



Inhibidores de la tirosina quinasa en el adenocarcinoma pulmonar con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor mutation

Yoanna Ivette Flores Vega^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1135-5451>

Diana Laura Paramo González¹ <https://orcid.org/0000-0002-1325-4849>

Alejandro Pérez Fonteboa¹ <https://orcid.org/0000-0002-1929-0736>

Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento¹ <https://orcid.org/0000-0002-6859-3581>

Janet Lamadrid García² <https://orcid.org/0000-0002-3795-7960>

Ángel René Elejalde Larrinaga³ <https://orcid.org/0000-0003-2356-5365>

Claudia Elejalde Tamayo³ <https://orcid.org/0000-0002-4148-0448>

Danay Corrales Otero⁴ <https://orcid.org/0000-0002-1522-2357>

Iniris Greca Santana Álvarez⁴ <https://orcid.org/0000-0002-2734-1847>

Iris Beatriz Inguanzo Valdés⁵ <https://orcid.org/0000-0002-2189-0140>

Alexander Ortega Carballosa⁶ <https://orcid.org/0000-0002-2973-058X>

Maydelin Frontela Noda⁷ <https://orcid.org/0000-0002-3817-0262>

Ramón Roperó Toirac⁸ <https://orcid.org/0000-0001-9613-983X>

Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo⁹ <https://orcid.org/0000-0001-6634-4576>

Miguel Emilio García Rodríguez¹⁰ <https://orcid.org/0000-0002-6298-3554>

¹Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Servicio de Oncología Médica. La Habana, Cuba.

²Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Departamento de Anatomía Patológica. La Habana, Cuba.

³Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Departamento de Consulta Externa. La Habana, Cuba.

⁴Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Departamento de Imagenología. La Habana, Cuba.



⁵Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Departamento de Radioterapia. La Habana, Cuba.

⁶Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Departamento de Biología Molecular. La Habana, Cuba.

⁷Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Departamento de Biología Molecular. La Habana, Cuba.

⁸Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Departamento de Investigaciones Clínicas. La Habana, Cuba.

⁹Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. La Habana, Cuba.

¹⁰Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR). Servicio de Cirugía Esplácnica. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yoannafloresvega@gmail.com

RESUMEN

Introducción: En el cáncer de pulmón se presentan alteraciones genéticas, incluida la mutación del receptor del factor crecimiento epidérmico. El gefitinib y osimertinib están aprobados para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas con dicha mutación, los cuales demuestran elevadas tasas de respuestas al tratamiento y supervivencias con respecto a la quimioterapia.

Objetivo: Evaluar la efectividad de los inhibidores tirosina quinasa, en pacientes con adenocarcinoma pulmonar, con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Método: Se realizó un estudio prospectivo en 29 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, con histología de adenocarcinoma, con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, tratados con los inhibidores tirosina quinasa. Las variables estudiadas fueron: respuesta al tratamiento, eventos adversos, supervivencia libre de progresión y global. Se utilizaron medidas de resumen de estadística descriptiva y estimaciones de supervivencia por método de Kaplan-Meier y el test de log-rank en la comparación de las curvas.

Resultados: Se obtuvo una tasa de respuesta objetiva de 70,3 %. Las medianas en meses de supervivencia global y supervivencia libre de progresión fueron 19,9 (IC95 %: 12,6-27,2) y 14,8 (IC95 %: 3,6-25,9). Los eventos adversos se clasificaron como ligeros.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Conclusiones: El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos a la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, es efectivo y seguro en pacientes con adenocarcinoma pulmonar con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico.

Palabras clave: inhibidor de la tirosina quinasa; neoplasia de pulmón; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Genetic alterations, including mutations in the epidermal growth factor receptor, occur in lung cancer. Gefitinib and osimertinib are approved for the treatment of non-small cell lung cancer with this mutation; they demonstrate high response and survival rates compared to chemotherapy.

Objective: To evaluate the effectiveness of tyrosine kinase inhibitors in patients with lung adenocarcinoma with mutations in the epidermal growth factor receptor.

