

Respuesta prolongada a osimertinib en inserción del exón 20 de EGFR y mutación SETD2 de pérdida de función en CPNM avanzado: paradoja molecular

Prolonged response to osimertinib in EGFR exon 20 insertion and SETD2 loss-of-function mutation in advanced NSCLC: a molecular paradox

Karla Medina-Sánchez^{1*}, Isabel Castellano¹, María Gutiérrez-Gordo¹, Leopoldo Tallafigo², José A. López³, José C. Benítez⁴ y Ana Cardeña-Gutiérrez¹

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife; ²Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Jerez, Jerez de la Frontera; ³Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Jaén, Jaén; ⁴Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de La Victoria, Málaga. España

Resumen

Introducción: Las inserciones del exón 20 de EGFR representan una minoría de las mutaciones activadoras en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), pero suelen asociarse a resistencia a los inhibidores de tirosina cinasa (TKI) de primera y segunda generación. **Presentación del caso:** Mujer de 75 años, no fumadora, que consultó por tos irritativa y fue diagnosticada en febrero de 2020 de adenocarcinoma pulmonar estadio IV con afectación pulmonar bilateral y pleural. La secuenciación de nueva generación identificó una inserción de baja incidencia en el exón 20 de EGFR (p.Asp770_Asn771insAsnProHis) y una mutación concomitante de pérdida de función en SETD2, sin alteraciones en TP53, RB1 o MET. **Discusión:** Se inició tratamiento con osimertinib (80 mg/día), obteniéndose respuesta parcial radiológica mantenida hasta la actualidad, con más de cinco años de seguimiento y sin toxicidades relevantes. Este comportamiento sugiere que determinadas inserciones próximas al codón 770 pueden conservar sensibilidad a TKI de tercera generación. **Conclusión:** Este caso resalta el valor de una caracterización molecular exhaustiva en CPNM con mutaciones poco frecuentes y apoya que las inserciones del exón 20 de EGFR no confieren necesariamente resistencia universal a osimertinib, lo que podría tener implicaciones en la selección verdaderamente individualizada del tratamiento sistémico en estos pacientes.

Palabras clave: CPNM. Inserción exón 20 de EGFR. SETD2. Osimertinib. Oncología de precisión. Caso clínico.

Abstract

Introduction: EGFR exon 20 insertions represent a minority of activating mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC), but they are usually associated with resistance to first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs). **Case presentation:** A 75-year-old woman, a never-smoker, presented with irritative cough and was diagnosed in February 2020 with stage IV lung adenocarcinoma with bilateral pulmonary and pleural involvement. Next-generation sequencing identified an infrequent EGFR exon 20 insertion (p.Asp770_Asn771insAsnProHis) and a concomitant loss-of-function mutation in SETD2, with no alterations in TP53, RB1 or MET. **Discussion:** Treatment with osimertinib (80 mg/day) was initiated, achieving

*Correspondencia:

Karla Medina-Sánchez
E-mail: karlamedinas510@gmail.com

Recibido: 09-12-2025

Aceptado: 06-03-2026

DOI: 10.24875/GECPLC.25000001

Available online: 23-07-2026

Lung Cancer Clin. Res. J. 2026;2(1):1-6

www.lccrjournal.com

3081-6335 / 2026 © Grupo Español de Cáncer de Pulmón. Published by Permanyer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

a radiologic partial response maintained to date, with more than five years of follow-up and no relevant toxicities. This behavior suggests that certain insertions close to codon 770 may retain sensitivity to third-generation TKIs. **Conclusion:** This case highlights the value of comprehensive molecular characterization in NSCLC with rare mutations and supports that EGFR exon 20 insertions do not necessarily confer universal resistance to osimertinib, which could have implications for truly individualized selection of systemic treatment in these patients.

Keywords: EGFR exon 20 insertion. SETD2. Osimertinib. Precision oncology. Case report.

