

**TRABALLO
DE FIN DE
GRAO**

**TRATAMIENTO ADYUVANTE CON INHIBIDORES DE
LA TIROSINA QUINASA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y
MUTACIÓN EN EGFR**

**TRATAMENTO ADXUVANTE CON INHIBIDORES DA
TIROSINA QUINASA EN PACIENTES CON CANCRO
DE PULMÓN DE CÉLULAS NON PEQUENAS E
MUTACIÓN EN EGFR**

**ADJUVANT TREATMENT WITH TYROSINE KINASE
INHIBITORS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL
LUNG CANCER AND EGFR MUTATION**

Autora: Ana Estévez González

Tutor: Luis Ángel León Mateos

Cotutor: José Luis Fírvida Pérez

Departamento: Psiquiatría, Radiología,
Salud Pública, Enfermería y Medicina

Xuño 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da
Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina.

ÍNDICE

1.	RESUMEN	1
1.1.	Resumo	2
1.2.	Abstract.....	3
2.	INTRODUCCIÓN.....	4
2.1.	Epidemiología, etiología y tipos histológicos de cáncer de pulmón	4
2.2.	Diagnóstico y estadificación.....	5
2.3.	Adenocarcinoma de pulmón con mutación EGFR	7
2.4.	Contexto del estudio	8
3.	OBJETIVOS.....	10
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	10
4.1.	Protocolo.....	10
4.2.	Pregunta enfocada o de investigación	10
4.3.	Criterios de selección, elegibilidad.....	10
4.4.	Fuentes de información y estrategia de búsqueda	10
4.5.	Proceso de extracción de datos y síntesis	10
4.6.	Evaluación de calidad y riesgo de sesgo	11
4.7.	Diagrama de flujo	12
5.	RESULTADOS.....	13
6.	DISCUSIÓN.....	21
7.	CONCLUSIÓN	26
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas en 2022, a nivel mundial, en ambos sexos, cualquier edad (2).....	4
Figura 2: Esquema diagnóstico, guías ESMO (4).	6
Figura 3: Estadiaje TNM, 8ª edición (5).....	6
Figura 4: Escala ECOG Performance Status (17).	16
Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la SLE, ADAURA (12).	18
Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SLE, EVAN (13).....	18
Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para SLE, EVIDENCE (15).....	19
Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para SLE, CTONG (14).	19
Figura 9: Curva de Kaplan-Meier de SG a los 5 años, ADAURA (12).....	20
Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para SG a los 2 años, EVAN (13).....	20
Figura 11: Curva de Kaplan Meier para SLE sin afectación de SNC; ADAURA (12). .	22
Figura 12: Algoritmo de tratamiento para pacientes con NSCLC con mutación de EGFR, NCCN guidelines 2024 (19).....	24
Figura 13: Algoritmo de tratamiento para pacientes con NSCLC en estadios IB-III A, ESMO guidelines (4).....	24
Figura 14: Efectos adversos de Osimertinib y de placebo, ADAURA.....	25
Figura 15: Efectos adversos de Icotinib y de la quimioterapia; EVIDENCE.	25

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características generales de los estudios seleccionados.....	13
Tabla 2: Características de los pacientes incluidos en los estudios	15
Tabla 3: Resultados de SLE y SG.....	17

ÍNDICE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EMA	Agencia Europea del Medicamento
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FISH	Hibridación fluorescente <i>in situ</i>
IHQ	Inmunohistoquímica
ITT	Población por intención de tratar
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSCLC	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
NSG	Paneles de secuenciación masiva
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PET	Tomografía por emisión de positrones
PP	Población por protocolo
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SG	Supervivencia global
SCLC	Cáncer de pulmón de células pequeñas
SLE	Supervivencia libre de enfermedad
SLP	Supervivencia libre de progresión
SNC	Sistema nervioso central
TAC	Tomografía axial computarizada
TKI	Inhibidores de la tirosina quinasa

1. RESUMEN

El cáncer de pulmón es una causa determinante a nivel mundial de morbilidad y mortalidad. El NSCLC es el subtipo histológico presente en el 85% de los tumores diagnosticados. Ocasionalmente, se asocian mutaciones genéticas como la de EGFR, presente aproximadamente en un 10-14% de los pacientes diagnosticados.

Los recientes estudios publicados sobre el uso de TKI como terapia dirigida en NSCLC con mutación EGFR en estadios avanzados ha derivado en la investigación sobre su uso como adyuvancia en estadios tempranos de la enfermedad, tras la resección completa del tumor.

En esta revisión sistemática se han incluido 6 ensayos controlados aleatorizados, todos en fase III excepto uno en fase II, publicados entre 2015 y 2023 que comparan el uso de TKI frente a quimioterapia convencional o placebo en estadios I-IIIa de NSCLC con mutación de EGFR. Los objetivos de estudio principales de todos los ensayos incluidos son la SLE y la SG.

Los resultados de esta revisión identifican en 4 de los 6 ensayos un aumento estadísticamente significativo de la SLE con TKI frente a quimioterapia o placebo. En 2 de los 6 ensayos se demuestra también en un aumento significativo de la SG.

Los hallazgos obtenidos sugieren que el tratamiento con TKI resulta fundamental como adyuvancia en NSCLC con mutación de EGFR tras resección completa, ofreciendo beneficios relevantes en términos de supervivencia. Con este tratamiento la calidad de vida también se ve favorecida, pues las reacciones adversas son menos frecuentes y de menor gravedad que con el tratamiento basado en quimioterapia; además la buena tolerancia de estos fármacos mejora la adherencia, factor que resulta crucial siendo el tratamiento adyuvante duradero en el tiempo.

Palabras clave: NSCLC, EGFR, adyuvancia, TKI.

1.1. Resumo

O cancro de pulmón é unha causa determinante a nivel mundial de morbilidade e mortalidade. O NSCLC é o subtipo histolóxico presente no 85% dos tumores diagnosticados. Ocasionalmente, asóciáanse mutacións xenéticas como a de EGFR, presente aproximadamente nun 10-14% dos pacientes diagnosticados.

Os recentes estudos publicados sobre o uso de TKI como terapia dirixida en NSCLC con mutación de EGFR en estadios avanzados derivou na investigación sobre o seu uso como adxuvancia en estadios temperáns da enfermidade, tras a resección completa do tumor.

Nesta revisión sistemática incluíronse 6 ensaios controlados aleatorizados, todos en fase III agás un en fase II, publicados entre 2015 e 2023 que comparan o uso de TKI fronte a quimioerapia convencional ou placebo en estadios I-IIIa de NSCLC con mutación de EGFR. Os obxectivos de estudo principais dos ensaios incluídos son a SLE e a SG.

Os resultados desta revisión identifican en 4 dos ensaios un aumento estatisticamente significativo da SLE con TKI fronte a quimioterapia ou placebo. En 2 dos 6 ensaios demostrárase tamén un aumento significativo da SG.

Os achados obtidos suxiren que o tratamento con TKI resulta fundamental como adxuvancia en NSCLC con mutación de EGFR tras a resección completa, ofrecendo beneficios relevantes en termos de supervivencia. Con este tratamento a calidade de vida tamén se ve favorecida, pois as reaccións adversas son menos frecuentes e de menor gravidade que co tratamento baseado en quimioterapia; ademais a boa tolerancia destes fármacos mellora a adherencia, factor que resulta crucial sendo o tratamento adxuvante duradeiro no tempo.

Palabras clave: NSCLC, EGFR, adxuvancia, TKI.

1.2. Abstract

Lung cancer is a determinant cause of morbidity and mortality worldwide. NSCLC is the histological subtype present in 85% of diagnosed tumors. Occasionally, genetic mutations such as EGFR are associated, present in approximately 10-14% of diagnosed patients.

Recent studies that have been published about the use of TKIs as targeted therapy in EGFR-mutated NSCLC in advanced stages have led to research on their use as adjuvant therapy in early stages of the disease, following complete tumor resection.

This systematic review includes 6 randomized controlled trials, all in phase III except one in phase II, published between 2015 and 2023, comparing TKI use versus conventional chemotherapy or placebo in stages I-IIIa of EGFR-mutated NSCLC. The main study objectives of all included trials are DFS and OS.

The results of this review identify a statistically significant increase in DFS with TKIs compared to chemotherapy or placebo in 4 out of the 6 trials. In 2 out of the 6 trials a significant increase in OS is also demonstrated.

The findings suggest that TKI treatment is essential as adjuvant therapy in EGFR-mutated NSCLC following complete resection, offering relevant benefits in terms of survival. With this treatment, quality of life is also favoured, as adverse events are less frequent and less severe than with chemotherapy-based treatment; furthermore, the good tolerance of these drugs improve adherence, a crucial factor given the long-lasting adjuvant treatment.

Key words: NSCLC, EGFR, adjuvant, TKI.

