquico leve (IPA <5) y resto de pacientes. En el primer grupo, la media de SG obtenida es de 69,313 meses con un límite inferior de 60,267 meses y un límite superior de 78,359 meses (Error estándar de 4,615). En el segundo grupo, la media de SG es de 63,981 meses con un límite inferior de 38,019 meses y un límite superior de 89,944 meses (Error estándar de 13,246). Realizamos contraste de hipótesis (Breslow), y se obtiene una **p=0,599**. Por lo que no objetivamos diferencias significativas. **(Anexo 7)**
 - **SG calculada por histología tumoral**, Adenocarcinoma u otra. La media de SG en pacientes con ADC es de 67,229 meses con un límite inferior de 57,953 meses y un límite superior de 76,505 meses (Error estándar de 4,733). La media de SG para el resto de histologías, es de 90,500 meses con un límite inferior de 72,657 y un límite superior de 108,343 meses (Error estándar de 9,104). Realizando un contraste de hipótesis (Log Rank), hemos obtenido una **p= 0,060**, no obteniendo diferencias significativas entre ambos grupos. **(Anexo 8)**.
 - **SG por ITK empleado**, Erlotinib: media de SG de 74,428 meses con un límite inferior de 60,015 meses y un límite superior de 88,842 meses (Error estándar de 7,354). Gefitinib: la media SG es de 71,839 meses, con un límite inferior de 6,275 meses y un límite superior de 83,403 meses (Error estándar de 5,9000). Afatinib: una media de SG de 42,045 meses, con un límite inferior de 34,249 meses y un límite superior de 49,842 meses (Error estándar de 3,978). Erlotinib/Bevacizumab: la media de SG es de 23,500 meses con un límite inferior de 14,491 y un límite superior de 32,509 meses (Error típico de 4,596).
 - Respecto al contraste de hipótesis realizado (Breslow) se obtuvo una **p=0,497**, no observándose diferencias significativas. **(Anexo 9)**.

- **SG por generación de ITK:**

- Comparando: ITK primera generación (Gefitinib y Erlotinib) e ITK de segunda generación (Afatinib). ITK Primera generación: media de SG de 72,723 meses con un límite inferior de 63,403 meses y un límite superior de 82,042 meses (Error estándar de 4,755). ITK Segunda generación: media de SG de 42,045 meses con un límite inferior de 34,249 meses y un límite superior de 49,842 meses (Error estándar de 3,978).
- Posteriormente dividimos la muestra en los que habían recibido tratamiento con Erlotinib/bevacizumab comparándolo con el resto de los pacientes. Los resultados obtenidos son: Erlotinib/Bevacizumab media de SG de 70,011 meses con un límite inferior de 54,319 meses y un límite superior de 85,702 meses (Error estándar de 8,006); El resto de pacientes presenta una media de SG de 69,893 meses con un límite inferior de 59,478 meses y un límite superior de 80,309 meses (Error estándar de 5,314).
- En ambos se realizó un contraste de hipótesis, en el primer análisis se obtuvo una **p=0,349** (Breslow) y en el segundo una **p=0,818** (Breslow), no obteniendo diferencias significativas en ambos grupos. **(Anexo 10)**

Refiriéndonos ahora a las curvas de **supervivencia libre de enfermedad (SLP)**, encontramos que la media es de 29,935 meses con un límite inferior de 18,129 y un límite superior de 41,741 meses (Error típico de 6,023) y la mediana de SLP se encuentra en 13 meses (Error típico de 1,6249). **(Anexo 11)**

Además, realizamos curvas de SLP por diferentes subgrupos, obteniendo los siguientes resultados:

- **Respecto al análisis de SLP analizado por línea de tratamiento con ITK**, se obtuvo que la media de SLP con ITK en primera línea es de 24,778 meses con un límite inferior de 16,512 meses y límite superior de 33,044 meses (Error típico de 4,217); y la media de SLP con ITK en segunda línea es de 23,000 meses con un límite inferior de 3,735 meses y límite superior de 42,265 meses (Error típico de 9,829). **(Anexo 12)**. Se realizó un contraste de hipótesis, con Log Rank y se obtuvo un valor de **p = 0,248**, por lo que no observamos diferencias significativas.
- **SLP dependiente de ECOG al inicio de tratamiento (Anexo 13)**. Se realizaron dos análisis, en el primero se dividió en dos grupos: ECOG 0,1 vs otros ECOG; en el

segundo análisis se comparó ECOG 0 vs Resto de ECOG. Los datos que se obtuvieron:

- En el primer análisis: Pacientes con un ECOG 0-1, tienen una media de SLP de 34,043 meses con un límite inferior de 20,375 meses y un límite superior de 47,710 meses (Error típico de 6,973). El resto de pacientes con ECOG >1, presentan una media de SLP de 9,425 meses con un límite inferior de 4,033 meses y un límite superior de 14,817 meses (Error típico de 3,425).
- Respecto al segundo análisis realizado: La media de SLP de los pacientes con un ECOG 0, es de 35,970 meses con un límite inferior de 21,351 meses y un límite superior de 50,590 meses (Error típico de 7,459). Los pacientes con un ECOG diferente a 0, obtuvieron una media de SLP de 12,761 meses con un límite inferior de 7,545 meses y un límite superior de 17,976 meses (Error típico de 2,661).
 - o Se realizaron contraste de hipótesis de ambos análisis, y se obtuvo una **p=0,020** (Log Rank) en el primer análisis y una **p = 0,138** (Breslow) en el segundo análisis realizado, por lo que si se objetivan diferencias significativas en SLP entre los pacientes con ECOG 0-1 respecto al resto de pacientes con ECOG diferente, siendo claramente mayor la SLP en los pacientes del primer grupo; no objetivándose esas diferencias entre ECOG 0 y el resto de ECOG.
- **SLP por hábito tabáquico**, para ello hemos dividido la muestra en dos grupos: no hábito tabáquico+ hábito tabáquico leve (con un IPA <5) y Resto de pacientes. En el primer grupo, la media de SLP obtenida es de 25,519 meses con un límite inferior de 17,229 meses y un límite superior de 33,810 meses (Error típico de 4,230). En el segundo grupo, la media de SLP es de 22,00 meses con un límite inferior de 0,856 meses y un límite superior de 43,144 meses (Error típico de 10,788). **(Anexo 14)**.

Realizamos contraste de hipótesis con Breslow, y se obtiene una **p= 0,259**. Por lo que podemos concluir que no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

- **SLP calculada por histología tumoral**, hemos dividido a la muestra en dos grupos: Adenocarcinoma y Otros. La media de SLP en pacientes con ADC es de 23,935 meses con un límite inferior de 16,552 meses y un límite superior de 31,318 meses (Error típico de 23,395). La media de SLP para el resto de histologías, es de 27 meses con un límite inferior de 0 y un límite superior de 63,865 meses (Error típico de 18,809). **(Anexo 15)**.

Realizando un contraste de hipótesis (Breslow), hemos obtenido una **p= 0,128**. Por lo tanto, podemos concluir que no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos.

- **SLP por ITK empleado (Anexo 16)**

- Respecto a la SLP por ITK empleado, Erlotinib: media de SG de 31,000 meses con un límite inferior de 3,012 meses y un límite superior de 58,988 meses (Error típico de 14,279). Gefitinib: la media SLP es de 18,024 meses, con un límite inferior de 10,213 meses y un límite superior de 25,836 meses (Error típico de 3,985). Afatinib: una media de SLP de 27,273 meses, con un límite inferior de 3,942 meses y un límite superior de 19,547 meses (Error típico de 3,924). Erlotinib/Bevacizumab: la media de SG es de 15,00 meses con un límite inferior de 9,814 y un límite superior de 20,186 meses (Error típico de 2,646).
- Respecto al contraste de hipótesis realizado (Breslow), se obtuvo una **p= 0,113**. Concluir que no existen diferencias significativas en SLP por ITK.