Introducción

Las inserciones en el exón 20 del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) representan aproximadamente el 4-12% de las mutaciones activadoras en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y se asocian clásicamente con resistencia primaria a los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) de primera y segunda generación^{1,2}. Estos tumores presentan, en general, un pronóstico menos favorable que los portadores de las mutaciones «clásicas» de *EGFR* (deleciones del exón 19 o L858R)¹⁻³.

La sensibilidad terapéutica de las inserciones en el exón 20 es muy heterogénea y depende de la localización exacta de la inserción y de sus consecuencias estructurales sobre la región cinasa de *EGFR*, lo que condiciona de forma crítica la afinidad de unión a diferentes TKI²⁻⁵. El TKI de tercera generación osimertinib ha mostrado una actividad global limitada en este subgrupo, con tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión claramente inferiores a las observadas en las mutaciones comunes^{6,7}.

Por otra parte, alteraciones genéticas concomitantes, como las mutaciones de pérdida de función en el gen de la histona metiltransferasa *SETD2*, se han relacionado con reprogramación epigenética, inestabilidad genómica y posible peor pronóstico en distintos tumores sólidos, incluido el adenocarcinoma de pulmón⁸⁻¹⁰.

Presentamos un caso excepcional de control prolongado de la enfermedad con osimertinib en una paciente con una inserción de muy baja incidencia en el exón 20 de *EGFR* y una mutación concomitante de pérdida de función en *SETD2*, destacando el papel de la caracterización molecular exhaustiva en la toma de decisiones terapéuticas.

Este manuscrito se ha elaborado siguiendo las guías CARE para la presentación de casos clínicos¹¹.

Presentación del caso

Mujer de 75 años, no fumadora y sin comorbilidades significativas, que consultó en febrero de 2020 por tos irritativa, posteriormente asociada a disnea de

moderados esfuerzos. No presentaba antecedentes personales ni familiares oncológicos relevantes. En la exploración física destacaba murmullo vesicular abolido en base derecha; el estado funcional basal era ECOG 0. La tomografía computarizada (TC) basal mostró metástasis pulmonares bilaterales y derrame pleural (Fig. 1). Se realizó una resonancia magnética (RM) craneal, sin evidencia de enfermedad metastásica en el sistema nervioso central.

La caracterización genómica se efectuó mediante secuenciación de nueva generación (NGS; Oncomine Comprehensive Assay v3, Thermo Fisher) en biopsia tisular, identificándose las siguientes alteraciones:

- Inserción en el exón 20 de *EGFR*: c.2319_2320insAACCC, p.Asp770_Asn771insAsnProHis (frecuencia alélica 37%; profundidad 1976x).
- Mutación con cambio de marco de lectura en *SETD2*: c.1116_1119delCAGA, p.Asp372GlufsTer111 (frecuencia alélica 20%; profundidad 2536x).

Tras informar a la paciente del diagnóstico y de las opciones terapéuticas, se propuso tratamiento con carboplatino-pemetrexed, que la paciente declinó.

A pesar de la asociación clásica de las inserciones en el exón 20 de *EGFR* (ex20ins) con resistencia a los *EGFR*-TKI¹⁻³, el 07/05/2020 se inició tratamiento en primera línea con osimertinib 80 mg una vez al día. A los 20 días del inicio del tratamiento, la paciente presentó una clara mejoría clínica, con desaparición de los síntomas a los dos meses. La reevaluación mediante TC del 13/07/2020 mostró una respuesta parcial radiológica, con una reducción $\geq 38\%$ del diámetro sumatorio de las lesiones pulmonares (RECIST v1.1), junto con la resolución del derrame pleural.

Se realizaron controles clínicos y radiológicos periódicos. El control radiológico (TC) del 11/11/2025 confirmó la persistencia de la respuesta parcial (Fig. 2). A los cinco años del inicio del tratamiento, la paciente continúa asintomática y libre de progresión, en tratamiento con osimertinib, sin toxicidades relevantes.