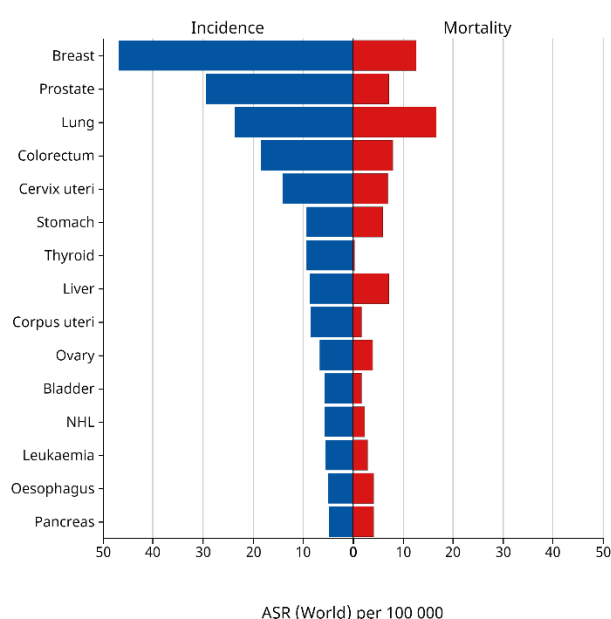
2. INTRODUCCIÓN

2.1. Epidemiología, etiología y tipos histológicos de cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es uno de los tumores más frecuentes diagnosticados a nivel mundial. La tendencia muestra un incremento progresivo en el número de casos, especialmente entre las mujeres, lo cual se debe al inicio más tardío del consumo del tabaco, y, además, a la latencia aproximada de 20 años entre la exposición de los productos carcinógenos del tabaco y el posible desarrollo posterior de la enfermedad. En lo que respecta a la mortalidad, el cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte debida a cáncer a nivel mundial (1).

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence and Mortality, Both sexes, in 2022

Continents
(Top 15 cancer sites)



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022
© All Rights Reserved 2024

ASR (World) per 100 000

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Figura 1: Tasas estimadas de incidencia y mortalidad estandarizadas en 2022, a nivel mundial, en ambos sexos, cualquier edad (2).

La etiología del cáncer de pulmón está íntimamente ligada al hábito tabáquico, teniendo una relación dosis-dependiente y siendo causante de aproximadamente entre un 80 y un 90% de los casos. El cese del consumo de tabaco reduce el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, pese a ello, el riesgo no se iguala al de los nunca fumadores. El humo del tabaco contiene numerosas sustancias químicas que actúan como carcinógenos, siendo las sustancias más relevantes la nitrosamina, los hidrocarburos policíclicos como el benzopireno, el níquel, el cadmio y la hidracina. La exposición ambiental al humo de tabaco también ha demostrado aumentar el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Además del tabaco, existen otros carcinógenos pulmonares asociados a la exposición ocupacional y ambiental, como el asbesto, el arsénico, el cobalto o radiaciones ionizantes como el radón. Si a la exposición ambiental de dichas sustancias se suma el consumo de tabaco, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón se multiplica dada su acción sinérgica. Cobran también mucha importancia las lesiones genéticas, como es el caso de mutaciones de EGFR, translocaciones del gen ALK o fusiones del gen ROS-1 (3).

Desde el punto de vista de la histología, el cáncer de pulmón se clasifica en NSCLC, correspondiéndose con un 85% de los tumores, y en SCLC, correspondiendo al 15% del total. A su vez, el NSCLC se subdivide según sus características histológicas en adenocarcinoma, carcinoma epidermoide o escamoso y carcinoma no diferenciado de células grandes. El adenocarcinoma es el subtipo histológico más prevalente en general y también el más frecuente entre los no fumadores; presenta una localización periférica, se suele asentar de forma característica sobre tejidos cicatriciales en el parénquima pulmonar y suele presentar metástasis extratorácicas en un 80% de los casos, siendo la vía con mayor capacidad metastásica la hematogena. El carcinoma epidermoide está fuertemente relacionado con el tabaquismo, suele tener una localización central y con frecuencia se cavita; presenta metástasis en el momento del diagnóstico en el 50% de los casos, es la causa más frecuente de síndrome de Pancoast y con relativa frecuencia secreta sustancias PTH-like, causantes de alteraciones metabólicas y del equilibrio iónico. El carcinoma anaplásico de células grandes se suele presentar como una masa periférica con metástasis extratorácicas, tiende a cavitarse, aunque en menor medida que el tipo escamoso.

El SCLC pertenece a la familia de los tumores neuroendocrinos y presenta metástasis extratorácicas en el 95% de los casos, considerándose diseminado desde el momento del diagnóstico; su localización es central y se relaciona muy frecuentemente con síndromes paraneoplásicos.

2.2. Diagnóstico y estadificación

El diagnóstico definitivo del cáncer de pulmón se confirma con la histología, mediante el estudio de la lesión por biopsia. Una vez confirmado el diagnóstico se debe realizar un estudio de extensión para valorar la presencia de adenopatías o metástasis y tomar entonces una decisión terapéutica que se adecue a la situación del paciente. Para llegar al diagnóstico, además de realizar una buena historia clínica en la que se refleje el consumo de tabaco y una exploración física completa, se deben pedir pruebas complementarias entre las que deben constar:

- Radiografía de tórax.
- Analítica de sangre, con hemograma, bioquímica, coagulación.
- TAC toracoabdominal (para evaluar el tórax y la posible diseminación del tumor).
- TAC craneal (por el elevado número de casos en los que hay diseminación a SNC en cáncer pulmón).
- PET, o PET-TAC.
- Espirometría, para determinar la capacidad pulmonar previa al tratamiento.
- Perfil genético con estudio de EGFR, ALK, ROS-1.
- Biopsia del tumor y ganglios, que es lo que proporciona un diagnóstico definitivo, determina el subtipo histológico y permite estudiar los biomarcadores para identificar si el tumor sería susceptible de responder a terapias dirigidas frente a dichos marcadores. La biopsia puede obtenerse por broncoscopia, o mediastinoscopia, según la localización del tumor y su accesibilidad.

Table 1. Work-up for diagnosis and staging		
	Mandatory	Optional
General	Medical history ^a Physical examination ^a Assessing comorbidity PS	
Imaging	CT thorax and upper abdomen ^a PET-CT ^a MRI brain ^c	X-ray thorax ^b Bone scintigraphy Contrast-enhanced CT brain
Laboratory	Blood cell counts Renal function Liver enzymes	Bone parameters ^d
Cardiopulmonary function	FVC, FEV1, DLCO ECG If indicated: CPET	Ejection fraction, CAG
Tissue procurement	Bronchoscopy ^{e,f} EBUS/EUS mediastinal nodes ^a CT-guided biopsy	Mediastinoscopy
Genomic profiling	EGFR mutation status	ALK fusion status
Other biomarkers	PD-L1 expression (for unresectable NSCLC)	PD-L1 expression (for completely resected NSCLC)

Figura 2: Esquema diagnóstico, guías ESMO (4).

Una vez realizados los estudios pertinentes se debe clasificar según la estadificación TNM (en el que se evalúa el tamaño, T , el número y localización de ganglios afectados, N , y la presencia de metástasis, M), ya que éste tiene un papel fundamental en cuanto a pronóstico y terapéutica, de modo permite estandarizar el manejo en función del estadio. La última edición, que se corresponde con la octava, fue actualizada en 2017, y el cambio más llamativo con respecto a las ediciones anteriores es la mayor subdivisión con respecto a la T y a la M . Los estadios I y II se consideran enfermedad localizada, el III se considera localmente avanzado, y el estadio IV se corresponde con enfermedad metastásica (5).

Table 1 TNM classification 8th edition

Stage	T	N	M
Occult	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA1	T1a(mi)/T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a-T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a-T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0/N1	M0
IIIB	T1a-T2b	N3	M0
	T3/T4	N2	M0
IIIC	T3/T4	N3	M0
IVA	Any T	Any N	M1a/M1b
IVB	Any T	Any N	M1c

Figura 3: Estadíaje TNM, 8ª edición (5).

2.3. Adenocarcinoma de pulmón con mutación EGFR

La SEOM publicó recomendaciones basadas en la evidencia para el estudio molecular del cáncer de pulmón, entre las que se encuentran realizar el estudio del perfil genético de pacientes con NSCLC. En estos pacientes se recomienda estudiar la presencia de alteraciones en los genes EGFR, ROS-1 y ALK principalmente, y de forma complementaria los genes BRAF, MET, HER2, KRAS y RET. En todos los pacientes con NSCLC avanzado se debe estudiar también la expresión de PD-L1 por la posibilidad de respuesta a inmunoterapia.

Aproximadamente un 30% de los pacientes con NSCLC debutan con un estadio temprano, teniendo como objetivo conseguir la resección del tumor. El tratamiento se decide en un comité multidisciplinar, buscando la mejor opción terapéutica para el paciente en función del estadio, la edad, el estado general y las comorbilidades que presente. En los estadios I y II de NSCLC, si no existe contraindicación, el tratamiento de elección es la cirugía con un objetivo curativo. El tipo de cirugía depende de la extensión, de la localización y de la situación perioperatoria del paciente. Para realizar la resección completa del tumor con márgenes libres se puede realizar lobectomía, neumonectomía o resecciones en cuña. Según las características del paciente y la disponibilidad, la vía puede ser mediante toracotomía o mediante videotoracoscopia, resultando esta última menos agresiva e implicando menor comorbilidad para el paciente.