- **SLP por generación de ITK (Anexo 17):**

- Primero dividimos la muestra en dos grupos: ITK primera generación (Gefitinib y Erlotinib) e ITK de segunda generación (Afatinib). ITK Primera generación: media de SLP de 23,105 meses con un límite inferior de 11,855 meses y un límite superior de 34,354 meses (Error típico de 5,740). ITK Segunda generación: media de SLP de 27,273 meses con un límite inferior de 19,547 meses y un límite superior de 34,998 meses (Error típico de 3,942).
- Posteriormente dividimos la muestra en los que habían recibido tratamiento con Erlotinib/bevacizumab comparándolo con el resto de los pacientes. Los resultados obtenidos son: Erlotinib/Bevacizumab media de SLP de 33,401 meses con un límite inferior de 6,393 meses y un límite superior de 60,410 meses (Error típico de 13,780); El resto de pacientes presenta una media de SLP de 24,175 meses con un límite inferior de 16,231 meses y un límite superior de 32,118 meses (Error típico de 4,053).
- En ambos se realizó un contraste de hipótesis, en el primer análisis se obtuvo una **p=0,012** (Log Rank) y en el segundo una **p=0,660** (Breslow). Si bien, sí que observamos diferencias significativas en SLP en los pacientes tratados con ITK de primera generación respecto a los tratados con ITK de segunda generación, siendo mayor en este segundo grupo, no ocurre lo mismo cuando comparamos Erlotinib/Bevacizumab frente el resto de ITK.

Por último, se ha analizado la prevalencia de **toxicidad** presentada en los pacientes durante el tratamiento con ITK. Las toxicidades analizadas en este estudio fueron: la aparición de diarrea, la aparición de rash cutáneo, la elevación de las transaminasas y la presencia de toxicidad grave, que supusiese la suspensión temporal o total del tratamiento con el ITK. Los resultados que hemos obtenido son los siguientes: Diarrea: se produjo en el 31,9% (N=22), Rash cutáneo: presentaron rash cutáneo un 55,1% (N=38), Elevación de transaminasas: se produjo en el 10,1% (N=7) y presencia de Toxicidad grave en algún momento del tratamiento en un 8,7% (N=6) de los pacientes.

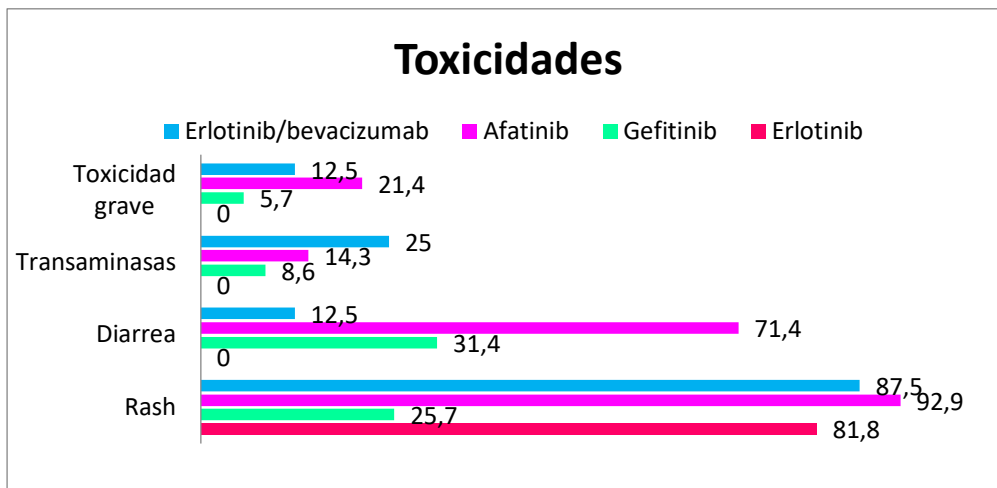
Una vez analizado la prevalencia de toxicidad, se realizó un análisis estadístico de la prevalencia según ITK empleado. Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes:

- Erlotinib: rash cutáneo en el 81,8%, diarrea en el 0%, elevación de transaminasas en el 0%, toxicidad grave en el 0%.
- Gefitinib: rash cutáneo en el 25,7%, diarrea en el 31,4%, elevación de transaminasa el 8,6% de los pacientes y presencia de toxicidad grave en el 5,7%.
- Afatinib: presencia de rash cutáneo en el 92,9%, diarrea en el 71,4%, elevación de las transaminasas en el 14,3% y presencia de toxicidad grave en el 21,4%.
- Erlotinib/Bevacizumab: presencia de rash cutáneo en el 87,5%, diarrea en el 12,5%, elevación de las transaminasas en el 25% y presencia de toxicidad grave en el 12,5%.

Se obtuvo un Chi Cuadrado de cada toxicidad por ITK:

- Rash cutáneo: **p=0,000**; Diarrea: **p = 0,000**; Elevación de transaminasas: **p =0,248** y Toxicidad grave: **p=0,197**.

Por lo que con estos datos objetivamos, que tanto en la diarrea como el rash cutáneo se observan diferencias significativas respecto a la aparición de toxicidades. Refiriéndonos al rash cutáneo, observamos que en el tratamiento con Gefitinib se presenta en mucha menor medida que en el resto de ITK, respecto a la diarrea destacar que hay una clara asociación de esta toxicidad con la toma de Afatinib.



Gráfica 17: Toxicidades por ITK

DISCUSIÓN

En este estudio hemos evaluado diferentes variables tanto clínicas como biológicas de una muestra de 69 pacientes con CPNM con mutación EGFR tratados con ITK. Respecto a las características demográficas, hemos obtenido una alta proporción de mujeres (62,3%), con una media de edad al diagnóstico de 64,67 años, de los cuales un 56,5% no ha presentado hábito tabáquico, respecto a un 27,5% de exfumadores y un 13% eran fumadores activos, concluyendo con ello que un 86,6% de los pacientes de la muestra podríamos incluirlos dentro de un grupo de no hábito tabáquico o hábito tabáquico leve (IPA<5).

Como ya conocíamos por los resultados de anteriores estudios, y se confirma con nuestra serie, este tipo de cáncer es más frecuente en mujeres y su aparición no se ve relacionada con el consumo de tabaco. (3)

Además, como era de esperar, la histología que hemos encontrado más frecuentemente es la de Adenocarcinoma (91,3%) y refiriéndonos a la mutación del gen EGFR detectada, la delección del cromosoma 19 es la más prevalente (63,8%), seguida de la mutación en el cromosoma 21 (L858R), conociéndose estas mutaciones con “mutaciones activadoras” que son las que se han relacionado con mejor respuesta tumoral con el tratamiento con ITK. (3)

Con respecto al manejo clínico, de los 69 pacientes estudiados se utilizó como primer ITK, el Erlotinib en el 15,94%, Gefitinib en el 52,17%, Afatinib en el 20,28% y Erlotinib/Bevacizumab en el 11,59%; prescribiéndose el 82,6% de los ITK en primera línea. La mayoría de ellos pautados ante tumores en un estadio tumoral avanzado, siendo de ellos un 46,4% en estadio IVA y otro 46,4% en estadio IVB. Se observa que el ITK más empleado en primera línea es el Gefitinib, como ya había sido observado,

probablemente por su anterior comercialización y, por lo tanto, mayor experiencia en la práctica clínica, aunque cabe destacar un aumento de tendencia de la asociación de Erlotinib/Bevacizumab.