Method: A prospective study was conducted in 29 patients with non-small cell lung cancer with adenocarcinoma histology, with mutations in the epidermal growth factor receptor, treated with tyrosine kinase inhibitors. The variables studied were: response to treatment, adverse events, progression-free survival and overall survival. Descriptive statistics summary measures and survival estimates were used by the Kaplan-Meier method and the log-rank test in the comparison of the curves. Results: An objective response rate of 70.3% was achieved. The median overall survival and progression-free survival months were 19.9 (95% CI: 12.6-27.2) and 14.8 (95% CI: 3.6-25.9). Adverse events were classified as mild.

Conclusions: Treatment with tyrosine kinase inhibitors targeting the epidermal growth factor receptor mutation is effective and safe in patients with pulmonary adenocarcinoma with an epidermal growth factor receptor mutation.

Keywords: lung neoplasms; survival; tyrosine kinase inhibitor.

Recibido: 24/11/2024

Aprobado: 24/12/2024

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (CP) se mantiene como la primera causa de muerte por cáncer en el mundo;⁽¹⁾ el de células no pequeñas (CPCNP) representa el 85 % de los pacientes con CP. En este último se presentan una serie de alteraciones genéticas, incluida la mutación del receptor del factor crecimiento epidérmico (EGFR).^(2,3) La mutación del gen del EGFR está presente entre 40-55 % de la población asiática y 10-18 % en población caucásica. Las mutaciones más frecuentes están ubicadas en los exones 19 y 21 (L858R).⁽⁴⁾

En las guías nacionales e internacionales para el tratamiento del CPCNP con mutación del gen EGFR, se describe el uso de los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI).^(5,6,7,8) La FDA (Food and Drugs Administration) aprobó, para el tratamiento del CPCNP con esta mutación los siguientes TKI: gefitinib, erlotinib, afatinib, dacomitinib y osimertinib. Estos han demostrado elevadas tasas de respuesta y supervivencia con respecto a la quimioterapia.⁽⁹⁾

En Cuba, a partir del año 2017, se comenzó a realizar la determinación de la mutación del gen del EGFR por el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Aún se desconoce la prevalencia de esta mutación en la población cubana, así como, la tasa de respuesta a los tratamientos dirigidos a esta diana molecular, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y los eventos adversos relacionados con el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, portadores de la mutación del gen del EGFR.

MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio de serie casos prospectiva, en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar, con expresión de la mutación EGFR, quienes recibieron tratamiento con TKI, en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR), en el período comprendido desde julio de 2017 hasta julio de 2023.



Sujetos

Los pacientes se identificaron a partir de las bases de datos de los departamentos de Anatomía Patológica, Biología Molecular y las historias clínicas. Se incluyeron en la investigación 29 pacientes, quienes cumplieron los siguientes criterios:

- Confirmación histológica de adenocarcinoma pulmonar.
- Etapa clínica IIIB- IV.
- Mutación del EGFR.
- Y que recibieron tratamiento con TKI.

Variables y procedimientos

Las variables analizadas fueron: edad; sexo; color de la piel; hábito de fumar; tipo histológico; etapa clínica; sitio y número de metástasis; tipo de mutación del gen del EGFR; tratamiento; tipo de biopsia; respuesta al tratamiento; eventos adversos; la supervivencia global y supervivencia libre de progresión. La identificación de las mutaciones se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Hermanos Ameijeiras entre los años 2017 y 2020; para ello se utilizó tejido tumoral y suero, mediante la PCR con Cobas® DNA Sample Preparation Kit; diseñado para detectar las mutaciones en exón 18 (G719X, G719A, G719C y G719S), 19, 20 (S768I, T790M) y 21 (L858R y L861Q). Desde enero del año 2021 hasta julio de 2023 la identificación de mutaciones se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del INOR. Ambos laboratorios cumplen los mismos protocolos de actuación.