Una vez realizada la cirugía como tratamiento principal y habiendo analizado las piezas resecadas se decide si el paciente se beneficia o no de un tratamiento adyuvante. A pesar de ser resecables, las recidivas tras la cirugía son muy frecuentes, lo cual implica la necesidad de terapias adyuvantes o neoadyuvantes para mejorar la supervivencia. (5). Se ha de considerar la inmunoterapia tanto en la neoadyuvancia como la adyuvancia; el ensayo en fase III IMpower-010 (6) evaluó el papel de Atezolizumab 1200 mg cada 3 semanas durante 16 ciclos y se demostró el aumento de SLE en pacientes con células tumorales que expresaban $\geq 1\%$ de PD-L1 en pacientes con NSCLC en estadios IB-IIIa con resección completa seguidos de quimioterapia. En caso de usar la quimioterapia como adyuvancia se emplea la combinación de dos fármacos, siendo uno de ellos un platino (cis-platino o carbo-platino) y administrándose en 4 ciclos; la combinación más frecuentemente usada es platino-vinorelbina, aunque también puede estar asociado al platino la gembitabina o el docetaxel. (4)

Se estima que el porcentaje de mutaciones en EGFR en el adenocarcinoma de pulmón en estadios avanzados se encuentra en torno al 10-14% en la población caucásica, mientras que el porcentaje puede llegar a aumentar hasta el 64% en el caso de la población asiática. Estas mutaciones son más comunes en mujeres y en no fumadores. El EGF y su receptor, EGFR, participan en las vías de señalización celular que regulan procesos como el crecimiento, la proliferación, la motilidad o la supervivencia celular, y, por tanto, la mutación activadora del EGFR constituye un factor influyente para el aumento del crecimiento de la célula tumoral, para el bloqueo de la apoptosis, para promover la angiogénesis y para facilitar procesos de metástasis.

La detección de mutaciones en EGFR se realiza habitualmente mediante pruebas de biología molecular. Para ello se puede emplear una muestra de tejido tumoral obtenida por biopsia e identificar posibles mutaciones con técnicas como la NSG o la PCR en tiempo real. También es importante el uso de la biopsia líquida, con la cual se analiza el ADN tumoral circulante por el torrente sanguíneo y permite detectar dichas mutaciones.

Existen terapias dirigidas basadas en inhibidores de la tirosina-quinasa del EGFR (TKI-EGFR), los cuales se emplean para el tratamiento de los pacientes con NSCLC con mutaciones activadoras de EGFR, en concreto, con la delección del exón 19 o la mutación espontánea L858R del exón 21. Los TKI son un grupo de moléculas dirigidas a bloquear los cambios químicos que ocurren en el dominio intracelular responsables de desencadenar la transmisión de la señal de crecimiento y proliferación hasta el núcleo. Son fármacos orales, con buena tolerancia y se pueden tomar de forma continuada hasta la progresión de la enfermedad o hasta que la enfermedad se haga resistente a ellos. La introducción de estos fármacos que inhiben las vías de señalización del EGFR han mejorado el resultado de los pacientes con NSCLC metastásico, incrementando la mediana de SLP. El manejo estándar de los pacientes con NSCLC en estadios avanzados o metastásicos con los TKI ha aumentado la SLP frente al tratamiento clásico con quimioterapia basada en platino. Existen TKI para EGFR de primera generación, como el Gefitinib, Erlotinib o Icotinib, de segunda generación, como Afatinib o Dacomitinib, y de tercera generación, como Osimertinib (7).

2.4. Contexto del estudio

El NSCLC se diagnostica en estadios resecables entre un 20-30% de los casos, como se menciona previamente, sin embargo, solo un 60% de los pacientes sobrevivirán 5 años tras la cirugía. El primer ensayo que demuestra un beneficio significativo en la supervivencia con adyuvancia basada en cisplatino se publica en 2004 (8) y, posteriormente, se confirmó el importante papel de este agente quimioterápico como adyuvancia en pacientes con NSCLC en estadios tempranos, teniendo como gran limitación la toxicidad secundaria al tratamiento (9).

En el estudio FLAURA (10), se compara Osimertinib, TKI de tercera generación, con los TKI de primera generación (Erlotinib y Gefitinib) en pacientes con NSCLC en estadios avanzados, siendo el objetivo principal de este estudio la evaluación de la SLP. Osimertinib es un TKI irreversible de la tirosina quinasa de EGFR que inhibe de forma selectiva las mutaciones de sensibilidad y la de resistencia de EGFR T790M. Osimertinib ha mostrado una eficacia superior que los TKI de primera y segunda generación en pacientes con NSCLC con mutación en EGFR, tanto a nivel general como en SNC, en cuanto a supervivencia libre de progresión, con un perfil de seguridad similar a TKIs de otras generaciones, presentando una menor tasa de eventos adversos a pesar de un mayor tiempo de exposición. En este ensayo clínico en fase III se asignaron 556 pacientes para recibir Osimertinib o un TKI para EGFR estándar. La mediana de progresión libre de enfermedad fue significativamente mayor con Osimertinib que con los TKI estándar, siendo de 18,9 meses y de 10,2 meses respectivamente. La tasa de respuesta fue similar en ambos grupos, 80% con Osimertinib y 76% con otros TKIs. La mediana de duración de la respuesta fue de 17,2 meses con Osimertinib y de 8,5 meses para los TKIs estándares. El porcentaje de supervivencia a los 18 meses fue del 83% para el grupo asignado con Osimertinib y del 71% al asignado con otros TKIs. En relación con eventos adversos, Osimertinib los presenta con menos frecuencia (34%) que los TKIs estándar (45%). Con estos datos se pudo establecer la superioridad de Osimertinib frente a los TKIs estándar para EGFR como primera línea de tratamiento en NSCLC avanzado con mutación de EGFR, con un perfil de seguridad similar y una menor tasa de eventos adversos graves.

Debido a los resultados observados de Osimertinib en NSCLC con mutaciones de EGFR en estadios avanzados, resulta de vital importancia la investigación de dicho tratamiento

para los estadios tempranos, pues la intervención de un fármaco que resulta efectivo en dichos estadios podría aumentar la SLE y la SG de una forma crucial para los pacientes, mejorando de forma significativa los resultados clínicos y su calidad de vida. Si el fármaco actúa sobre una vía de señalización específica existe una evidencia sólida para explorar su eficacia en estadios tempranos. Por otra parte, el hecho de exponerse a terapias dirigidas desde un estadio temprano puede evitar o retrasar el empleo de fármacos de mayor toxicidad como los agentes quimioterápicos, por no hablar de la mejor tolerancia y adherencia que presentan las terapias dirigidas frente a otros tratamientos.

3. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión sistemática es sintetizar la evidencia disponible sobre el uso de TKIs como adyuvancia en pacientes con NSCLC con mutación de EGFR, en comparación con el tratamiento clásico basado en quimioterapia o en comparación con placebo, empleando para comparar dichas terapias la SLE y la SG.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Protocolo

La presente revisión sistemática se estructuró de acuerdo con las guías PRISMA(11).

4.2. Pregunta enfocada o de investigación

La pregunta de investigación que se pretende responder con la realización de esta revisión es si el uso de TKIs como adyuvancia para pacientes con NSCLC en estadios tempranos con mutación de EGFR es superior al uso de quimioterapia o placebo.

4.3. Criterios de selección, elegibilidad

Para la selección de los artículos a estudiar, se emplearon como criterios de inclusión: fecha de publicación en los últimos 10 años, publicaciones en inglés o castellano, acceso al texto completo, estudios realizados en humanos y como estudios experimentales, los ensayos controlados aleatorizados (en fases II y III).

Se han excluido de esta revisión los estudios publicados en un periodo anterior a los 10 años, los estudios publicados en un idioma distinto al inglés o al castellano, los estudios sin acceso al texto completo, los estudios con animales, los estudios observacionales y los experimentales no ensayos controlados aleatorizados; se excluyeron también los artículos duplicados en la base de datos.

4.4. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Con el fin de valorar los objetivos expuestos, en el mes de marzo de 2024 se realiza una búsqueda de la literatura basada en la consulta de la base de datos electrónica *MedLine* (vía *PubMed*) y *Web of Science*. Se utilizaron los siguientes términos *MeSH* (*Medical Subject Headings*) y las palabras clave con operadores booleanos para realizar la búsqueda: “*nsclc*” (AND) “*egfr*” (AND) “*tyrosine kinase inhibitor*” (AND) “*adjuvant*”.