Se objetivó una progresión tumoral en el 56,5% de los pacientes de la muestra, de los cuales un 42,5% continuó el tratamiento con el ITK frente a un 42,5% en los que se realizó un cambio de tratamiento. En un 30,43% se realizó rebiopsia y en ellas se detectó en un 61,9% la “mutación de resistencia T790M” positiva. Existen diversos estudios en los que se ha abordado el beneficio clínico obtenido tras la continuación del tratamiento con ITK tras ser detectada la progresión, siendo la resistencia adquirida a los ITK es la principal limitación a un beneficio a largo plazo de estos agentes dirigidos a CPNM con mutación en EGFR. Actualmente, gracias a la comercialización de ITK de tercera generación (Osimertinib), se ha objetivado el beneficio de la continuación del tratamiento con ITK de estos pacientes que adquieren la mutación de resistencia T790M. (3)

Con respecto a tasas de respuesta, independientemente de la línea de tratamiento, hemos obtenido una respuesta parcial (RP) en el 62,3% y relacionando la tasa de respuesta con el ITK empleado no han sido objetivadas diferencias significativas en las tasas de respuesta entre los ITK empleados. Así mismo, ha ocurrido lo mismo al realizar la comparación de las tasas de respuesta según generación de tratamiento, tanto la asociación de ITK de primera generación frente a ITK de segunda generación, como asociación de Erlotinib/Bevacizumab con el resto de ITK. (5)

Refiriéndonos a supervivencia libre de enfermedad (SLP) y a la supervivencia global (SG), hemos objetivado una media de SLP de 29,935 meses y una SG de 70,205 meses, observando un aumento de la supervivencia global (SG) respecto a las descritas en la literatura científica, debido a un mayor conocimiento de los fármacos y a un mejor manejo clínico de sus toxicidades. Analizando la SG y SLP por ITK empleado, no se han objetivado diferencias significativas entre ellos, por lo que podemos concluir que todos los ITK presentan similares SLP y SG, no ofreciendo ventajas unos sobre otros, como ya se objetivaba en anteriores estudios. Si bien, hemos encontrado diferencias significativas en SLP por generación de ITK, observando mayor SLP en el grupo de tratamiento con ITK de segunda generación, así como un aumento de SLP y SG en los pacientes con ECOG 0-1 frente al resto de ECOG. Además, se ha objetivado un aumento de SG en pacientes con ECOG 0, frente al resto de ECOG. Y aumento de SG en tratamiento con ITK en segunda línea respecto al tratamiento en primera línea. (6)

Por último, queríamos referirnos a las toxicidades presentadas en los pacientes tratados con los ITK, destacar que la toxicidad que más frecuentemente hemos encontrado es la

aparición de rash cutáneo, presentándose en un 55,1% de los pacientes, seguido de la diarrea que ocurre en el 31,9% de los pacientes, menos destacables serían la elevación de transaminasas en un 10,1%. Refiriéndonos a la presencia de una toxicidad grave que supusiese la retirada del tratamiento con el ITK, se presentó en un 8,8%. Si bien, la toma de un ITK presenta en gran porcentaje de pacientes algún tipo de toxicidad, podemos asumir que el tratamiento con ITK es seguro con una toxicidad asumible, presentándose la gran mayoría en forma de toxicidades leves-moderadas. Respecto a la asociación de las toxicidades con el ITK empleado, cabe destacar que hemos encontrado asociaciones significativas entre ITK y algún tipo de toxicidad. Respecto a la aparición de diarrea, observamos una clara asociación de su aparición con el tratamiento con Afatinib y respecto a la aparición de rash cutáneo, hemos visto que todos los tratamientos presentan una alta incidencia excepto el grupo de tratamiento con Gefitinib, en el que se presenta en mucha menor medida. (5)(10)

CONCLUSIONES

1. Como ya conocíamos y hemos confirmado en nuestra serie, el CPNM con mutación EGFR es más frecuente en mujeres, no fumadoras y con histología de adenocarcinoma.
2. La tasa de respuesta observada de forma más frecuente con este tratamiento es la respuesta parcial (RP), no objetivándose diferencias significativas entre los distintos ITK empleados en la práctica clínica.
3. En nuestra muestra, se han constatado cifras de supervivencia global (SG) mayores de las descritas en la literatura científica, debido tanto al mayor conocimiento de los fármacos como al mejor manejo de sus toxicidades.
4. Hemos podido objetivar que tanto en SG como SLP no encontramos diferencias significativas entre los ITK empleados, si bien, sí hemos observado diferencias en SLP entre ITK de primera y segunda generación, siendo mayor con ITK de segunda generación, así como un aumento de SG en pacientes tratados con ITK en segunda línea de tratamiento.
5. Respecto a las toxicidades presentadas, hemos observado una alta prevalencia de toxicidades leves, siendo el rash cutáneo y la diarrea las más frecuentes presentándose en un 55,1% y 31,9% respectivamente, apareciendo una mayor tasa de diarrea con la toma de Afatinib y una menor toxicidad cutánea con la toma de Gefitinib respecto al resto de ITK.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lecia V Sequist, MD, MPH JWN MD, PhD. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. abril de 2019; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer>
2. Rogerio C Lilenbaum, MD, FACP. Overview of the initial treatment of advanced non-small cell lung cancer. UpToDate [Internet]. 11 de octubre de 2018; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-treatment-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer?topicRef=4632&source=see_link
3. Clinical management and outcome of patients with advanced NSCLC carrying EGFR mutations in Spain | BMC Cancer | Full Text [Internet]. [citado 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4004-7>
4. MDMichael K Gould, MD, MS KWT. Overview of the initial evaluation, diagnosis, and staging of patients with suspected lung cancer. UpToDate [Internet]. 3 de abril de 2019; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer>
5. Systemic therapy of advanced non-small cell lung cancer: major-developments of the last 5-years. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23265700>
6. Howard J West, MD MH MD. Management of advanced non-small cell lung cancer lacking a driver mutation: Immunotherapy. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/management-of-advanced-non-small-cell-lung-cancer-lacking-a-driver-mutation-immunotherapy?topicRef=4607&source=see_link
7. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. JAMA J Am Med Assoc. 21 de mayo de 2014;311(19):1998-2006.
8. Hong MH, Kim HR, Ahn BC, Heo SJ, Kim JH, Cho BC. Real-World Analysis of the Efficacy of Rebiopsy and EGFR Mutation Test of Tissue and Plasma Samples in Drug-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer. Yonsei Med J. junio de 2019;60(6):525-34.
9. Rogerio C Lilenbaum, MD, FACP Section Editor — Lung Cancer Yale Cancer Center. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. UpToDate [Internet]. 16 de mayo de 2019; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?topicRef=16538&source=see_link
10. Ding PN, Lord SJ, GebSKI V, Links M, Bray V, Gralla RJ, et al. Risk of Treatment-Related Toxicities from EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors: A Meta-analysis of Clinical Trials of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2017;12(4):633-43.
11. Mario E Lacouture, MDYevgeniy Balagula, MD. Acneiform eruption secondary to epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors. abril de 2019; Disponible en:

https://www.uptodate.com/contents/acneiform-eruption-secondary-to-epidermal-growth-factor-receptor-egfr-inhibitors?topicRef=4630&source=see_link

12. Smitha S Krishnamurthi, MD. Enterotoxicity of chemotherapeutic agents. UpToDate [Internet]. mayo de 2019; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/enterotoxicity-of-chemotherapeutic-agents?sectionName=Small%20molecule%20EGFR%20inhibitors&topicRef=4630&anchor=H18&source=see_link#H18
13. Castellanos E, Feld E, Horn L. Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non–Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 1 de abril de 2017;12(4):612-23.
14. Oronsky B, Ma P, Reid TR, Cabrales P, Lybeck M, Oronsky A, et al. Navigating the “No Man’s Land” of TKI-Failed EGFR-Mutated Non–Small Cell Lung Cancer (NSCLC): A Review. *Neoplasia N Y N*. 8 de diciembre de 2017;20(1):92-8.