Los pacientes recibieron: según la disponibilidad, uno de los siguientes fármacos: gefitinib (250 mg) 1 tableta diaria u osimertinib (80 mg) 1 tableta diaria; hasta la progresión o aparición de toxicidad inaceptable. Ambos administrados en primera línea, según los protocolos de actuación.^(5,6,7,8)

La respuesta al tratamiento se evaluó según los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST v1.1):⁽¹⁰⁾ respuesta objetiva (respuesta completa más respuesta parcial), enfermedad estable y enfermedad en progresión. También se registró la mejor respuesta al tratamiento.

Los eventos adversos (piodermatitis, *rash*, paroniquias, diarrea, dolor abdominal xerodermia/xerostomía) se evaluaron según la gravedad (grado 1, grado 2, grado 3, grado 4, grado 5) a partir de los criterios de



la Common Terminology Criteria for Adverse Events v.5.0 (CTCAE).⁽¹¹⁾ La supervivencia libre de progresión se consideró desde la fecha del diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha en que se detectó la progresión. La supervivencia global se consideró desde la fecha del diagnóstico de la enfermedad, hasta fecha del fallecimiento o fecha de último contacto con el paciente.

Procesamiento

Las variables cualitativas se resumieron mediante un análisis de frecuencias; a la edad se le calculó la mediana y el intervalo de confianza del 95 % (IC95 %). Para determinar asociación se utilizó la prueba de *ji* cuadrado de independencia. Para estimar la supervivencia se aplicó la prueba de Kaplan Meier. Se compararon las funciones de supervivencia con el test de log-rank. Se calculó el IC del 95 % y un nivel de significación estadística $p \leq 0,05$. Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM-SPSS v. 20.0.

Cuestiones bioéticas

La investigación se diseñó y ejecutó según los principios éticos de la declaración de Helsinki para la investigación médica. Se utilizaron registros de pacientes atendidos, según los protocolos de actuación del Servicio de Oncología Médica del INOR. El estudio se aprobó por el consejo científico y comité de ética de la institución.

RESULTADOS

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 36,8 meses (IC95 %: 29,6-44,0. En la tabla 1 se muestran las características clínicas, moleculares y tratamiento. La mediana de edad fue de 58 años; predominó el sexo femenino (62,0 %) y el color de la piel blanca (79,3 %); la mayor parte sin hábito tabáquico (58,6 %).

Todos los pacientes tenían metástasis; la mayoría en la etapa IVa (55,1 %) y el sitio más frecuente en el pulmón contralateral (51,7 %); sin relación estadísticamente significativa entre el sitio de metástasis y el uso del TKI. El 51,7 % de los pacientes tenía un solo sitio metastásico. El osimertinib fue el fármaco más usado en pacientes con 2 o más sitios metastásicos (relación estadísticamente significativa, $p = 0,012$).



La mutación del gen del EGFR más frecuente fue la delección del exón 19 (75,8 %). De las muestras de tejido (51,7 %), como de plasma (48,2 %) fue mayor el grupo de quienes recibieron gefitinib (58,6 %) con respecto al osimertinib (41,3 %). No existió significación estadística entre las características clínicas y anatómo-patológicas según el tipo de TKI empleado.

Tabla 1 - Características de los pacientes con adenocarcinoma pulmonar y mutación del EGFR según TKI empleado