4.5. Proceso de extracción de datos y síntesis

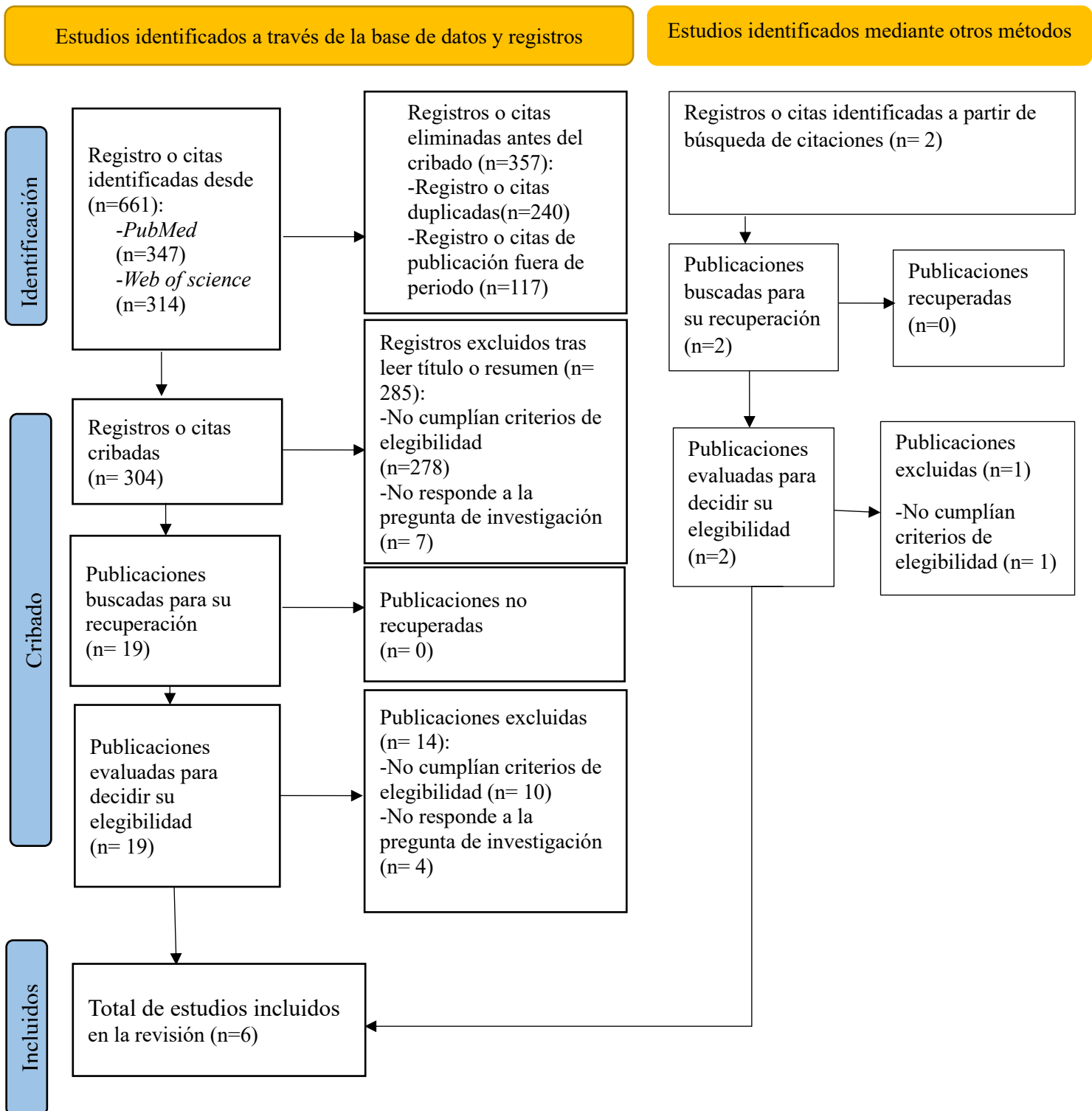
Una vez realizada la búsqueda en la base de datos, con la respectiva selección de filtros y con el empleo de los términos *MeSH*, se procede a la evaluación de los títulos y resúmenes de forma individual para comprobar el cumplimiento de los criterios de selección. En los artículos seleccionados para evaluar el texto completo se realizó una lectura más exhaustiva para finalmente solo incluir aquellos estudios que cumplan los criterios de inclusión, ninguno de los de exclusión y aquellos que respondan a la pregunta de investigación.

4.6. Evaluación de calidad y riesgo de sesgo

Los estudios seleccionados para realizar esta revisión son ensayos controlados aleatorizados, de manera que el sesgo de selección se minimiza debido al diseño y protocolo del estudio. Los resultados de los ensayos seleccionados incluyen tanto los datos positivos como los negativos, de forma que no se objetiva una posible omisión selectiva de la información. Dos de los estudios incluidos en la revisión son doble-ciego (RADIANT y ADAURA), mientras que los 4 restantes son abiertos. Los ensayos doble ciego son generalmente considerados más robustos en cuanto a metodología, por tanto suelen presentar mayor validez que los abiertos. Los ensayos abiertos pueden estar sujetos a sesgo de desempeño por conocer tanto investigadores como pacientes el tratamiento asignado. Los resultados del conjunto de los estudios son consistentes y coherentes, pues con una metodología similar se obtienen resultados semejantes.

La asignación aleatoria de los pacientes, el manejo de los datos faltantes, el análisis de la población ITT y el cumplimiento de protocolo dotan a los ensayos incluidos en esta revisión de una adecuada validez interna y esto resulta en unos resultados confiables de dichos estudios.

4.7. Diagrama de flujo



5. RESULTADOS

Tabla 1: Características generales de los estudios seleccionados.

Estudio	RADIANT(9)	EVAN(13)	CTONG(14)	EVIDENCE(15)	IMPACT(16)	ADAURA(12)
Año de publicación	2015	2018	2020	2021	2021	2023
Diseño del estudio	Ensayo controlado aleatorizado, fase III	Ensayo controlado aleatorizado, fase II	Ensayo controlado aleatorizado, fase III	Ensayo controlado aleatorizado, fase III	Ensayo controlado aleatorizado, fase III	Ensayo controlado aleatorizado, fase III
Carácter del estudio	Multicéntrico (204 centros)	Multicéntrico (16 centros)	Multicéntrico (27 centros)	Multicéntrico (29 centros)	Multicéntrico (25 centros)	Multicéntrico (210 centros)
Tamaño muestral	n=973	n=102	n=222	n=322	n=234	n=682
Periodo de estudio	11/2007 a 07/2010	09/2012 a 05/2015	09/2011 a 04/2014	06/2015 a 08/2019	09/2011 a 12/2015	11/2015 a 02/2019
Pacientes a estudio	IB-III A reseca dos	III A reseca dos	II-III A reseca dos	II-III A reseca dos	II-III reseca dos	IB-III A reseca dos
Intervención						
-Grupo Control	Placebo 2 años	4 ciclos QT	4 ciclos QT	4 ciclos QT	4 ciclos QT	Placebo hasta recurrencia/3 años
-Grupo Experimental	Erlotinib 150 mg 2 años	Erlotinib 150 mg 2 años	Gefitinib 250 mg 2 años	Icotinib 125 mg 2 años	Gefitinib 250 mg 2 años	Osimertinib 80 mg hasta recurrencia/3 años
Objetivos del estudio	SLE, SG	SLE, SG	SLE, SG	SLE, SG	SLE, SG	SLE, SG

QT: quimioterapia.

En la tabla se recogen los estudios resultantes de la búsqueda que cumplían con los criterios de elegibilidad y fueron seleccionados para responder a la pregunta de investigación que se busca resolver con esta revisión. Dichos estudios fueron publicados

entre 2015 y 2023, con una n que comprende de 102 a 973 pacientes. El periodo de estudio de los ensayos seleccionados va desde el 2007 al 2019.

Todos los estudios seleccionados tienen un carácter multicéntrico; los centros participantes en los ensayos EVAN, CTONG, EVIDENCE e IMPACT son de origen asiático en su totalidad, mientras que los 2 ensayos restantes son de tipo intercontinental.

Excepto EVAN, que es un ensayo controlado aleatorizado en fase II, todos los demás son ensayos en fase III. Todos los pacientes tienen una resección completa del tumor, y los estadios incluidos en los ensayos comprenden del I al III.

Las intervenciones realizadas comparan un TKI de 1ª (Erlotinib, Gefitinib, Icotinib) o de 3ª generación (Osimertinib) con placebo o quimioterapia. Los objetivos de estudio de todos los ensayos incluidos en la revisión son la valoración de la SLE y de la SG.