ANEXO 2. Hoja de información y Consentimiento Informado entregado a los pacientes previamente a ser incluidos en el estudio.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE VARIABLES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS
PREDICTIVAS DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE PULMÓN CON MUTACIÓN
EGFR.**

Estimado paciente,

Nos dirigimos a usted para invitarle a participar en un estudio de investigación clínica en que no va a alterar el tratamiento que su médico le prescriba bajo su criterio.

Es importante que usted lea y comprenda toda la información que se le explica en este documento antes de firmarlo y aceptar participar en el estudio. Si este documento utiliza algún término que usted no comprende, pregunte a su médico, o a cualquier persona involucrada en el estudio clínico para darle las explicaciones pertinentes.

En este documento se describen los propósitos, procedimientos, responsabilidades y posibles riesgos y beneficios derivados de su participación en el estudio clínico. A demás se le explica su derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin tener que dar ninguna justificación y sin que esto perjudique su futura atención médica.

Si usted decide participar en el estudio, se le pedirá que firme este formulario de consentimiento. Usted recibirá una copia idéntica de este documento firmado.

¿Cuál es el objetivo de este Estudio Clínico?

- Usted ha sido diagnosticado de un Carcinoma No Microcítico de Pulmón con mutación del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se han descrito varios estudios retrospectivos en los que se evidencian los beneficios del tratamiento de este tipo de carcinoma con inmunoterapia con inhibidores de la Tirocin Kinasa (ITK), como Gefitinib, Erlotinib, Afatinib; tanto en tasas de Supervivencia Libre de enfermedad como en Tasas de Respuesta Global.
- Estamos organizando un Estudio Clínico de investigación para intentar validar la eficacia de estos tratamientos y ver las diferencias entre los diferentes tratamientos. Su caso ha sido seleccionado de una base de datos confidencial del propio Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario. Este estudio, que ha sido

aprobado por el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y pretende validar el potencial valor pronóstico de diversas variables clínicas e índices pronósticos, con el objetivo de identificar factores capaces de anticipar la eficacia de estos tratamientos, así como si existe superioridad de eficacia en alguno de ellos.

¿Quién realizará esta investigación?

- Este estudio será realizado por una estudiante de 6º de Medicina de la Universidad de Valladolid, supervisado por médicos del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

¿Quién ha revisado esta investigación?

- Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del área de Salud Este de Valladolid, una organización que es responsable de proteger los derechos y la seguridad de los pacientes que participan en proyectos de investigación.

¿Cuántos pacientes serán incluidos en el estudio?

- Se incluirán a pacientes diagnosticados de Carcinoma No Microcítico de Pulmón con mutación de EGFR, en el hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se espera la inclusión de aproximadamente 60 pacientes.

¿Qué ocurrirá si participo en este estudio?

- Su participación en el estudio de investigación es voluntaria. Y la participación en este estudio no implica ningún cambio en el tipo de tratamiento que está recibiendo o que recibirá posteriormente, siempre se seguirán las indicaciones de su especialista.
- Para la realización del estudio no precisamos realizarle a usted ninguna técnica diagnóstica, ni someterle a ninguna prueba o intervención médica. Le solicitamos su permiso para incluir sus datos demográficos y los relacionados con su diagnóstico, tipo de tumor, tratamiento recibido y evolución de la enfermedad.
- Si usted decide participar en el estudio clínico se recogerá la información de su Historia clínica, así como de sus escáneres del siguiente modo:
 - De su Historia Médica: información demográfica incluyendo su edad, raza/etnia, tratamiento recibido hasta el momento, evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la actualidad, así como datos clínicos relevantes relacionados con su enfermedad.

- Las imágenes archivadas en su centro de sus escáneres serán revisado y medidos para evaluar su enfermedad.

¿Obtendré algún beneficio si participo en el estudio?

- Es improbable que cualquier información recogida le vaya a afectar a usted directamente. Sin embargo, esperamos que gracias a esta investigación se produzcan adelantos que ayudarán a los pacientes con este tipo de cáncer de pulmón.
- No hay planes de ofrecerle ninguna compensación económica.

¿Qué riesgos o efectos secundarios puedo esperar a consecuencia de mi participación en el estudio?

- Usted no está obligado a participar en este estudio y siempre que lo desee puede abandonar este estudio, sin que por ello se vaya a alterar su relación con su médico ni se produzca ningún perjuicio en su posterior tratamiento.
- No se espera ningún riesgo ni consecuencia derivada de su participación, ya que su aceptación a participar en el estudio consiste en autorizar que los datos de su enfermedad puedan ser recogidos e incluirse en una base de datos, sin que usted vaya a ser sometido a ninguna prueba ni acto médico.

¿Cómo se utilizará y divulgará la información médica que se me identifica?

- Su información médica que tratara de forma estrictamente confidencial, dentro de los límites permitidos por la legislación con arreglo a la Directiva 95/46/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 24 de octubre de 1995, relativa a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales, y a la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y se utilizará solo para los fines de investigación antes mencionados.
- Ningún dato que lleve su nombre será suministrado a otras personas que no sea el personal sanitario implicado en el proyecto. Los resultados de este estudio serán presentados en un proyecto de final de carrera en la Facultad de Medicina de Valladolid y pueden ser publicados en alguna revista científica, pero nunca

aparecerá su nombre ni ningún otro dato que pueda identificarle. Si usted decide participar en el estudio, autoriza al personal médico a examinar y recoger datos de su historia clínica, pero su identidad siempre será confidencial.

- Antes de que tome la decisión debe haber leído con detenimiento este documento, haber comprendido todo lo que se expone y haber podido realizar cuantas preguntas haya considerado necesarias para entender el estudio. Incluso después de haber aceptado participar, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento sin dar explicaciones. Si decide retirarse del estudio no recibirá ningún perjuicio y se le ofrecerá la atención médica de acuerdo a su situación clínica. La base de datos donde se recogerán las variables del estudio será un archivo Excel en el que no aparecerán datos que identifiquen a los pacientes, sino que a cada paciente se le asignará un código. Y habrá otro archivo Excel en el que pueda relacionarse a cada paciente con su código de identificación.
- Si usted decide participar en el estudio, le rogamos que firme y feche de su puño y letra el “consentimiento del paciente por escrito” que se adjunta a continuación, de acuerdo con la legislación vigente en España sobre estudios clínicos. Si después de aceptar participar en el estudio cambiará de opinión diríjase a su oncólogo responsable para comunicárselo y revocar su consentimiento, de tal manera que no se utilizaran sus datos clínicos en el estudio clínico y se procederá a la eliminación de la base de datos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE VARIABLES CLÍNICAS Y BIOLÓGICAS PREDICTIVAS DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE PULMÓN CON MUTACIÓN EGFR.

Yo, (Nombre y apellidos en letra mayúscula).

He leído la hoja de información al paciente que se me ha entregado.

He tenido oportunidad de hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: (Nombre del investigador):

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo abandonar el estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta sobre mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha del participante/Tutor Legal

Firma del participante/Tutor Legal

Fecha del investigador

Firma del investigador

REVOCACIÓN A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

Yo, (Nombre y apellidos en letra mayúscula).

REVOCO el consentimiento prestado en fecha _____ y no deseo participar en el estudio.

En Valladolid a

Firma Participante/Tutor Legal

Firma Investigador

ANEXO 2. Variables recogidas en las historias clínicas y Variables a estudio.

Variables a estudio (listado de campos a obtenidos de la historia clínica).