| Características | Tipo de TKI | | | | Total | | p | |
|------------------------|------------------------------------|----|-------------|----|-------|----|------|-------|
| | Gefitinib | | Osimertinib | | n | % | | |
| | Nn | % | Nn | % | | | | |
| Edad | (Mediana e IC 95 %) 58 años(52-61) | | | | | | | |
| Sexo | Masculino | 8 | 47,1 | 3 | 25,0 | 11 | 37,9 | 0,228 |
| | Femenino | 9 | 52,9 | 9 | 75,0 | 18 | 62,1 | |
| Color de la piel | Blanca | 12 | 70,6 | 11 | 91,7 | 23 | 79,3 | 0,360 |
| | No blanca | 5 | 29,4 | 1 | 8,3 | 6 | 20,7 | |
| Hábito de fumar | Fumador | 5 | 29,4 | 7 | 58,3 | 12 | 41,4 | 0,119 |
| | No fumador | 12 | 70,6 | 5 | 41,7 | 17 | 58,6 | |
| Estadio clínico | IVa | 10 | 58,8 | 6 | 50,0 | 16 | 55,2 | 0,638 |
| | IVb | 7 | 41,2 | 6 | 50,0 | 13 | 44,8 | |
| Sitio de la metástasis | Pleura | 4 | 23,5 | 4 | 33,3 | 8 | 27,6 | 0,561 |
| | Pulmón contralateral | 9 | 52,9 | 6 | 50,0 | 15 | 51,7 | 0,876 |
| | Ganglios linfáticos | 4 | 23,5 | 6 | 50,0 | 10 | 34,5 | 0,140 |
| | Glándula suprarrenal | 2 | 11,8 | 2 | 16,7 | 4 | 13,8 | 0,706 |
| | Hueso | 2 | 11,8 | 4 | 33,3 | 6 | 20,7 | 0,158 |
| | SNC | 2 | 11,8 | 3 | 25,0 | 5 | 17,2 | 0,353 |
| Número de metástasis | Uno | 10 | 58,8 | 5 | 41,7 | 15 | 51,7 | 0,012 |
| | Dos | 7 | 41,2 | 2 | 16,6 | 9 | 31,0 | |
| | Tres y más | 0 | 0,0 | 5 | 41,7 | 5 | 17,2 | |
| Tipo de mutación EGFR | Exón 19 | 12 | 70,6 | 10 | 83,3 | 22 | 75,9 | 0,457 |
| | Exón 20 | 2 | 11,8 | 0 | 0,0 | 2 | 6,9 | |
| | Exón 21 | 3 | 17,6 | 2 | 16,7 | 5 | 17,2 | |
| Muestra para biopsia | Tejido | 9 | 52,9 | 6 | 50,0 | 15 | 51,7 | 0,876 |
| | Suero | 8 | 47,1 | 6 | 50,0 | 14 | 48,3 | |
| Total | | 17 | 58,6 | 12 | 41,4 | 29 | 100 | - |

IC: intervalo de confianza; TKI (inhibidor de la tirosina cinasa); SNC (sistema nervioso central).



En la tabla 2 se describen las respuestas obtenidas tras el uso de los TKI. De 29 pacientes se evaluaron 27, a partir del tercer mes de tratamiento. De forma global se obtuvo 70,3 % de respuesta objetiva, independientemente del TKI empleado. Del total de pacientes que utilizaron gefitinib, se obtuvo respuesta objetiva en 62,5 %; y de quienes utilizaron osimertinib, en el 81,8 %.

Tabla 2 - Distribución de los pacientes según respuesta al tratamiento y tipo de TKI empleado

| Respuesta | Tipo de TKI | | | | Total | |
|--------------------------|-------------|------|-------------|------|-------|------|
| | Gefitinib | | Osimertinib | | | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Respuesta objetiva | 10 | 62,5 | 9 | 81,8 | 19 | 70,3 |
| Respuesta completa | 4 | 25,0 | 1 | 9,0 | 5 | 18,5 |
| Respuesta parcial | 6 | 37,5 | 8 | 72,7 | 14 | 51,8 |
| Enfermedad estable | 2 | 12,5 | 2 | 18,1 | 4 | 14,8 |
| Enfermedad en progresión | 4 | 25,0 | 0 | 0,0 | 4 | 14,8 |
| Total | 16 | 100 | 11 | 100 | 27 | 100 |

En la figura 1 se muestra la mediana de supervivencia global(SG). La mediana de SG, independientemente del TKI utilizado, fue de 19,9 meses (IC95 %: 13,6-34,9), con tasas de SG de 75,9 % y 50,8 % a los 12 y 24 meses, respectivamente (Fig. 1A).