Tabla 2: Características de los pacientes incluidos en los estudios

Estudios	RADIANT (9)	EVAN (13)	CTONG (14)	EVIDENCE (15)	IMPACT (16)	ADAURA (12)
Edad media (años)	62	58	59	59	64	63
Sexo						
-♀	40,9%	64%	58,6%	53%	61,6%	70%
-♂	50,1%	36%	41,4%	47%	38,4%	30%
-No Fumador	20,5%	75,5%	84,2%	69%	61,2%	71,5%
-Fumador	79,5%	24,5%	15,8%	31%	38,8%	28,5%
Histología						
-ADC	59,4%	89,2%	93,2%	96%	No consta	96,5%
-No ADC	40,6%	10,8%	6,8%	4%		3,5%
Estadio						
-I	51,3%					32%
-II	32,9%		33,3%	36%	35,8%	34%
-III	15,7%	100%	64,4%	64%	63,6%	34%
Tipo de resección						
-LB	79,9%	97%	95%	99%	99,5 %	95,5%
-NM	12,4%	3%	2,7%	1%	0,4%	2%
-Otros	7,7%		2,3%		0,4%	2,5%
-Deleción exón 19	Ambas: 16,5%	57%	51,8%	53%	57,3%	55%
-L858R		42%	47,7%	47%	46,6%	45%
ECOG						
-0	61,3%	42%	25,7%	30%	79,75%	64%

-1	37,4%	56%	70,7%	69%	20,25%	36%
-Otros	1,3%	2%	3,6%			

ADC: adenocarcinoma; F: fumador; LB: lobectomía; NM: Neumonectomía.

La edad media de los pacientes oscila entre los 58 y los 64 años. El sexo femenino predomina frente al masculino en todos los ensayos seleccionados excepto en RADIANT, que también es el único en el que los pacientes fumadores superan a los no fumadores, a diferencia de los demás estudios.

En los ensayos EVAN, CTONG, EVIDENCE e IMPACT, la totalidad de sus pacientes son de raza asiática; en RADIANT representa el 17,2% de los pacientes y en ADAURA el 64%.

En IMPACT no consta la histología de los tumores de la misma forma en la que está recogida en los demás ensayos, en los cuales predomina el adenocarcinoma frente al resto de tipos histológicos. En cuanto a los estadios de los tumores de cada ensayo, en EVAN únicamente se incluyen pacientes en estadio III, en CTONG, EVIDENCE e IMPACT en estadios II-III y en RADIANT, y ADAURA en estadios I-III.

En algunos ensayos consta el uso de quimioterapia previa al tratamiento con el TKI: en RADIANT un 52,9% y en ADAURA el 60%. En cuanto al tipo de resección, en todos los ensayos la proporción de lobectomía frente al resto de tipo de resecciones es muy superior.

Entre el 50-60% de los pacientes presentan delección del exón 19 y entre el 35-48% L858R, excepto en RADIANT, que entre ambos subtipos de mutaciones suman el 16,5%.

Todos los estudios incluyen información sobre la situación basal del paciente mediante la escala ECOG (17), siendo la puntuación de los pacientes participantes de los estudios de 0 o 1 (asintomáticos o sintomáticos con la realización de actividades intensas).

GRADE	ECOG PERFORMANCE STATUS
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

Figura 4: Escala ECOG Performance Status (17).

Tabla 3: Resultados de SLE y SG

			SLE			SG	
Estudio	Intervención	Mediana de seguimiento, meses	HR, P	SLE media (meses)	SLE 2 años (%)	HR, P	SG 2 años (%)
RADIANT (9)	Erlotinib	47	HR=0,9 P=0,324	50,5	89	Datos inmaduros	
	Placebo			48,2	72		
EVAN (13)	Erlotinib	33	HR=0,27 P<0,0001	42,4	81,4	HR=0,165 P=0,013	98*
	Quimioterapia			21	44,6		86*
CTONG (14)	Gefitinib	80	HR=0,56 P=0,001	30,8	70*	HR=0,92 P=0,674	84*
	Quimioterapia			19,8	40*		73*
EVIDENCE (15)	Icotinib	24,9	HR=0,37 P<0,0001	47	82*	HR= 0,91 P=0,8	94 *
	Quimioterapia			22,1	46*		93 *
IMPACT (16)	Gefitinib	70	HR=0,92 P=0,634	35,9	64	HR=1,03 P=0,89	94
	Quimioterapia			25,1	52		94
ADAURA (12)	Osimertinib	22,1	HR=0,2 P=<0,001	No alcanzada	89	HR=0,4 P no significativa	100%*
	Placebo			19,6	52		93 *

HR: Hazard ratio; p: valor p ; *: Los valores provienen de la medición directa de las curvas de supervivencia

La mediana de seguimiento de los estudios comprende desde los 22,1 a los 80 meses.

En cuanto a los datos estadísticos obtenidos para la SLE a los 2 años se puede observar que 4 de los estudios seleccionados (EVAN, CTONG, EVIDENCE y ADAURA) muestran resultados estadísticamente significativos para la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad con el uso de TKIs frente al uso clásico de quimioterapia.

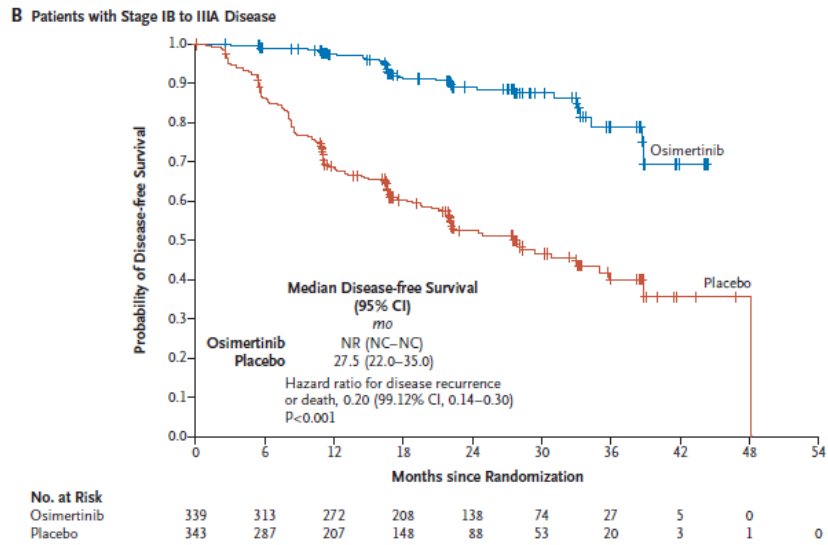


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para la SLE, ADAURA (12).

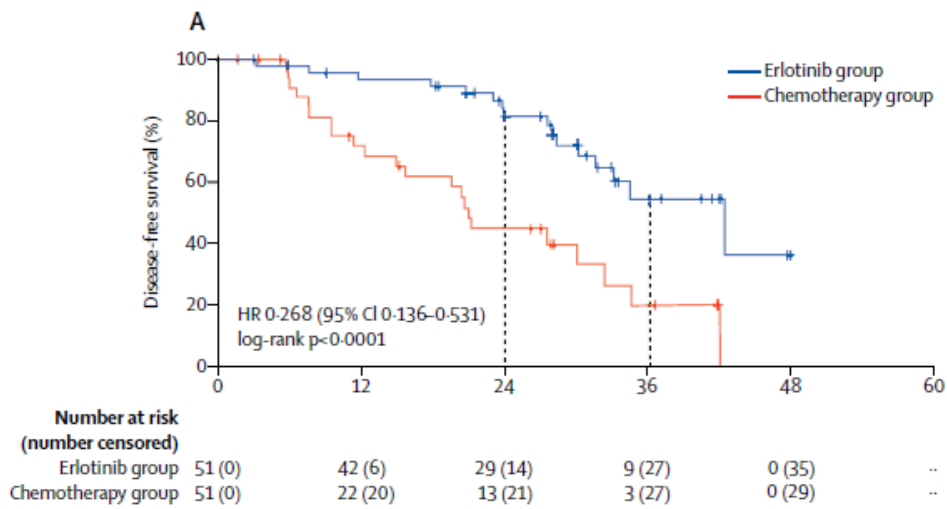


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de SLE, EVAN (13).

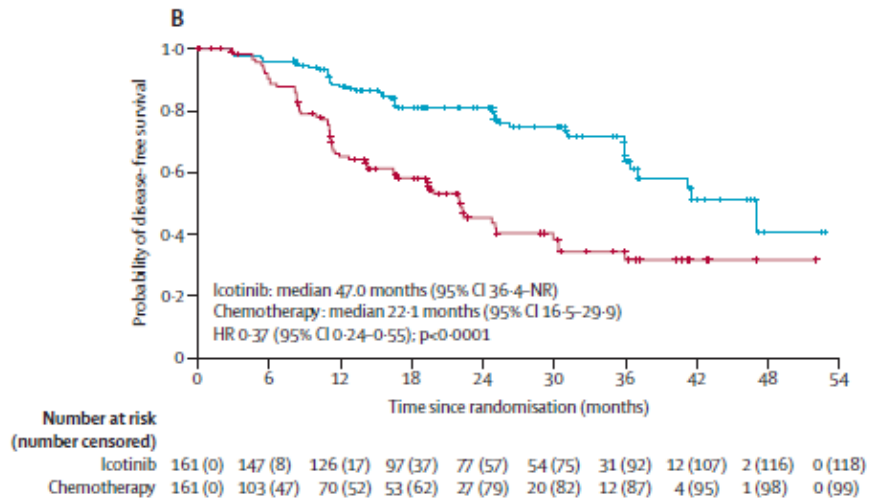


Figura 7: Curva de Kaplan-Meier para SLE, EVIDENCE (15).