- **Código de identificación:** HCUV00X
- **NHC:** Número de historia clínica para identificar a cada paciente.
- **Iniciales:** Todas las iniciales del paciente.
- **Sexo:** Hombre (H) o Mujer (M)
- **Fecha de nacimiento:** Fecha de nacimiento del paciente.
- **Edad al diagnóstico:** datos absolutos en años de la edad del paciente al diagnóstico.
- **Tabaco:** No fumador (N), Exfumador (Ex), Fumador (Activo), Desconocido (ND)
- **IPA:** Leve (<5), IPA>5, Desconocido.
- **Histología:** Histología tumoral: Adenocarcinoma (ADC) o Células grandes Indiferenciado.
- **Tipo de mutación EGFR:** Del19 (delección del 19), L858 (exón del 21), Otras (8L861Q, S768I, G719X...).
- **Estadio:** Estadio TNM al inicio del tratamiento con ITK. Todos los pacientes independientemente de la fecha de diagnóstico, el estadio tumoral ha sido ajustado siguiendo criterios de la clasificación TNM 8ª edición, unificando así los criterios de estadiaje tumoral de todos los pacientes.
- **MTS óseas:** Presencia de metástasis óseas al inicio de tratamiento con ITK.
- **MTS SNC:** Presencia de metástasis en el SNC al inicio de tratamiento con ITK.
- **MTS hepáticas:** Presencia de metástasis hepáticas al inicio de tratamiento con ITK.
- **ECOG al inicio del tratamiento con ITK:** 0,1,2,3,4.
- **Fármaco utilizado:** ITK utilizado (Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Erlotinib + Bevacizumab).
- **Línea de tratamiento:** número de línea en la que se administra el ITK. 1ª línea, 2ª línea, 3ª línea.
- **Fecha inicio:** Fecha de inicio tratamiento con ITK.
- **Fecha final:** En caso de haber finalizado el tratamiento con el ITK, Fecha de fin de tratamiento de ITK. Si continua con el tratamiento con ITK (NA).
- **Mejor respuesta:** Mejor respuesta obtenida con el tratamiento con ITK, Respuesta completa (RC), Respuesta parcial (RP), Estabilidad (EE). Progresión (PD), Desconocido (ND).
- **Progresión:** Si ha sido detectada progresión tumoral durante la toma de ITK (No, Si, ND (no realizado)).

- **Fecha progresión:** Fecha en la que en la consulta se diagnostica progresión tumoral.
- **Mantiene ITK tras progresión:** si los pacientes tras ser presenciado la progresión tumoral han continuado tratándose con ITK.
- **Tiempo ITK tras progresión:** tiempo que el paciente sigue tomando ITK tras ser diagnosticada la progresión tumoral.
- **Tratamiento de 2ª línea tras progresión:** Quimioterapia, ITK (Especificando ITK utilizado), Osimertinib, Tratamiento Paliativo, No aplicable.
- **Tratamiento de 3ª línea tras progresión:** Quimioterapia, ITK (Especificando ITK utilizado), Osimertinib, Paliativo, No aplicable.
- **Rebiopsia:** si se han realizado rebiopsias desde inicio de tratamiento con ITK.
- **Tipo de rebiopsia:** Biopsia de Tejido, biopsia líquida o Ambas biopsias.
- **Numero de rebiopsias:** 1,2,3,4...
- **Lugar de rebiopsia (Tejido):** Primario o Metástasis.
- **Resultado de Rebiopsia:** Resultado de mutaciones EGFR. Misma que inicial (Inicial), Mutación de resistencia (T790M), Negativa.
- **Toxicidad del tratamiento con ITK:**
 - **Diarrea:** Sí/ No
 - **Rash Cutáneo:** Sí/ No
 - **Elevación de transaminasas:** Sí /No
 - **Toxicidad grave:** Sí/ No
- **Ultimo contacto:** fecha de último contacto con el paciente.
- **Estatus:** Vivo/Exitus/Perdido.
- **Fecha de exitus:** en caso de haber fallecido.
- **Fecha de Recogida:** fecha en la que se recogen los datos.

Variables del resultado

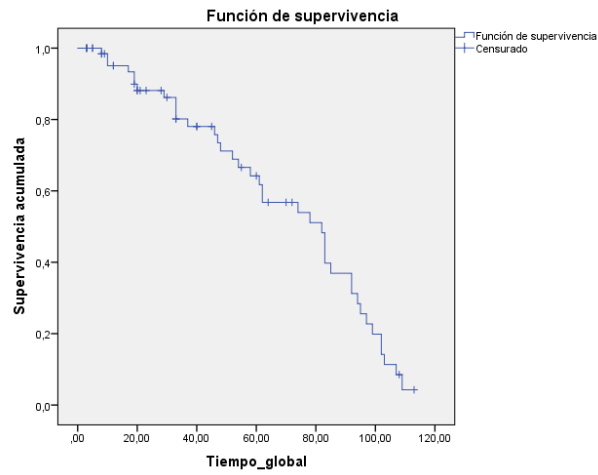
- **Descriptivas:** Género, Edad, antecedentes de tabaquismo (SI/no, SI vs NO-Leve).
- **Frecuencia** de tipo de mutación, tipo de histología tumoral y Estadio de enfermedad al inicio del tratamiento.
- **Medianas de tasa de respuesta (TR), supervivencia libre de enfermedad (SLP), supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLP)** en caso de continuar con ITK.
- **Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLP)** por línea de tratamiento (1ª línea vs 2ª línea o más).

- **Supervivencia global (SG) y Supervivencia libre de enfermedad (SLP)** por ECOG (0 vs otros y 0-1 vs otros).
- **Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLP)** por antecedente de tabaquismo (NO-Leve vs Otro).
- **Supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLP)** por histología (ADC vs otros).
- **Supervivencia libre de enfermedad (SLP), Supervivencia global (SG), tasa de respuestas (TR);** por ITK utilizado (Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Erlotinib/Bevacizumab).
- **Supervivencia libre de progresión (Supervivencia libre de enfermedad (SLP), Supervivencia global (SG), tasa de respuestas (TR);** por generación de tratamiento ITK recibido (Gefitinib + Erlotinib vs Afatinib; Erlotinib/Bevacizumab vs los demás)
- **Toxicidades:** descriptivo global y por cada tipo de ITK.
- **En los pacientes en los que se han realizado rebiopsia:** mediana de rebiopsias realizadas, porcentaje de rebiopsias sólidas vs biopsias líquidas, vs ambas, Proporción de resultado T790M+ en las rebiopsias realizadas

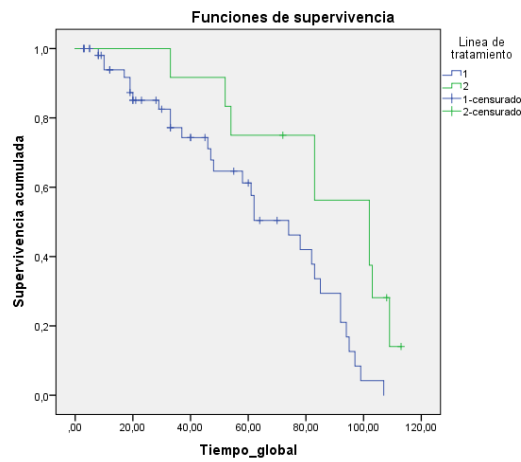
ANEXO 3. Escala funcional o de desempeño físico según ECOG

Estado funcional o de desempeño físico según ECOG	
Categoría	Característica del paciente
0	Totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria
1	Presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno
2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo
3	Necesita estar en cama más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse
4	Permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación

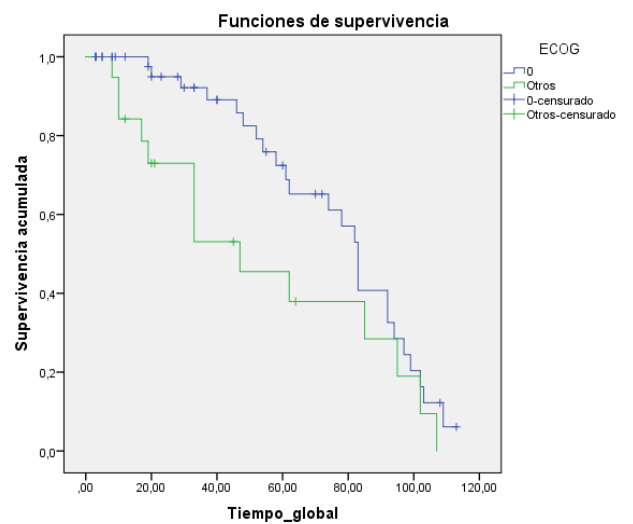
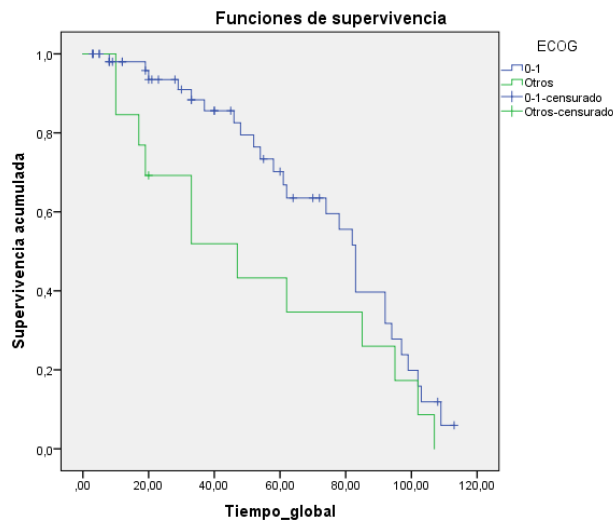
ANEXO 4. Gráfica 2. Curva de Supervivencia Global (SG).



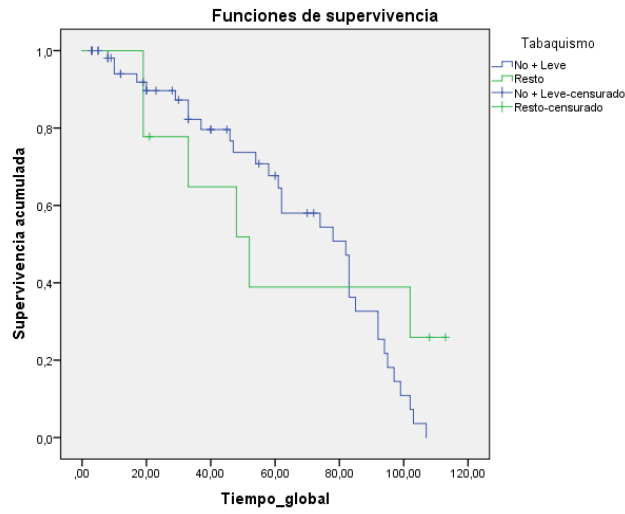
ANEXO 5. Gráfica 3. Curva de Supervivencia Global (SG) por línea de tratamiento con ITK.



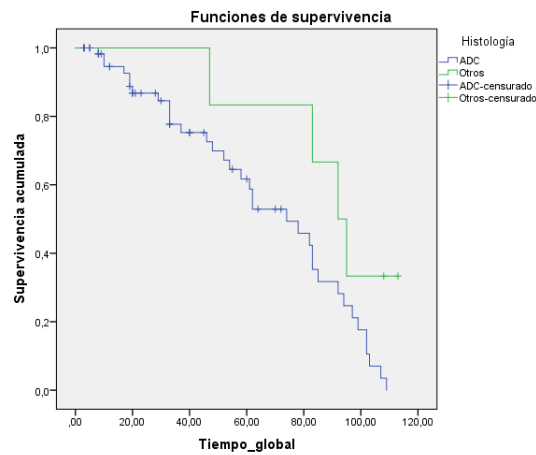
ANEXO 6. Gráficas 4 y 5. Curvas de Supervivencia Global (SG) por ECOG.



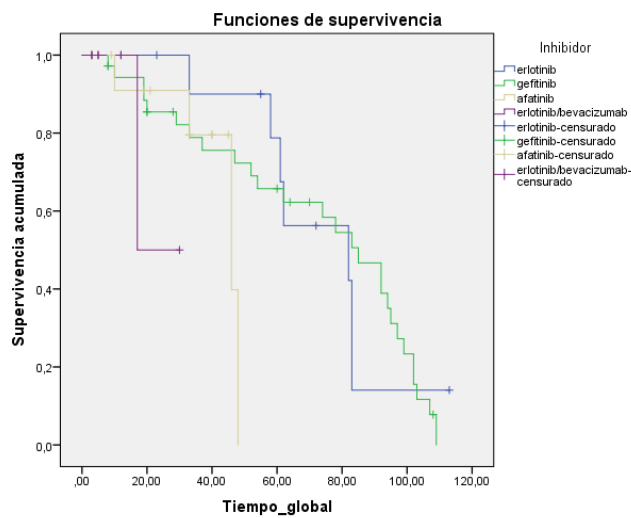
ANEXO 7. Gráfica 6. Curva de Supervivencia Global (SG) por hábito tabáquico.



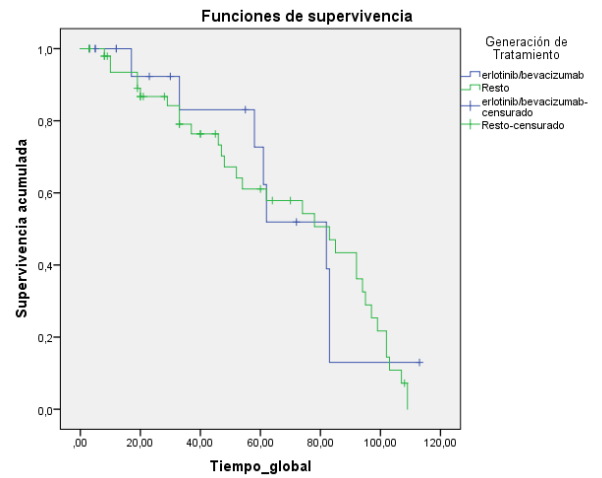
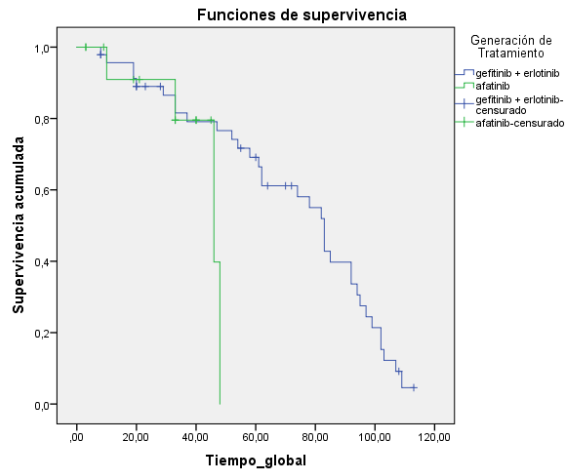
ANEXO 8. Gráfica 7. Curva de Supervivencia Global (SG) por histología tumoral.



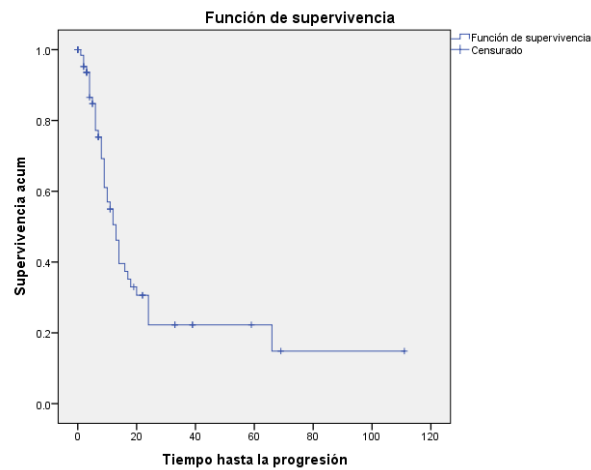
ANEXO 9. Gráfica 8. Curva de Supervivencia Global (SG) por ITK empleado.