El perfil genómico se resume en la tabla 1 y la cronología del caso en la tabla 2.



Figura 1. Tomografía computarizada torácica basal que muestra metástasis pulmonares bilaterales y derrame pleural antes del inicio del tratamiento.

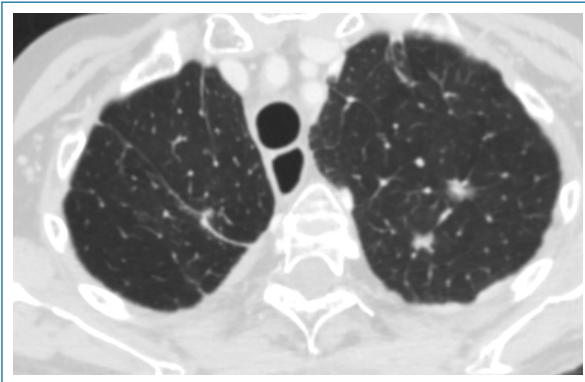


Figura 2. Reevaluación radiológica (tomografía computarizada torácica) tras tratamiento prolongado con osimertinib, con respuesta parcial mantenida, reducción de las lesiones pulmonares y desaparición del derrame pleural.

Discusión

Las inserciones en el exón 20 de *EGFR* constituyen un subgrupo molecular diverso, con marcada heterogeneidad clínica y estructural¹⁻⁴. En comparación con las mutaciones comunes de *EGFR*, estos tumores se asocian a peor pronóstico y menor sensibilidad a los TKI de primera y segunda generación¹⁻³.

Los datos disponibles indican que el osimertinib presenta una actividad global limitada en pacientes con inserciones en el exón 20. Series retrospectivas y estudios fase II describen tasas de respuesta objetivas modestas y supervivencias libres de progresión generalmente inferiores a 6-7 meses⁵⁻⁷. En este contexto, la respuesta parcial radiológica mantenida durante más de cinco años observada en nuestra paciente resulta extraordinaria.

La explicación más plausible radica en la heterogeneidad estructural de las inserciones del exón 20. No

todas las variantes alteran la conformación de la región cinasa de igual manera, y algunas inserciones cercanas al codón 770 parecen conservar una afinidad de unión relativamente favorable para determinados TKI, incluyendo osimertinib, particularmente en estrategias de escalada de dosis (p. ej., 160 mg) evaluadas en el estudio POSITION202-5,7. Las inserciones se agrupan según su impacto conformacional en la región helicoidal (α C-helix, codones 767-769), el bucle proximal (*near-loop*, codones 768-772) y el bucle distal (*distal-loop*, codones 773-775), pudiendo existir solapamiento de codones en función del punto de inicio y del efecto estructural predominante. Revisiones recientes subrayan que las inserciones *near-loop* o próximas a la hélice α C pueden mostrar un perfil de sensibilidad intermedio según el fármaco y la posición exacta de la inserción³⁻⁵ (Fig. 3). La variante p.Asp770_Asn771ins AsnProHis se sitúa en esta región, lo que podría explicar el beneficio prolongado observado.

Desde el punto de vista terapéutico, el escenario de las inserciones del exón 20 de *EGFR* ha cambiado de forma sustancial. El anticuerpo biespecífico amivantamab (anti-*EGFR/MET*) ha demostrado una actividad relevante en pacientes previamente tratados con platino en el estudio fase I CHRYSALIS, con tasas de respuesta objetivas en torno al 40%^{12,13}. Más recientemente, el ensayo fase III PAPILLON ha mostrado que la combinación de amivantamab + carboplatino + pemetrexed en primera línea mejora de forma significativa la supervivencia libre de progresión frente a la quimioterapia estándar (mediana de SLP: 11,4 vs. 6,7 meses) en CPNM avanzado con inserciones en el exón 20 de *EGFR*¹⁴⁻¹⁶. Con base en estos resultados, esta combinación cuenta con aprobación por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) como opción de tratamiento de primera línea en este subgrupo; sin embargo, en la actualidad no está financiada en el Sistema Nacional de Salud en España, por lo que su utilización clínica puede verse limitada y depender de la disponibilidad local^{13,15,16}.

