

Resiliencia oncológica en EGFR S768I: de la oligoprogresión a la respuesta completa

Oncologic resilience in EGFR S768I: from oligoprogression to complete response

Mario Balsa

Institut Català d'Oncologia (ICO), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Resumen

Introducción: Varón con antecedente de tabaquismo intenso (74 paquetes/año), diagnosticado de adenocarcinoma de pulmón con mutación S768I en el exón 20 de EGFR, estadio IV (cT3N0M1b) por metástasis cerebral única. El hallazgo fue incidental durante el seguimiento de un infiltrado post-COVID-19. **Caso clínico:** La enfermedad presentó un fenotipo oligometastático inicialmente, sin afectación ganglionar ni extratorácica a distancia (excepto cerebral). Recibió quimiorradioterapia concomitante con cisplatino-vinorelbina como manejo locoregional intensivo. Ante la progresión suprarrenal, se inició afatinib, con tres meses de supervivencia libre de progresión. Posteriormente, fue tratado con carboplatino-pemetrexed durante seis meses, incluyendo mantenimiento, con nueva progresión de la enfermedad. Biopsias sucesivas de la metástasis suprarrenal evidenciaron persistencia de la mutación S768I sin aparición de resistencia secundaria (T790M), con carga mutacional elevada (TMB): 35-38 mut/Mb. Debido a la ausencia de opciones dirigidas eficaces para S768I y la presencia de TMB alto, se inició inmunoterapia con nivolumab. Tras más de dos años de tratamiento, el paciente mantiene una respuesta morfometabólica casi completa en pulmón, suprarrenales y sistema nervioso central. **Conclusión:** Este caso ilustra el comportamiento clínico prolongado de un adenocarcinoma con mutación atípica de EGFR, la limitada eficacia de los inhibidores de tirosina cinasa frente a S768I y el potencial beneficio de la inmunoterapia en subgrupos seleccionados, incluso en presencia de mutaciones poco frecuentes de EGFR.

Palabras clave: Adenocarcinoma de pulmón. EGFR S768I. Mutación atípica EGFR. Alta carga mutacional (TMB). Inmunoterapia. Oligometástasis.

Abstract

Introduction: Male patient with a history of heavy smoking (74 pack-year), diagnosed with lung adenocarcinoma harboring the S768I mutation in exon 20 of EGFR, stage IV (cT3N0M1b), due to a single brain metastasis. The finding was incidental during follow-up of a post-COVID-19 pulmonary infiltrate. **Case report:** Initially, the disease exhibited an oligometastatic phenotype, with no lymph node or distant extrathoracic involvement (except for the brain). The patient received concomitant chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine as intensive locoregional management. Upon adrenal progression, afatinib was initiated, resulting in three months of progression-free survival. He was then treated with carboplatin-pemetrexed for six months, including maintenance, followed by further disease progression. Serial biopsies of the adrenal metastasis revealed

Correspondencia:

Mario Balsa
E-mail: mbalsa@bellvitgehospital.cat

Recibido: 09-06-2025
Aceptado: 23-06-2025
DOI: 10.24875/GECPLC.M25000006

Disponible en línea: 11-08-2025
Lung Cancer Clin. Res. J. 2025;1(1):17-20
www.lccrjournal.com

3081-6335 / 2025 © Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*persistence of the S768I mutation with no emergence of secondary resistance (T790M) and a high tumor mutational burden (TMB): 35-38 mut/Mb. Given the lack of effective targeted therapies for S768I and the presence of high TMB, immunotherapy with nivolumab was initiated. After more than two years of treatment, the patient maintains an almost complete morphometabolic response in the lungs, adrenal glands, and central nervous system. **Conclusion:** This case illustrates the prolonged clinical course of an adenocarcinoma with an atypical EGFR mutation, the limited efficacy of tyrosine kinase inhibitors against S768I, and the potential benefit of immunotherapy in selected subgroups-even in the presence of uncommon EGFR mutations.*

Keywords: Lung adenocarcinoma. EGFR S768I. Atypical EGFR mutation. High tumor mutational burden (TMB). Immunotherapy. Oligometastasis.