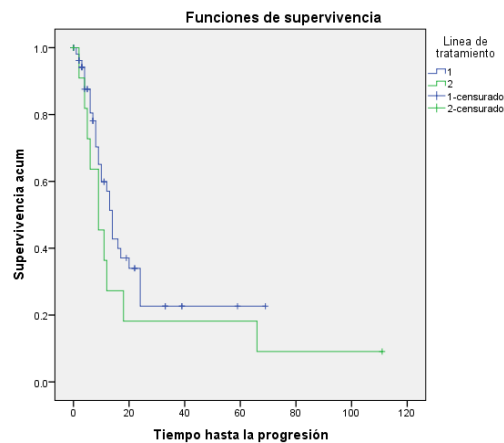
ANEXO 10. Gráficas 9 y 10. Curvas de Supervivencia Global (SG) por generación de tratamiento.



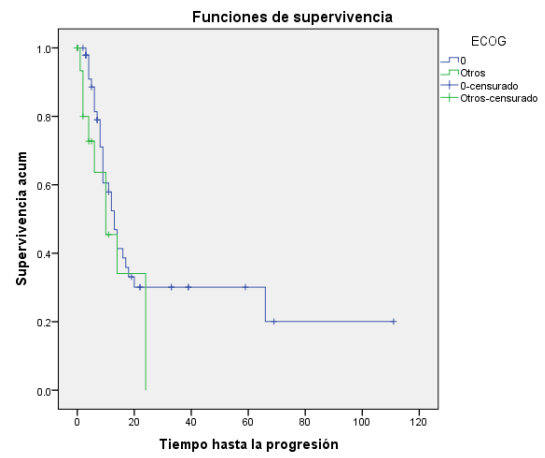
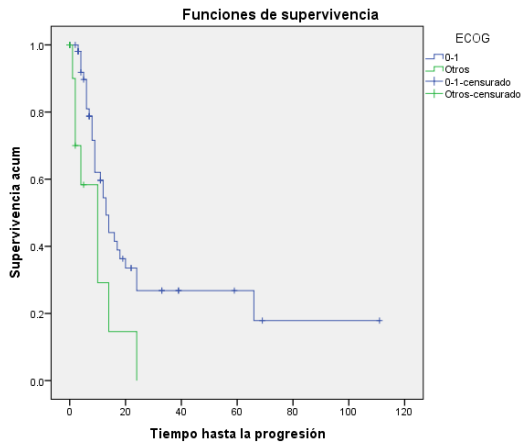
ANEXO 11. Gráfica 11. Curva de Supervivencia Libre de Progresión (SLP).



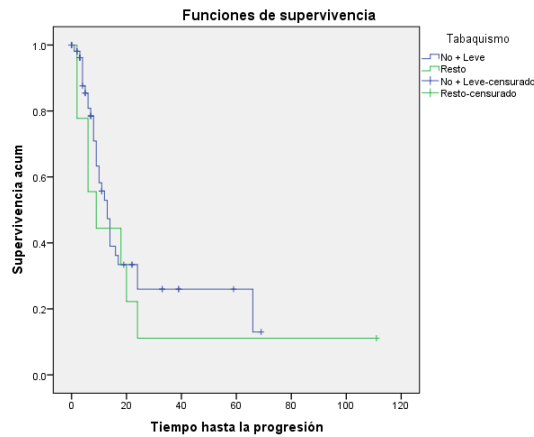
ANEXO 12. Gráfica 12. Curva de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) por línea de tratamiento con ITK.



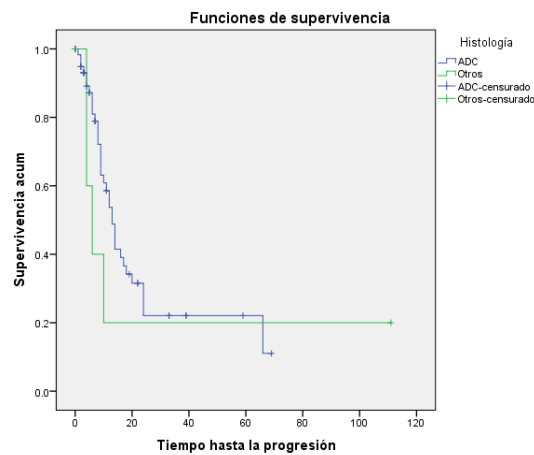
ANEXO 13. Gráficas 13 y 14. Curvas de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) por ECOG al diagnóstico.



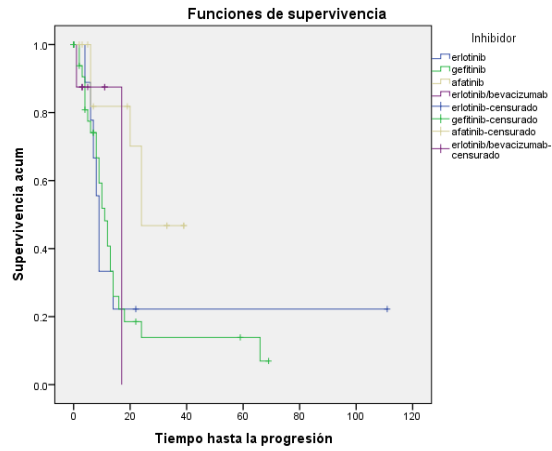
ANEXO 14. Gráfica 15. Curva de Supervivencia Libre de Progresión (SLP) por hábito tabáquico.



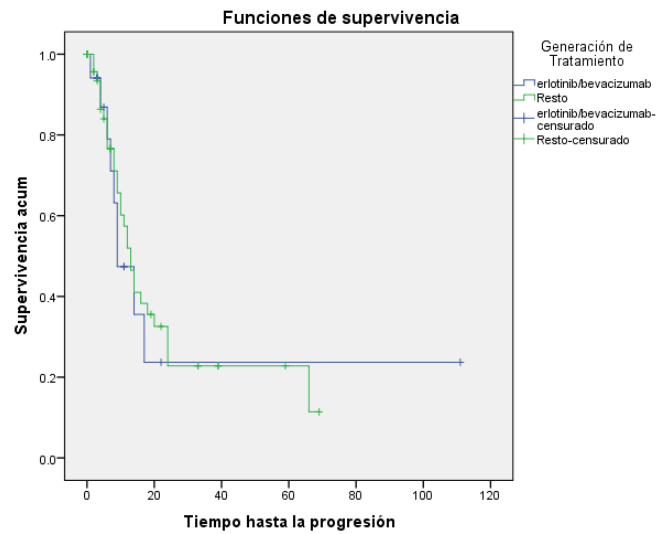
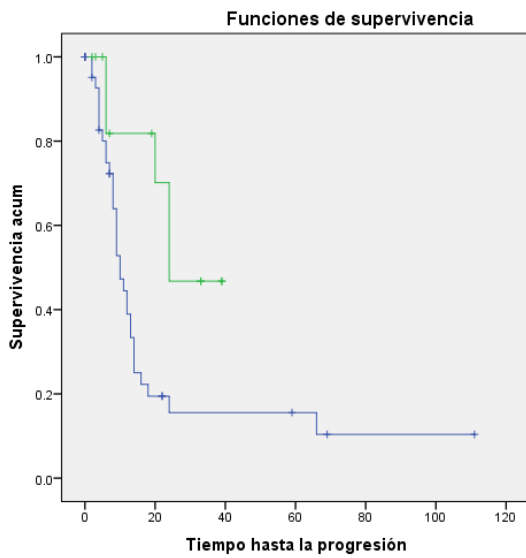
ANEXO 15. Gráfica 16. Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLP) por histología tumoral.