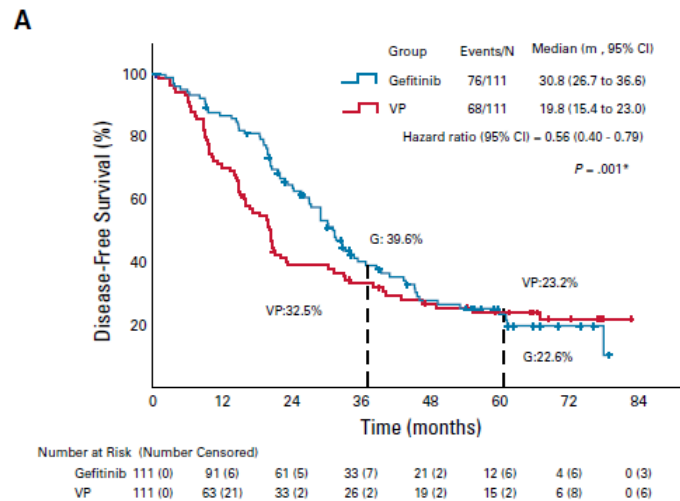


Figura 8: Curva de Kaplan-Meier para SLE, CTONG (14).

Con respecto a los resultados de la SG, los datos de RADIANT son inmaduros y, por tanto, no valorables. EVAN y ADAURA muestran datos estadísticamente significativos que indican el aumento de la SG a los 2 años con TKIs frente al uso de quimioterapia, al contrario que EVIDENCE, IMPACT y CTONG, cuyos datos no muestran un aumento de supervivencia con valor estadísticamente significativo.

ADAURA muestra una SG a los 5 años del 88% para Osimertinib frente al 78% de placebo, con una $HR=0,49$ y $p<0,001$; EVAN, por su parte, presenta una SG a los 5 años del 84,8% para Erlotinib frente al 51,1% de quimioterapia, con una $HR=0,373$ y $p<0,003$. Existen datos disponibles SG a los 5 años de CTONG e IMPACT, que no demostraron la mayor supervivencia con el uso del TKI frente a la quimioterapia. CTONG muestra una SG a los 5 años de 53,2% para Gefitinib y 51,2% para quimioterapia, con una $HR=0,92$ y $p=0,674$, e IMPACT, una SG a los 5 años de 78% para Gefitinib y 74,6% para quimioterapia, con una $HR=1,03$ y $p=0,89$.

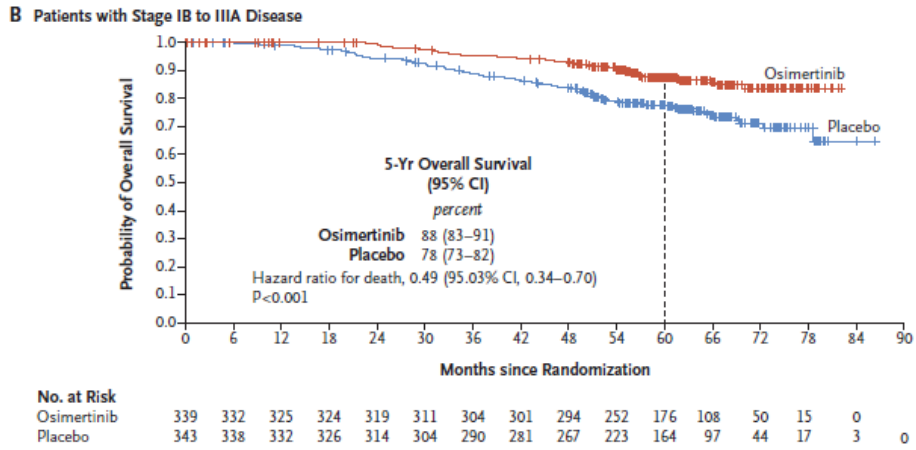


Figura 9: Curva de Kaplan-Meier de SG a los 5 años, ADAURA (12).

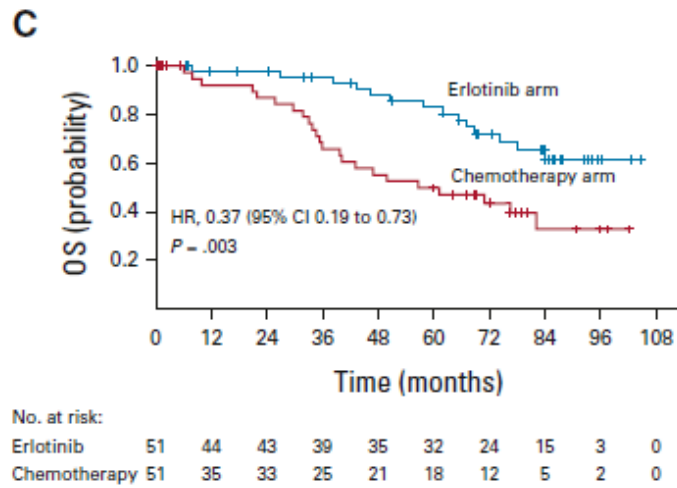


Figura 10: Curva de Kaplan-Meier para SG a los 2 años, EVAN (13).

6. DISCUSIÓN

En este trabajo se presentan los resultados de una revisión sistemática en la que se han incluido 6 estudios publicados entre 2015 y 2023, siendo los pacientes objetivo de estudio aquellos con NSCLC y mutación de EGFR, con resección completa del tumor.

Excepto en RADIANT, se objetiva un predominio claro del sexo femenino frente al masculino; también RADIANT difiere de los demás ensayos incluidos por tener un porcentaje de fumadores mayor al de no fumadores. En cuanto al estado basal del paciente, todos los pacientes se encontraban asintomáticos o sintomáticos al ser sometidos a grandes esfuerzos (ECOG 0-1).

En cuanto a la histología de los tumores reseçados, se observó que el tipo predominante era el adenocarcinoma en la totalidad de los estudios. Se incluyeron pacientes con estadios IB y el III, y la lobectomía fue el método más empleado en los 6 ensayos, siendo el porcentaje de este tipo de cirugía superior al 79,9% en todos los estudios.

Exceptuando RADIANT, donde los dos tipos de mutación de EGFR suman un 16,5%, en los 5 estudios restantes la proporción de delección del exón 19 y L858R es muy similar, rozando el 50% cada uno, con un ligero predominio de la delección del exón 19.

RADIANT cuenta con la mayor *n* de los ensayos incluidos (973), aun así, a la hora de valorar los resultados del estudio hay que tener en cuenta la diferencia entre la población por intención de tratar, *ITT*, y la población por protocolo, *PP*. La población *ITT* incluye a todos los participantes del ensayo asignados aleatoriamente a un grupo al inicio del estudio, independientemente de si siguieron el tratamiento o abandonaron el estudio; refleja a veces una situación en la que los pacientes no cumplen de forma rigurosa el protocolo del estudio. En este caso la población *ITT* se corresponde con los 973 pacientes que participaron en el ensayo en los que se demostró expresión de EGFR mediante IHQ y FISH. Por otra parte, la población *PP* hace referencia a los participantes del estudio que sí cumplen de manera exhaustiva el protocolo, incluyendo todos los criterios de elegibilidad y la toma de tratamiento adecuada. En este ensayo, la población *PP* es de 161 pacientes y se corresponde con la subpoblación que además de mostrar expresión de EGFR en IHQ y FISH, presenta mutación en EGFR, con delección del exón 19 o con la mutación espontánea L858R en el exón 21. Los resultados obtenidos mostraron que el uso de TKI no presenta beneficio en SLE ni SG en los pacientes estudiados, puesto que Erlotinib funciona en caso de existir alguna mutación de EGFR, no en caso de su expresión mediante IHQ o FISH. Los resultados de la SLE en la población *PP* sugieren una mejor tendencia que la *ITT*, pero al no obtener resultados positivos en la población *ITT* de los objetivos primarios no fueron analizados los demás subgrupos por presentar el estudio un diseño jerarquizado.

Con respecto a EVAN, es el único ensayo fase II incluido en esta revisión; por ello tiene una relevancia clínica y estadística menor a los ensayos restantes, los cuales al ser ensayos en fase III proporcionan una evidencia más sólida y generalizable sobre la eficacia y su impacto en la práctica clínica. La *n* es de 102, la menor de las incluidas, lo cual puede limitar su capacidad para identificar con precisión efectos clínicamente relevantes. Este estudio únicamente incluye pacientes con estadio III de NSCLC. Los resultados de este estudio confirman un aumento de SLE y de la SG con el uso de Erlotinib frente al uso de quimioterapia. El aumento de la SG no había sido demostrado previamente, con una SG

a los 5 años del grupo experimental del 84,4% y de 51,1% para el grupo experimental ($HR=0,373, p<0.003$).