El tratamiento del CPNM con inserciones del exón 20 (ex20ins) se encuentra en transición tras la incorporación de amivantamab más quimioterapia como estándar de primera línea¹⁴⁻¹⁶. Las opciones de rescate se sustentan en TKI orales de nueva generación, con evidencia generada principalmente en población previamente tratada con platino: el sunvozertinib ha mostrado actividad tras dobletes basados en platino¹⁷, el zipalertinib cuenta con datos en resistencia incluyendo pacientes expuestos a amivantamab y se evalúa en primera línea en REZILIENT3^{18,19}, y el furmonertinib se



Figura 3. Clasificación estructural y sensibilidad relativa de las inserciones del exón 20 de *EGFR*. Se resume la localización por regiones estructurales (codones 767-775; puede existir solapamiento de codones según el impacto estructural predominante) y la sensibilidad relativa (↓ baja, ↔ intermedia/variable, ↑ mayor) a TKI de 1.^a/2.^a generación, osimertinib y terapias dirigidas del exón 20 (concepto de clasificación basado en Lin et al.⁴).

investiga en distintos escenarios, con posible beneficio a dosis altas (240 mg), especialmente en enfermedad del sistema nervioso central²⁰. Se requieren datos específicos para definir su eficacia y posicionamiento tras amivantamab más quimioterapia.

Nuestro caso, tratado con osimertinib en 2020, refleja una situación previa a la disponibilidad práctica de estas combinaciones basadas en amivantamab y pone de relieve que, de forma excepcional, algunas variantes estructurales del exón 20 pueden mantener una sensibilidad significativa a TKI de tercera generación. Desde una perspectiva actual, la paciente sería candidata a amivantamab más quimioterapia; no obstante, el excelente control obtenido con osimertinib respalda la importancia de considerar las características específicas de cada inserción y el contexto molecular en la decisión terapéutica.

En cuanto a *SETD2*, se trata de una histona metiltransferasa implicada en la trimetilación de H3K36 y reconocida como gen supresor tumoral. Su inactivación se ha relacionado con inestabilidad genómica, alteraciones en la reparación del ADN y cambios globales en la accesibilidad cromatínica, contribuyendo a

la tumorigénesis y a la agresividad tumoral⁸⁻¹⁰. Estudios recientes señalan que la pérdida de función de *SETD2* puede asociarse con peor pronóstico en adenocarcinoma de pulmón, aunque su impacto exacto sobre la respuesta a terapias dirigidas frente a *EGFR* no está claramente definido⁸⁻¹⁰. De forma llamativa, en nuestra paciente la presencia de una mutación truncante en *SETD2* no se asoció a un comportamiento clínico adverso ni a resistencia aparente a osimertinib, unido a la ausencia de otras comutaciones desfavorables como alteraciones en *TP53*, *RB1* o *MET*^{1,3,5}.

En 2020 nuestro centro no disponía de comité molecular, lo que pone de manifiesto un área de mejora organizativa. La discusión multidisciplinar puede facilitar la interpretación de mutaciones infrecuentes, priorizar opciones terapéuticas y estandarizar el seguimiento; en la actualidad, este caso sería revisado en nuestro comité molecular.

