



## Panorama genómico de la resistencia primaria a osimertinib entre pacientes hispánicos con cáncer de pulmón mutaciones en EGFR. Resultados de un estudio de cohorte observacional

»Diego Fernando Chamorro Ortiz<sup>1</sup>  
»Judy Katherine Rodríguez Ariza<sup>1</sup>  
»Alejandro Ruiz Patiño<sup>1</sup>  
»Darwin Andrés Moreno Pérez<sup>1</sup>  
»Dora Lucía Vallejo Ardila<sup>1</sup>  
»Lucía Carolina Viola Muñoz<sup>1</sup>  
»Camila Ordoñez Reyes<sup>1</sup>  
»Diana Carolina Sotelo Rodríguez<sup>1</sup>  
»Sergio Andrés Mejía Espinosa<sup>1</sup>  
»Elvira Jaller<sup>1</sup>  
»Carlos Alberto Vargas Báez<sup>1</sup>  
»Hernán Carranza Isaza<sup>1</sup>  
»Jorge Miguel Otero Bernal<sup>1</sup>  
»Pilar Archila<sup>1</sup>  
»Maritza Alejandra Bermúdez Díaz<sup>1</sup>  
»Yarlin Tatiana Gamez<sup>1</sup>  
»Juan Esteban García<sup>2</sup>  
»Andrés Felipe Cardona Zorrilla<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer

<sup>2</sup> Mayo Clinic, Phoenix AZ, USA

**Objetivo:** las mutaciones de EGFR son una de las alteraciones genómicas más comunes que se encuentran en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP). A pesar de que los medicamentos dirigidos contra la tirosina quinasa dependiente de EGFR han demostrado ser seguros y efectivos, todavía hay una proporción de pacientes cuyo pronóstico sigue siendo desfavorable debido a la presencia o el desarrollo de mecanismos de resistencia. Por lo tanto, en este estudio se analizaron los mecanismos de resistencia primaria frente a los inhibidores de

tirosina quinasa (ITQ) en una cohorte de pacientes latinoamericanos tratados con osimertinib.

**Métodos:** se analizaron prospectivamente dos cohortes de pacientes: con resistencia intrínseca (cohorte A) y con supervivencia a largo plazo (cohorte B). Todos los pacientes fueron seguidos y tratados entre enero de 2018 y mayo de 2022. Se analizó la expresión de PD-L1 y las mutaciones BIM/AXL antes de iniciar el tratamiento con ITQ. La presencia de cfDNA se evaluó después de ocho semanas de tratamiento mediante biopsia líquida

**Autor para correspondencia:** Diego Fernando Chamorro Ortiz

**Correo electrónico:** df.chamorro10@gmail.com

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

y las mutaciones en el momento de la progresión se identificaron mediante NGS. Se evaluaron la tasa de respuesta total (ORR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia total (OS) en ambas cohortes.

**Resultados:** se presentó una mayor prevalencia de la presencia de mutaciones activadoras de EGFR en mujeres con diagnóstico de adenocarcinoma y estado no fumador. Después del tratamiento con osimertinib, la ORR encontrada fue del 6.3 % y del 100 % para las cohortes A y B, respectivamente ( $p= 0.0001$ ). La SLP fue significativamente menor en la cohorte A [3.1 meses frente a 27.4 meses ( $p= 0.0001$ )], en particular en pacientes con la mutación L858R [7.6 meses (95 % IC 4.8-21.1) vs. 24.5 meses en Exon19del (95 % IC 18.2-NR);  $p= 0.001$ ], con afectación cerebral [7.2 meses (95 % IC 1.1-13.2) vs. 24.5 meses para BM(-) (95 % IC 18.5-30.5);  $p= 0.004$ ], T790M positivos [8.4 meses (IC del 95 % 1.7-5.0) vs. 21.6 meses en T790M(-) (IC del 95 % 15.8-27.4); vs.;  $p= 0.041$ ], >3 conmutaciones [3.3 meses (IC 95 % 2.3-4.3) vs. 30.8 meses en <2 (IC 95 % 26.2-35.4);  $p= 0.0001$ ] y alta expresión de TMB [2.7 meses (IC del 95 %: 2.3 a 3.0) vs. 9.2 meses en TMB-L (IC del 95 %: 12.0 a 25.5)  $p= 0.017$ ].

Con relación a la OS, esta fue de 20.1 meses para la cohorte A (95 % IC 10.4-29.2) y 36.0 meses en la cohorte B (95 % IC 20.8-NR) (Figura 3), siendo significativamente mayor en pacientes con Exon19del [ $p= 0.002$ ], BMs(-) [ $p= 0.013$ ], =2

conmutaciones [40.3 meses (95 % CI 36.7-43.9) vs. 21.1 meses en =3 conmutaciones (95 % CI 17.9-24.2);  $p= 0.0001$ ] y TMB-L [33.3 meses (95 % CI 28.7-38.9) vs. 18.8 meses en TMB-H (95 % CI 17.0-20.6);  $p= 0.0001$ ]. Cabe destacar que los bajos niveles de expresión de AXL [ $p= 0.001$ ] y BIM [40.8 meses (95 % CI 36.7-45.0) vs. 22.4 meses en BIM-L (95 % CI 19.9-24.9);  $p= 0.0001$ ] y la ausencia de cfDNA detectable en la semana ocho postratamiento [24.0 meses (95 % CI 20.1-28.0) vs. 41.4 meses de cfDNA(+) (95 % CI 38.3-44.5),  $p= 0.001$ ] también favorecieron una mejor OS.

**Conclusiones:** este es el primer estudio en población hispana que muestra alteraciones independientes de EGFR comunes entre los pacientes con resistencia primaria a osimertinib y tienen un impacto significativo en la PFS y la OS. Factores como la presencia de mutación L858R, metástasis cerebral, T790M(+), más de tres conmutaciones, TMB(+), alto nivel de ARNm de AXL y BIM y presencia de cfDNA en biopsia líquida disminuyen significativamente la PFS y la OS en pacientes con resistencia primaria a osimertinib. Entender los mecanismos de resistencia a profundidad podrá ser útil para desarrollar terapias más efectivas para pacientes latinoamericanos con CPCNP-EGFR(+) resistentes a ITQ.

**Palabras clave:**

Hispanos; cáncer de pulmón; EGFR; osimertinib; supervivencia.

**Figuras y Tablas:**

**Figura 1.**

OS de pacientes tratados con osimertinib (A) y su asociación de acuerdo con el tipo de mutaciones sensibilizadoras (B), afectación metastásica cerebral (C), presencia de mutación basal T790M (D), número de conmutaciones (E) y presencia de TMB (F)