La función de supervivencia, según el fármaco empleado se muestra en la Fig. 1B. La mediana de SG con el uso de gefitinib fue de 24,2 meses (IC95 %: 10,5-37,9); tasa de supervivencia global de 88,2 % a los 12 meses y 57,0 % a los 24 meses. En el grupo tratado con osimertinib la mediana de SG fue de 13,2 meses (IC95 %: 1,0-25,2); las tasas de SG a 12 y 24 meses fueron 58,3 % y 41,7% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre las funciones de supervivencias entre ambos tratamientos (p= 0,828).

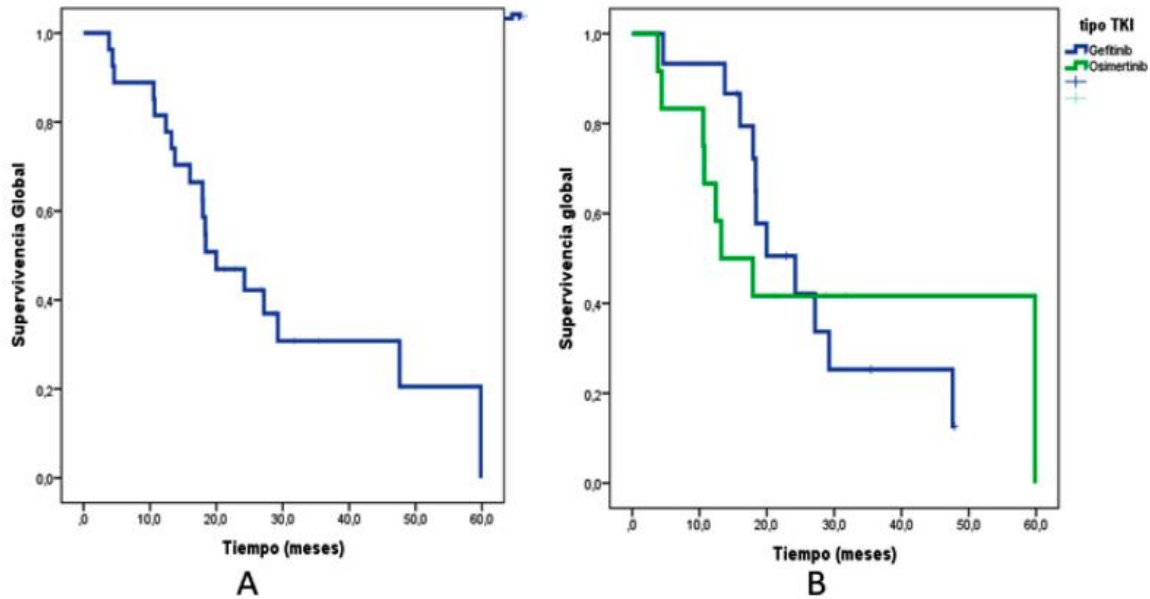
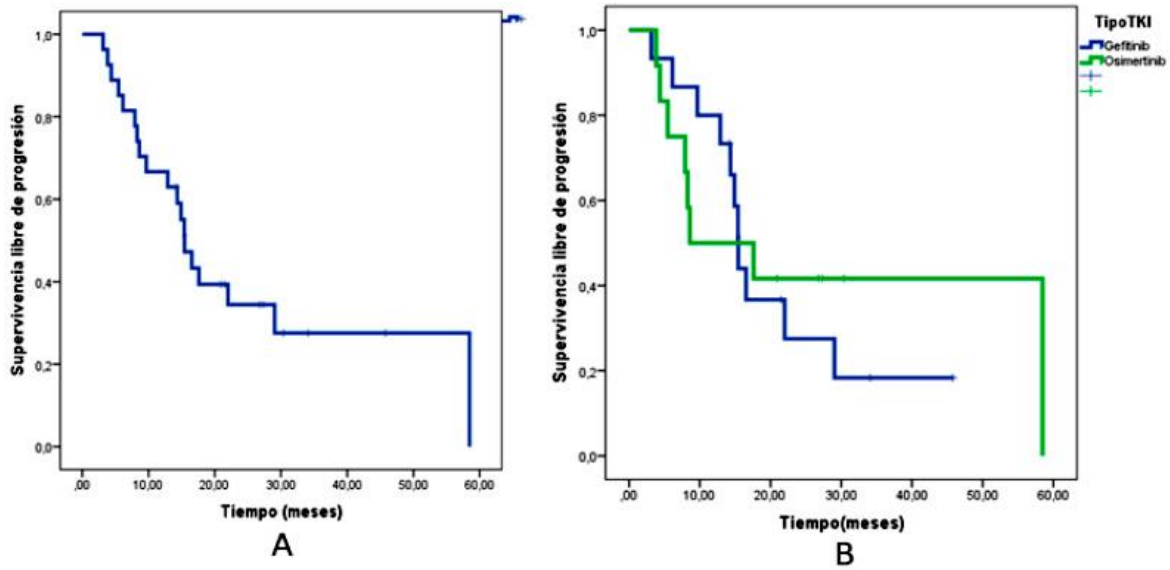