En conjunto, este caso ilustra cómo determinadas características estructurales de las inserciones en el exón 20 de *EGFR*, combinadas con el contexto genómico global, pueden modular la respuesta a los TKI de tercera generación más allá de los paradigmas

Tabla 1. Perfil genómico (Oncomine Comprehensive Assay v3, Thermo Fisher), realizado en tejido

Gen	Cambio nucleotídico	Cambio aminoácido	Frec. (%)	Profundidad	Implicación
<i>EGFR</i>	c.2319_2320insAACCC	p.Asp770_Asn771insAsnProHis	37	1976×	Resistente a <i>EGFR</i> -TKI
<i>SETD2</i>	c.1116_1119delCAGA	p.Asp372GlufsTer111	20	2536×	Sin relevancia clínica

Tabla 2. Cronología del caso

Fecha	Acontecimiento clínico/radiológico
Febrero 2020	Inicio de tos irritativa, posteriormente disnea de moderados esfuerzos
17-03-2020	Estudio molecular mediante NGS: inserción en exón 20 de <i>EGFR</i> y mutación en <i>SETD2</i>
07-05-2020	Inicio de tratamiento con osimertinib 80 mg/día
27-05-2020	Mejoría clínica significativa
13-07-2020	Reevaluación radiológica (TC torácica): respuesta parcial (reducción $\geq 38\%$ por RECIST v1.1), con resolución del derrame pleural
11-11-2025	Reevaluación radiológica (TC torácica): persistencia de respuesta parcial. RM craneal: sin evidencia de enfermedad
19-11-2025	Último seguimiento: paciente asintomática, libre de progresión, en tratamiento activo

clásicos de resistencia. Asimismo, subraya la importancia de integrar la información genómica en la práctica clínica para identificar subgrupos de pacientes con potencial beneficio prolongado de terapias dirigidas^{3,7,12-15}.

Conclusión

Este caso describe una respuesta excepcionalmente prolongada a osimertinib en una paciente con una inserción en el exón 20 de *EGFR* (p.Asp770_Asn771insAsnProHis), en el espectro *near-loop*, y una mutación concomitante de pérdida de función en *SETD2*. En conjunto, apoya que las inserciones del exón 20 (ex20ins) no constituyen un grupo uniforme desde el punto de vista conformacional ni terapéutico, y que determinadas variantes pueden mantener una vulnerabilidad relativa frente a TKI de tercera generación, en línea con perfiles de sensibilidad intermedia descritos en la literatura. Estos hallazgos refuerzan la importancia de integrar la caracterización genómica y el impacto estructural de la inserción en la interpretación clínica. En la era de amivantamab más quimioterapia como estándar inicial, será necesario disponer de evidencia específica que permita individualizar la secuencia terapéutica y definir el papel óptimo de los TKI en líneas posteriores para cada subgrupo.

Perspectiva de la paciente

La paciente manifestó sentirse satisfecha con el tratamiento recibido y con la información proporcionada durante todo el proceso diagnóstico y terapéutico. Refiere haber podido mantener su actividad cotidiana con mínima limitación y sin efectos secundarios relevantes asociados a osimertinib, y valora de forma muy positiva la estabilidad prolongada de la enfermedad.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran 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 su centro sanitario/institución para acceder a los datos de las historias clínicas. Se ha obtenido el

consentimiento informado de los pacientes y se cuenta con la aprobación del Comité de Ética. Se han seguido las recomendaciones de las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial.

Los autores declaran que no se utilizó ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