CTONG demostró también un aumento de la SLE con el uso de Gefitinib frente a quimioterapia (70% para el grupo experimental e 40% para el grupo control, con una $HR=0,56$ y $p=0,001$, pero dicha mejora no se constató en la SG.

El ensayo EVIDENCE fue seleccionado para la inclusión en esta revisión mediante la búsqueda de su cita referenciada en los ensayos seleccionados a través de bases de datos. Se compara el uso de Icotinib frente a quimioterapia, y los resultados obtenidos muestran un aumento significativo de la SLE para el grupo experimental. Los resultados de la SG son inmaduros y presentan una $HR=0,91$ y $p<0,8$. A pesar de los resultados positivos obtenidos con Icotinib en lo que a SLE respecta, no está aprobado por la EMA y su comercialización se limita al mercado asiático.

IMPACT no consiguió demostrar la superioridad de Gefitinib en SLE ni en SG. Este ensayo tiene un diseño muy similar a otros mencionados previamente, con una n y un periodo de estudio similar. No se conocen los motivos por los que este ensayo resultó negativo a pesar de la similitud en diseño y protocolo con CTONG o EVIDENCE, los cuales sí obtuvieron resultados positivos de superioridad para SLE.

ADAURA ha demostrado un aumento de la SLE con el uso de Osimertinib frente a placebo, con unos datos estadísticos muy reseñables ($HR=0,17, p<0,001$) en los que a los 2 años, el 90% de los pacientes del grupo experimental están vivos y libres de enfermedad, a diferencia del grupo control con un resultado del 44%. Como en el caso de EVAN, ADAURA también ha conseguido demostrar un aumento de la SG, que incluso observando las curvas de Kaplan Meier muestra que ese efecto de superioridad se mantiene más allá de los 5 años, siendo la SG a los 5 años para el grupo experimental de 85% frente al 73% de placebo. Este ensayo ha demostrado además la disminución de metástasis en SNC con el uso de Osimertinib; a los 2 años, para el grupo experimental el 98% de los pacientes estaban vivos y no tenían metástasis en SNC, frente al 85% de los pacientes del grupo control ($HR=0,18$).

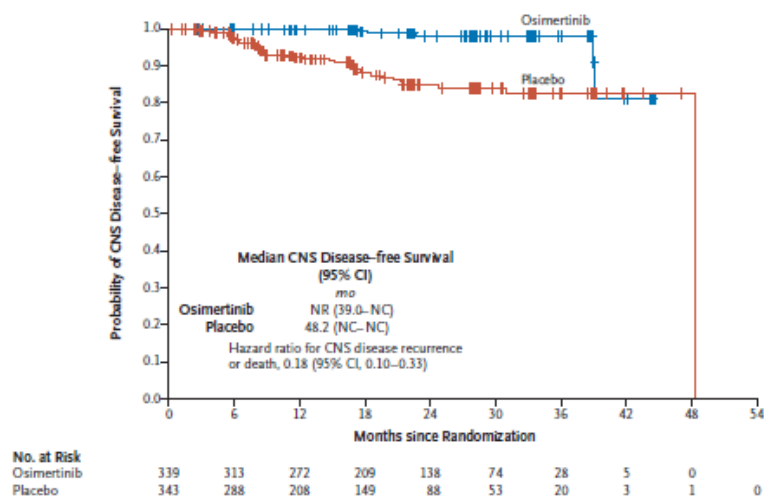


Figura 11: Curva de Kaplan Meier para SLE sin afectación de SNC; ADAURA (12).

Tras la publicación de los resultados actualizados de ADAURA con Osimertinib, se ha diseñado TARGET(18), un estudio en fase II, actualmente reclutando pacientes, que pretende evaluar la eficacia y seguridad a los 5 años con Osimertinib. El grupo experimental recibirá 80 mg de Osimertinib diarios durante 5 años o, en su defecto, hasta recurrencia de la enfermedad. Los resultados de este estudio se espera que sean publicado en 2029.

Con los resultados objetivados en los ensayos incluidos en la revisión se puede responder a la pregunta de investigación *¿es superior el uso de TKIs frente al uso de quimioterapia o placebo como adyuvancia en pacientes con NSCLC con mutación de EGFR?*:

- 4 de los 6 ensayos muestran una SLE superior con el tratamiento con TKI que con quimioterapia o placebo, lo cual sugiere de forma consistente la superioridad del uso de TKIs frente al tratamiento clásico o placebo.
- 2 de los 6 ensayos muestran además un aumento de la SG con el uso de TKIs, lo cual proporciona evidencia de que algunos pacientes mejoran su SG en comparación con el tratamiento clásico.

Los hallazgos de esta revisión muestran una asociación positiva entre el uso de TKIs como adyuvancia y el aumento de SLE en pacientes con NSCLC con mutación de EGFR. Por otra parte, los resultados de la SG son menos consistentes (positivos 2 de 6), aun así, sugieren un beneficio potencial en la SG para algunos pacientes en dicho contexto. Por tanto, en base a la evidencia, el uso de TKIs resulta superior al uso de quimioterapia o placebo como adyuvancia en pacientes con NSCLC y mutación de EGFR.

Las guías *NCCN* (19) actualizadas en abril de 2024 indican como tratamiento adyuvante de primera elección Osimertinib para NSCLC con delección del exón 19 o mutación L858R del exón 21; en caso de identificarse la mutación de forma previa al inicio del tratamiento sistémico principal, se inicia Osimertinib hasta progresión de la enfermedad o en su defecto durante 3 años; otra recomendación es el uso de Osimertinib asociado a Pemetrexed y un platino, en caso de no tratarse de un tipo histológico escamoso. En caso de identificarse la mutación durante el tratamiento sistémico principal se deberá completar dicho tratamiento seguido de Osimertinib hasta progresión de la enfermedad o en su defecto durante 3 años.

De la misma forma que las guías *NCCN*, las guías *ESMO* (4) también incluyen Osimertinib como tratamiento de primera elección en el caso de pacientes con NSCLC con mutación de EGFR y resección completa del tumor.

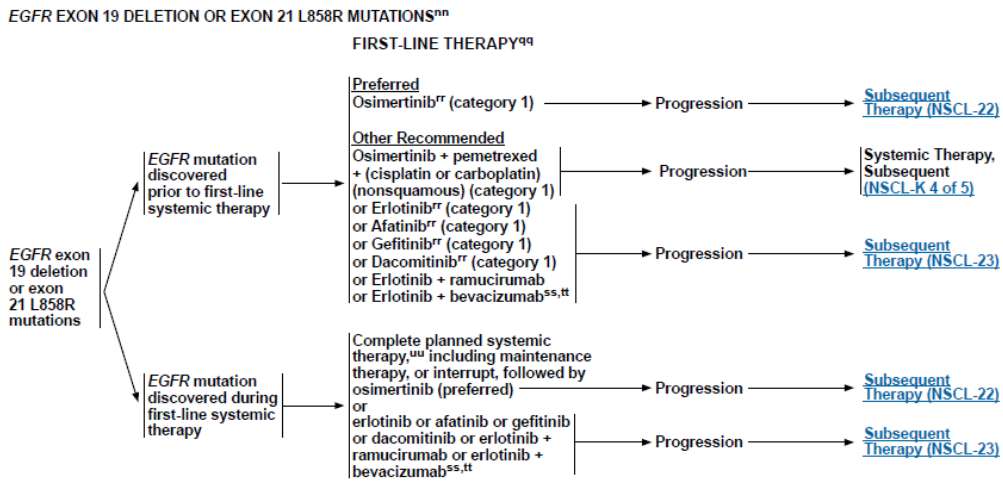


Figura 12: Algoritmo de tratamiento para pacientes con NSCLC con mutación de EGFR, NCCN guidelines 2024 (19).

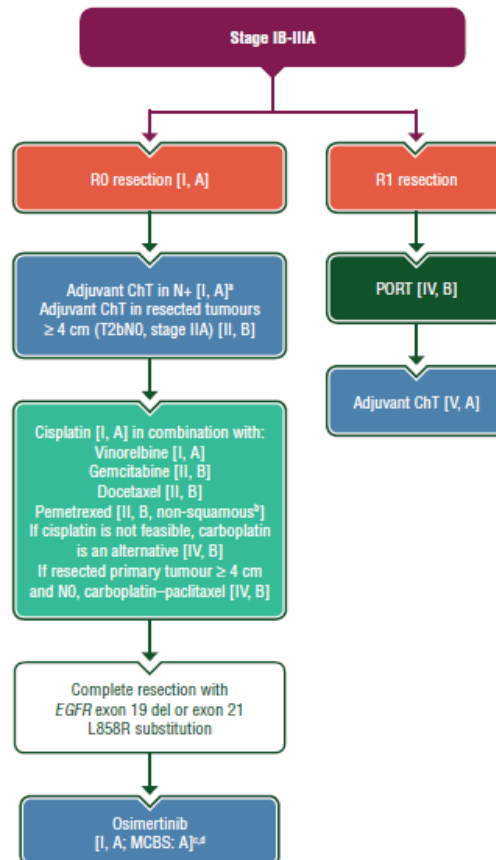


Figura 13: Algoritmo de tratamiento para pacientes con NSCLC en estadios IB-IIIa, ESMO guidelines (4).