Fig. 1 – A: supervivencia global independiente del TKI; B; según TKI utilizado (gefitinib y osimertinib).

En la figura 2 se muestra la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP). La mediana, independientemente del TKI utilizado fue de 14,8 meses (IC95 %: 3,6-25,9) (Fig. 2A). El 65,3 % y el 43,6 % no había progresado a los 12 y 24 meses respectivamente. La mediana de SLP en quienes utilizaron gefitinib fue de 15,4 meses (IC95 %: 14,4-16,3); las tasas fueron de 73 % y 27 % a los 12 y 24 meses respectivamente. En cuanto a la mediana en quienes se administró osimertinib, fue de 8,6 meses (IC95 %: 0,0-24,4) y las tasas fueron de 50 % y 40 % a los 12 y 24 meses respectivamente (Fig. 2B).



En la tabla 3 se muestran los eventos adversos tras el uso de los TKI. Los más frecuentes fueron afecciones en la piel y anejos cutáneos; predominó la piodermitis (46,4 %) y el *rash* (24,9 %). El 71,4 % fueron grado 1. No hubo diferencias significativas entre los eventos reportados y el tipo de TKI usado ($p= 0,765$).

Tabla 3 - Distribución de eventos adversos según grado de intensidad y el tipo de TKI

| Evento adverso | Grado 1 | | | Grado 2 | | | Total n (%) |
|------------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| | G | O | Total | G | O | Total | |
| | n (%) | n (%) | n (%) | Nn (%) | n (%) | n (%) | |
| Piodermitis | 8 (28,5) | 2 (7,1) | 10 (35,7) | 2 (7,1) | 1 (3,5) | 3 (10,7) | 13 (46,4) |
| Rash | 3 (10,7) | 1 (3,5) | 4 (14,2) | 3 (10,7) | 0 (0,0) | 3 (10,7) | 7 (24,9) |
| Paroniquias | 2 (7,1) | 0 (0,0) | 2 (7,1) | 2 (7,1) | 0 (0,0) | 2 (7,1) | 4 (14,2) |
| Xerodermia/ xerostomía | 1 (3,5) | 1 (3,5) | 2 (7,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (7,0) |
| Diarreas | 1 (3,5) | 0 (0,0) | 1 (3,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (3,5) |
| Dolor abdominal | 1 (3,5) | 0 (0,0) | 1 (3,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (3,5) |
| Total | 16 (57,1) | 4 (14,2) | 20 (71,4) | 7 (24,9) | 1 (3,5) | 8 (28,5) | 28 (100) |

G: gefitinib; O: osimertinib, ji cuadrado corregido= 1,310; gl= 3; p= 0,765



DISCUSIÓN

El CP continúa provocando gran número de defunciones, a pesar de los adelantos científicos en su diagnóstico y tratamiento. La identificación en el CPCNP de diferentes alteraciones genéticas, principalmente la mutación del gen del EGFR, ha permitido conocer las características agresivas, dadas por mayor crecimiento e invasión tumoral. Es de vital importancia conocer el perfil molecular en cada paciente, ya que permite planificar las modalidades de tratamiento.⁽⁴⁾