Antecedentes

- Exfumador de dos paquetes/día desde los 13 hasta los 50 años, con DA de 74 paquetes/año.
- Hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 10 mg/24 h y dislipidemia en tratamiento con simvastatina 20 mg/24 h.
- Neumonía unilobar por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en diciembre de 2021, sin necesidad de ingreso hospitalario.
- Trombocitosis esencial sin tratamiento, en seguimiento por el servicio de hematología.

Exploración física

En el momento del diagnóstico, el paciente se encontraba asintomático a nivel neurológico y sin alteraciones en el resto de la exploración física. ECOG-PS 0.

Enfermedad actual

Durante el seguimiento del infiltrado pulmonar por SARS-CoV-2, se aprecia una lesión en lóbulo superior derecho (LSD), sugestiva de un tumor primario pulmonar.

Exploraciones complementarias al diagnóstico

- Tomografía computarizada (TC) torácica 12/02/2021: masa pulmonar apical derecha, sin adenopatías (Fig. 1A).
- BAG 21/02/2021: fragmentos de material necrótico, insuficiente para diagnóstico.
- Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) cuerpo entero con 18F-FDG 02/03/2021: masa pulmonar apical derecha de 51 × 51 × 52 mm (SUV_{máx} 10) con centro necrótico, compatible con proceso neoplásico

pulmonar (Fig. 1B). La lesión infiltra la superficie pleural mediastínica, sin poder descartar afectación de la ácigos. Sin adenopatías ni otras lesiones patológicas a distancia.

- Ecobroncoscopia 07/04/2021: adenocarcinoma.
- Resonancia magnética (RM) cerebral 16/04/2021: pequeña lesión única parietal izquierda (5 mm), compatible con M1.
- Biopsia líquida (*Foundation Medicine*): BCORL1 M644fs*20, mutación S768I en el exón 20 de *EGFR*.

Diagnóstico

Adenocarcinoma de pulmón en LSD, cT3N0M1b por oligometástasis parietal izquierda única, con mutación S768I en exón 20 de *EGFR*.

Tratamientos, exploraciones complementarias y evolución

1. Quimioterapia (QT) basada en CDDP-vinorelbina concomitante a la radioterapia (60 Gy a 2 Gy/fx) → mayo de 2021-julio de 2021.
 - PET-TC 13/09/2021: oligoprogresión suprarrenal.
 - RM cerebral 16/09/2021: respuesta radiológica de la lesión parietal izquierda.
2. Afatinib¹⁻³ → septiembre de 2021-diciembre de 2021.
 - TC 15/12/2021: progresión de la lesión adrenal izquierda nueva M1 adrenal derecha.
 - Rebiopsia de la lesión adrenal izquierda 03/01/2022, NGS (TSO500): carga mutacional tumoral (TMB) 38.8 mut/Mb y mutación *EGFR* S768I (sin T790M).
3. QT con CBDCA-pemetrexed → marzo de 2022-noviembre de 2022 (mantenimiento con pemetrexed de junio a noviembre).
 - TC 13/11/2022: progresión suprarrenal.