Con respecto a la tolerancia del tratamiento, en EVAN, EVIDENCE, IMPACT y ADAURA se hace referencia a los efectos secundarios de los grupos farmacológicos a estudio. Estos ensayos evidencian como efectos adversos principales de los TKIs el *rash* y la diarrea, y con menor frecuencia náuseas, infecciones, elevación de las transaminasas o paroniquia. En cuanto a los efectos adversos relacionados con la quimioterapia los más destacables son las alteraciones hematológicas (neutropenia, leucopenia y anemia), mielosupresión, vómitos, astenia, anorexia e infecciones. En ADAURA, donde el grupo

control es tratado con placebo, los efectos adversos observados para dicho tratamiento fueron diarrea, prurito e infecciones respiratorias de vías altas, principalmente. Los datos recogidos de efectos adversos de grado igual o mayor a 3 son:

- EVAN: 12% con Erlotinib frente a 25,6% con quimioterapia.
- EVIDENCE: 11% con Icotinib frente a 61% con quimioterapia.
- ADAURA: 20% con Osimertinib frente a 13% con placebo.

IMPACT recoge sus datos agrupando los efectos adversos en grado igual o mayor a 4, con un 4% de eventos graves en el caso de Gefitinib y con un 62% en el caso de quimioterapia.

Table 2. Adverse Events.*

Adverse Event	Osimertinib (N=337)				Placebo (N=343)			
	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Any Grade	Grade 1	Grade 2	Grade 3
	<i>number of patients (percent)</i>							
Diarrhea	156 (46)	116 (34)	32 (9)	8 (2)	68 (20)	54 (16)	13 (4)	1 (<1)
Paronychia	85 (25)	31 (9)	50 (15)	3 (1)	5 (1)	3 (1)	2 (1)	0
Dry skin	79 (23)	75 (22)	3 (1)	1 (<1)	22 (6)	18 (5)	4 (1)	0
Pruritus	65 (19)	49 (15)	16 (5)	0	30 (9)	28 (8)	2 (1)	0
Cough	62 (18)	43 (13)	19 (6)	0	57 (17)	42 (12)	15 (4)	0
Stomatitis	59 (18)	35 (10)	18 (5)	6 (2)	14 (4)	10 (3)	4 (1)	0
Nasopharyngitis	47 (14)	30 (9)	17 (5)	0	35 (10)	25 (7)	10 (3)	0
Upper respiratory tract infection	45 (13)	24 (7)	19 (6)	2 (1)	35 (10)	19 (6)	16 (5)	0
Decreased appetite	44 (13)	29 (9)	13 (4)	2 (1)	13 (4)	9 (3)	4 (1)	0
Mouth ulceration	39 (12)	32 (9)	7 (2)	0	8 (2)	6 (2)	2 (1)	0
Dermatitis acneiform	37 (11)	29 (9)	8 (2)	0	16 (5)	12 (3)	4 (1)	0

Figura 14: Efectos adversos de Osimertinib y de placebo, ADAURA.

	Icotinib group (n=156)		Chemotherapy group (n=129)	
	Any grade	Grade ≥3	Any grade	Grade ≥3
Any adverse event	139 (89%)	17 (11%)	136 (98%)	85 (61%)
Treatment-related adverse event	119 (76%)	7 (4%)	135 (97%)	83 (60%)
Rash	60 (38%)	3 (2%)	2 (1%)	0
Dry skin	12 (8%)	1 (1%)	0	0
Elevated alanine aminotransferase	29 (19%)	0	21 (15%)	1 (1%)
γ-glutamyltransferase increased	7 (4%)	0	11 (8%)	1 (1%)
Thrombocytopenia	3 (2%)	0	29 (21%)	4 (3%)
Neutropenia	3 (2%)	0	96 (69%)	57 (41%)
Leukopenia	2 (1%)	0	84 (60%)	27 (19%)
Lymphocyte decrease	0	0	7 (5%)	1 (1%)
Diarrhoea	31 (20%)	1 (1%)	7 (5%)	0
Nausea	2 (1%)	0	82 (59%)	10 (7%)
Abdominal distention	2 (1%)	0	9 (6%)	3 (2%)
Vomiting	1 (1%)	0	71 (51%)	18 (13%)
Constipation	0	0	21 (15%)	1 (1%)
Cough	5 (3%)	0	7 (5%)	1 (1%)
Hypokalaemia	1 (1%)	0	11 (8%)	4 (3%)
Decreased appetite	1 (1%)	0	23 (17%)	2 (1%)
Hyponatraemia	0	0	10 (7%)	4 (3%)
Feed intake reduction	0	0	9 (6%)	1 (1%)
Chest discomfort	1 (1%)	0	7 (5%)	1 (1%)
Fatigue	0	0	29 (21%)	3 (2%)
Bone marrow suppression	0	0	10 (7%)	5 (4%)
Anaemia	0	0	55 (40%)	9 (6%)

Table shows adverse events that were reported in at least 5% of the patients in either trial group, according to the maximum Common Terminology Criteria for Adverse Events grade and preferred term. The safety analyses include all patients who received at least one dose of icotinib or chemotherapy.

Figura 15: Efectos adversos de Icotinib y de la quimioterapia; EVIDENCE.

7. CONCLUSIÓN

En esta revisión sistemática se ha explorado el papel de las terapias dirigidas, de manera específica los TKIs, como tratamiento adyuvante de NSCLC con mutación de EGFR. El análisis realizado ha destacado la importancia de estas terapias en la mejora de los resultados clínicos en esta población de pacientes, aumentando la SLE. El ensayo ADAURA ha demostrado un aumento significativo en la supervivencia global, y este beneficio clínico anima a continuar profundizando en esta línea de investigación.

La evolución del manejo del NSCLC ha sido influenciada por el descubrimiento de mutaciones en el gen EGFR. La identificación de estas mutaciones en algunos pacientes ha revolucionado el paradigma de tratamiento, introduciendo el uso de terapias dirigidas como un nuevo estándar. Estos hallazgos respaldan la tendencia hacia una terapia adyuvante personalizada, eficiente y dirigida, que busca mejorar la supervivencia y reducir las tasas de recurrencia en estos pacientes. Con todo, es crucial continuar investigando sobre los mecanismos de acción y características de estas terapias pues, a pesar de su efectividad, suponen un desafío las resistencias adquiridas a este tipo de tratamientos.

Un aspecto que resaltar es la mejor tolerancia observada con los TKIs en comparación con las modalidades de tratamiento convencionales. Se trata de un factor muy importante pues, especialmente en el contexto de la adyuvancia, la adherencia y la duración del tratamiento son fundamentales para el éxito a largo plazo.

En conclusión, esta revisión subraya el papel prometedor de las terapias dirigidas con TKIs como adyuvancia en NSCLC con mutación de EGFR. Estos tratamientos ofrecen una alternativa efectiva y bien tolerada a las modalidades de tratamiento convencionales, y representan un avance significativo en la búsqueda de estrategias de tratamiento más precisas y personalizadas.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cáncer de pulmón - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-pulmon?start=1>
2. Cancer Today [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
3. Gómez Raposo C, de Castro Carpeño J, González Barón M. Factores etiológicos del cáncer de pulmón: fumador activo, fumador pasivo, carcinógenos medioambientales y factores genéticos. *Med Clínica*. 2007;128(10):390-6.
4. Remon J, Soria JC, Peters S, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. 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 Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021;32(12):1637-42.
5. Majem M, Juan O, Insa A, Reguart N, Trigo JM, Carcereny E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):3-17.
6. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi 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. *The Lancet*. 2021;398(10308):1344-57.
7. 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.
8. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(4):351-60.
9. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WEE, O'Brien MER, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients With Stage IB-III A 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.
10. 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.
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;n71.
12. 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;389(2):137-47.
13. Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, et al. Updated Overall Survival and Exploratory Analysis From Randomized, Phase II EVAN Study of Erlotinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin Adjuvant Therapy in Stage IIIA Epidermal Growth Factor Receptor+ Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(34):3912-7.

14. 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-III A (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021;39(7):713-22.
15. He J, Su C, Liang W, Xu S, Wu L, Fu X, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-III A EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):1021-9.
16. 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-III A Non-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Mutation (IMPACT). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2022;40(3):231-41.
17. ECOG Performance Status Scale [Internet]. ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Disponible en: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
18. Soo RA, de Marinis F, Han JY, Ho JCM, Martin E, Servidio L, et al. TARGET: A Phase II, Open-Label, Single-Arm Study of 5-Year Adjuvant Osimertinib in Completely Resected EGFR-Mutated Stage II to IIIB NSCLC Post Complete Surgical Resection. *Clin Lung Cancer*. 2024(1):80-4.
19. Riley GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 2024.