ANEXO 16. Gráfica 17. Curva de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLP) por ITK empleado.



ANEXO 17. Gráficas 18 y 19. Curvas de Supervivencia Libre de Enfermedad (SLP) por generación de tratamiento.





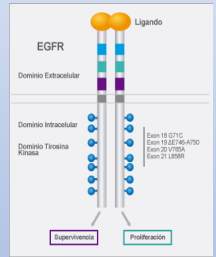
Análisis retrospectivo de variables clínicas y biológicas predictivas de supervivencia en cáncer de pulmón con mutación EGFR



Alumna: Marina Soler Calvo. Tutores: Francisco López-Lara Martín y Rafael López Castro.
TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA. Curso 2018-2019.

INTRODUCCIÓN

- El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por neoplasias a nivel global, siendo el 85% **cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)**. El tratamiento estándar de estos tumores consistía en quimioterapia citotóxica, principalmente platinos. Gracias a los avances en biología molecular se han descrito diferentes mutaciones y traslocaciones, pudiendo así identificar subtipos tumorales. Dentro de estos, el más frecuente es el asociado a la mutación EGFR.
- Actualmente existen tratamientos específicos para este subtipo tumoral, los **Inhibidores de la Tirosin Kinasa (ITK)**. A día de hoy hay comercializados en España: **ITK primera generación (Gefitinib y Erlotinib)**, **ITK de segunda generación (Afatinib)** e **ITK de tercera generación (Osimertinib)**, siendo este último útil para el tratamiento de mutaciones de resistencia (**T790M**).
- En varios estudios se ha demostrado el beneficio de los ITK en CPNM en estadio avanzado con mutación EGFR, tanto en tasas de respuesta global (TR) como en supervivencia libre de enfermedad (SLP), no siendo así con la supervivencia global (SG). En la práctica clínica no se ha objetivado cuál es el ITK óptimo para el tratamiento de estos pacientes que ofrezca ventajas sobre el resto.
- Las toxicidades descritas tras la toma de estos fármacos son principalmente de bajo grado, siendo las más frecuentes la diarrea y el rash cutáneo.



MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en pacientes con **cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) con mutación EGFR**, diagnosticados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que hayan recibido tratamiento con ITK en alguna línea de tratamiento, en el periodo comprendido entre abril de 2010 y abril de 2019. Se realizó una base de datos llevando a cabo una completa revisión de la historia clínica, recogiendo variables clínicas, radiológicas y patológicas de los pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Evaluar la eficacia clínica de los ITKs empleados en práctica clínica habitual, considerando parámetros de supervivencia libre de enfermedad (SLP), supervivencia global (SG) y tasa de respuesta objetiva (TR).
- Evaluación de la eficacia clínica haciendo diferencias entre los distintos ITKs empleados, por generación de tratamiento, por línea de tratamiento, por histología tumoral, por antecedentes de tabaquismo y por ECOG al inicio de tratamiento.

Objetivos secundarios

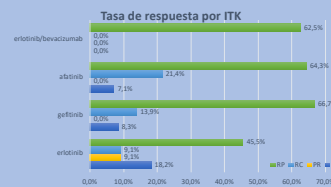
- Evaluar la relación del tipo de mutación de EGFR con la eficacia medida de los diferentes ITKs.
- Comparar los resultados clínicos entre los diferentes ITKs.
- Evaluar la toxicidad del tratamiento.

CONCLUSIONES

- Como ya conocíamos y hemos confirmado en nuestra serie, el CPNM con mutación EGFR es más frecuente en mujeres, no fumadoras y con histología de adenocarcinoma.
- La tasa de respuesta observada de forma más frecuente con este tratamiento es la respuesta parcial (RP), no objetivándose diferencias significativas entre los distintos ITK empleados en la práctica clínica.
- En nuestra muestra, se han constatado cifras de supervivencia global (SG) mayores de las descritas en la literatura científica, debido tanto al mayor conocimiento de los fármacos como al mejor manejo de sus toxicidades.
- Hemos podido objetivar que tanto en SG como SLP no encontramos diferencias significativas entre los ITK empleados, si bien, si hemos observado diferencias en SLP entre ITK de primera y segunda generación, siendo mayor con ITK de segunda generación, así como un aumento de SG en pacientes tratados con ITK en segunda línea de tratamiento.
- Respecto a las toxicidades presentadas, hemos observado una alta prevalencia de toxicidades leves, siendo el rash cutáneo y la diarrea las más frecuentes presentándose en un 55,1% y 31,9% respectivamente, apareciendo una mayor tasa de diarrea con la toma de Afatinib y una menor toxicidad cutánea con la toma de Gefitinib respecto al resto de ITK.

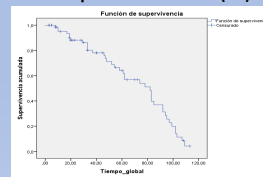
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- La muestra total obtenida es de **69 pacientes** diagnosticados CPNM con mutación EGFR, tratados con ITK en alguna línea de tratamiento en el HCUV. Siendo el 62,3% **mujeres**, con una media de edad al diagnóstico de 64,67 años y no presentaba hábito tabáquico el 56,5% de los pacientes.
- Características tumorales:** el 91,3% corresponden a **Adenocarcinomas** y la delección del cromosoma 19 (**Del19**) fue la más detectada (63,8%), seguida de la mutación en el exón 21 (**L858R**).
- El 82,6% recibieron ITK en primera línea, siendo el **Gefitinib** es el más empleado (52,17%).
- Presentaron **progresión tumoral** el 56,5%, continuando con tratamiento con ITK tras progresión el 42,5% de ellos.

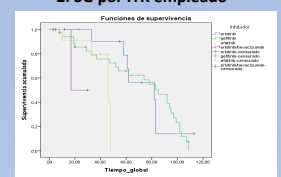


Tasa de Mejor Respuesta tumoral
La **respuesta parcial (RP)** al tratamiento ha sido la TR más frecuentemente hallada (**62,3%**), no objetivándose diferencias significativas entre los distintos ITK.

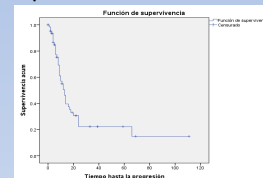
1. Supervivencia Global (SG)



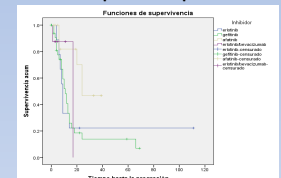
2. SG por ITK empleado



3. Supervivencia libre de Enfermedad (SLP)



4. SLP por ITK empleado



En las gráficas 1 y 2, encontramos que **la media de SG obtenida es de 70,205 meses y la media de SLP es de 29,935 meses**. En las gráficas de 2 y 4 observamos la SG y SLP obtenidas por ITK empleado en las que no hemos encontrado diferencias significativas.

Toxicidades por ITK

Los efectos adversos asociados a la toma de ITK encontrados son leves en la mayoría de los casos, siendo los más frecuentes el **rash cutáneo** y la **diarrea**. Hemos encontrado una relación de la toma de Afatinib con la aparición de diarrea y una menor aparición de toxicidad cutánea con la toma de Gefitinib.



BIBLIOGRAFÍA

- Clinical management and outcome of patients with advanced NSCLC carrying EGFR mutations in Spain | BMC Cancer | Full Text [Internet]. [citado 30 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4004-7>
- Lecia V Sequist, MD, MPH IJWN MD, PhD. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. abril de 2019; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/personalized-genotype-directed-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer>
- Rogerio C Ullenbaum, MD, FACP Section Editor — Lung Cancer Yale Cancer Center. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. UpToDate [Internet]. 16 de mayo de 2019; Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-advanced-non-small-cell-lung-cancer-with-an-activating-mutation-in-the-epidermal-growth-factor-receptor?topicRef=16538&source=see_link