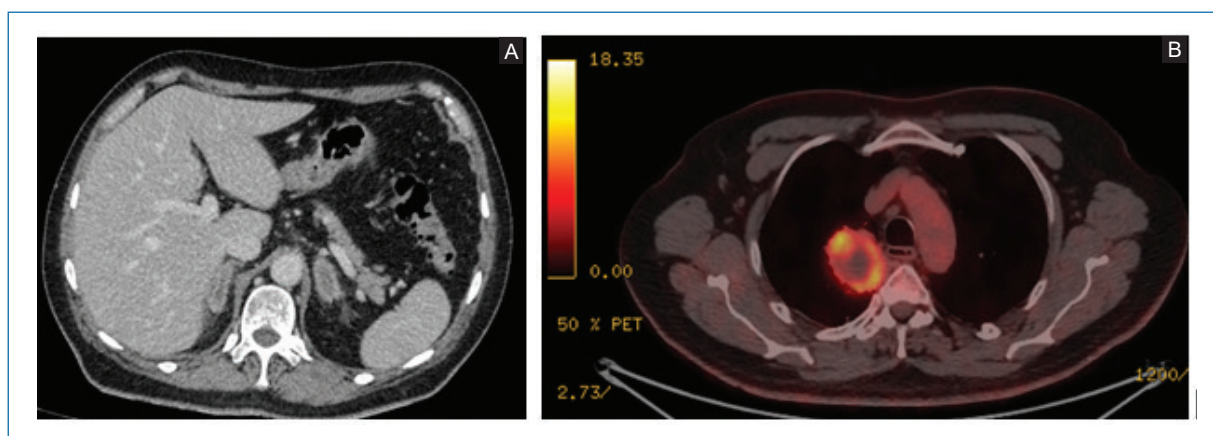


Figura 1. A: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18 fluorodesoxiglucosa del 02/03/2021 que muestra la lesión tumoral primaria en lóbulo superior derecho. B: tomografía computarizada del 15/02/2021 que muestra el crecimiento de la lesión suprarrenal izquierda y la aparición de una lesión suprarrenal derecha (imágenes cedidas por el autor).

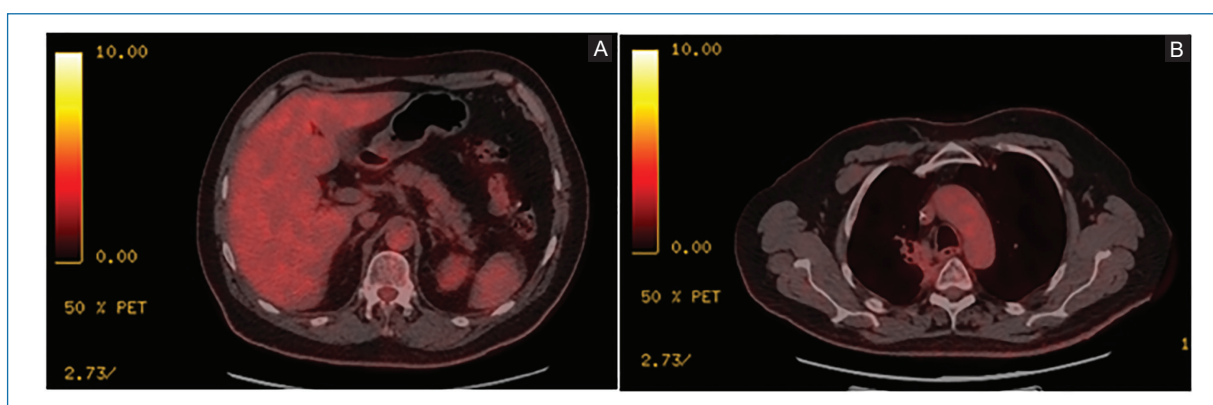


Figura 2. Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18 fluorodesoxiglucosa del 26/02/2025 que muestra una respuesta morfometabólica completa suprarrenal bilateral (A) y una casi completa pulmonar (B) (imágenes cedidas por el autor).

- Rebiopsia de la metástasis adrenal izquierda 12/12/2022, NGS (TSO500): TMB 35.4 mut/Mb y mutación EGFR S768I (sin T790M).
- 4. Inmunoterapia con nivolumab → enero de 2023-febrero de 2025.
 - TC 31/05/2023: respuesta casi completa pulmonar, suprarrenal y cerebral (lesiones milimétricas).
 - PET-TC 26/02/2025: respuesta morfometabólica casi completa (Figura 2).

Financiación

El autor declara que no ha recibido financiación específica por parte de agencias del sector público,

sector comercial o entidades sin ánimo de lucro para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses relacionado con los contenidos de este trabajo.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. Los autores han seguido los

protocolos de confidencialidad de su institución, han obtenido el consentimiento informado de los pacientes, y cuentan con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER, según la naturaleza del estudio.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

El autor declara que no utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Referencias

1. Jiang Y, Fang X, Xiang Y, Fang T, Liu J, Lu K. Afatinib for the treatment of NSCLC with uncommon EGFR mutations: a narrative review. *Curr Oncol.* 2023;30(6):5337-49.
2. Xu H, Yang G, Liu R, Yang Y, Li W, Li J, et al. EGFR uncommon alterations in advanced non-small cell lung cancer and structural insights into sensitivity to diverse tyrosine kinase inhibitors. *Front Pharmacol.* 2022;13:976731.
3. Popat S, Hsia TC, Hung JY, Jung HA, Shih JY, Park CK, et al. Tyrosine kinase inhibitor activity in patients with NSCLC harboring uncommon EGFR mutations: a retrospective international cohort study (UpSwinG). *Oncologist.* 2022;27(4):255-65.