1. Riess JW, Gandara DR, Frampton GM, Madison R, Peled N, Bufill JA, et al. Diverse EGFR exon 20 insertions and co-occurring molecular alterations identified by comprehensive genomic profiling of NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2018;13(10):1560-8.
2. Vyse S, Huang PH. Targeting EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019;4:5.
3. Bai Q, Wang J, Zhou X. EGFR exon 20 insertion mutations in non-small cell lung cancer: clinical implications and recent advances in targeted therapies. *Cancer Treat Rev.* 2023;120:102605.
4. Lin YT, Shih JY. Not all EGFR exon 20 insertions are created equal. *JTO Clin Res Rep.* 2020;1(3):100069.
5. Shah MP, Aredo JV, Padda SK, Ramchandran KJ, Wakelee HA, Das MS, et al. EGFR exon 20 insertion NSCLC and response to platinum-based chemotherapy. *Clin Lung Cancer.* 2022;23(2):e148-e153.
6. van Veggel B, Madeira R, Santos JFV, Hashemi SMS, Paats MS, Monkhurst K, et al. Osimertinib treatment for patients with EGFR exon 20 mutation-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2020;141:9-13.
7. Zwierenga F, van Veggel B, Hendriks LEL, Hiltermann TJN, Hiddinga BI, Hijmering Kappelle LBM, et al. High-dose osimertinib in patients with advanced stage EGFR exon 20 mutation-positive NSCLC: results from the phase 2 multicenter POSITION20 trial. *Lung Cancer.* 2022;170:133-40.
8. Xie Y, Sahin M, Wakamatsu T, Inoue-Yamauchi A, Zhao W, Han S, et al. SETD2 regulates chromatin accessibility and transcription to suppress lung tumorigenesis. *JCI Insight.* 2023;8(4):e154120.
9. Bushara O, Devaro D, Ahn SS, Dourlain J, Farooq MS, Brunetti A, et al. Characterizing the clinical and molecular profile of SETD2-mutated lung adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2025;17(21):3540.
10. He J, Xu T, Zhao F, Guo J, Hu Q. SETD2-H3K36ME3: an important bridge between the environment and tumors. *Front Genet.* 2023;14:1204463.
11. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D; CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case report guideline development. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(1):46-51.
12. Park K, Haura EB, Leighl NB, Mitchell P, Shu CA, Girard N, et al. Amivantamab in EGFR exon 20 insertion-mutated non-small-cell lung cancer progressing on platinum chemotherapy: initial results from the CHRYSALIS phase I study. *J Clin Oncol.* 2021;39(30):3391-402.
13. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe de evaluación SEOM de amivantamab en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con inserciones en el exón 20 del gen EGFR que han progresado a un tratamiento previo con sales de platino [Internet]. Madrid: SEOM; 2022 [citado 11 dic 2025]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/IEV_SEOM_amivantamab_CPNM_avanzado.pdf.
14. Zhou C, Tang KJ, Cho BC, Liu B, Paz-Ares L, Cheng S, et al. Amivantamab plus chemotherapy in NSCLC with EGFR exon 20 insertions. *N Engl J Med.* 2023;389(22):2039-51.
15. De Giglio A, Di Federico A, Gariazzo E, Metro G. Navigating challenges in EGFR exon 20 insertions: the PAPILLON trial unravels the promise of amivantamab-chemotherapy. *Med.* 2024;5(1):1-3.
16. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Informe SEOM de evaluación de amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con cáncer no microcítico de pulmón (CNMP) avanzado que presentan la mutación de la inserción del exón 20 del factor de crecimiento epidérmico (Ex20ins EGFR) [Internet]. Madrid: SEOM; 2024 [citado 11 dic 2025]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/Informes_SEOM/Informe_SEOM_Evaluacion_Amivantamab_NSCLC.pdf.
17. Wang M, Fan Y, Sun M, Wang Y, Zhao Y, Jin B, et al. Sunvozertinib for patients in China with platinum-pretreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and EGFR exon 20 insertion mutation (WU-KONG6): single-arm, open-label, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2024;12(3):217-24.
18. Piotrowska Z, Passaro A, Nguyen D, Ruiter G, Soo RA, Lee VH, et al. Ziplertinib in patients with epidermal growth factor receptor exon 20 insertion-positive non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy with or without amivantamab. *J Clin Oncol.* 2025;43(21):2387-97.
19. Heymach JV, Yu HA, Besse B, Cheng Y, Tan DSW, Wei L, et al. REZILIENT3: randomized phase III study of first-line ziplertinib plus chemotherapy in patients with EGFR exon 20 insertion-mutated NSCLC. *Future Oncol.* 2025;21(5):549-56.
20. Sa H, Shi Y, Ding C, Ma K. A real-world study of the efficacy and safety of furmonertinib for patients with non-small cell lung cancer with EGFR exon 20 insertion mutations. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(10):7729-42.