En este estudio se observó que la mediana de edad fue de 58 años, con predominio del sexo femenino, de pacientes no fumadores; lo cual se corresponde con las características descritas en la literatura para estos pacientes.^(12,13,14,15)

El color de la piel predominante fue blanca; en el estudio de *Mok T* y otros⁽¹²⁾ predominó el grupo étnico asiáticos. Otro estudio, realizado por *Hung YL* y otros,⁽¹⁶⁾ en pacientes con cáncer de pulmón y mutación del gen del EGFR, que recibieron osimertinib, predominó el color de la piel blanca.

En la presente investigación, todos los pacientes estaban en etapa IV de la enfermedad. En el estudio de *Han J* y otros⁽¹³⁾ y de *Nieva J* y otros,⁽¹⁵⁾ estudiaron pacientes en etapas localmente avanzada y metastásica.

En cuanto a los diferentes tipos de mutaciones del gen del EGFR, se conoce que la delección del exón 19 representa entre un 45-50 % de todas las mutaciones.⁽³⁾ En esta investigación fue la más frecuente, similar al estudio de *Cáceres H* y otros.⁽¹⁷⁾ Sin embargo, *Soria JC* y otros⁽¹⁸⁾ reportan cifras inferiores. En la fecha en el que se inició el estudio, solo se utilizaba en primera línea el gefitinib, entre otros TKI y el osimertinib estaba aprobado en segunda línea; dirigido a la mutación T790M. En el 2018 se aprobó como terapia de primera línea.⁽¹⁹⁾ Por esto en la investigación predominaron los pacientes tratados con gefitinib. La tasa de respuesta objetiva con los TKI se encuentran entre 75 y 80 %.^(13,18,24) En la presente investigación se registraron tasas de 81,8 % en pacientes que usaron osimertinib, superior al estudio de *Li X* y otros⁽²⁴⁾ y similar al de *Soria JC* y otros.⁽¹⁸⁾ En cuanto al uso de gefitinib, las tasas de respuesta objetiva fueron de 62,5 %, semejante al estudio de *Li X* y otros.⁽²⁴⁾ Sin embargo, en el estudio fase III *First-SIGNAL* se reporta una tasa de respuesta objetiva inferior (55 %).⁽¹³⁾



Se ha demostrado en diferentes estudios, que la SG es superior con el uso de los TKI que bloquean el gen del EGFR, que la quimioterapia.^(21,22,23) En el ensayo clínico fase III *First-SIGNAL*,⁽¹³⁾ que utilizaron gefitinib, se demostró una mediana de SG similar a la alcanzada en el presente estudio (22,3 meses). En los resultados de *Cáceres H* y otros,⁽¹⁷⁾ la SG fue superior (31,3 meses) a la alcanzada en esta investigación. En los pacientes que utilizaron osimertinib, los resultados son inferiores a los de *Ramalingam S* y otros⁽²³⁾ (38,6 meses), así como el de *Cáceres H* y otros,⁽¹⁷⁾ aunque este no había alcanzado al momento de presentar los resultados.

En la presente investigación, este resultado puede estar relacionado con el empleo de osimertinib en pacientes con 3 o más sitios metastásicos ($p= 0,012$), entre los que se incluye el sistema nervioso central al debut, lo cual le confiere un peor pronóstico.

La mediana de SLP obtenida en este estudio, con el uso del gefitinib, fue 15,4 meses (IC95 %: 14,4-16,3), superior a la reportada por *Li X* y otros⁽²⁴⁾ que fue de 10,7 meses (IC95 %: 9,9-14,4). Sin embargo, en los pacientes que utilizaron osimertinib fue de 8,6 meses (IC95 %: 0,0-24,4); resultado inferior al reportado por *Soria JC* y otros⁽¹⁸⁾ y *Li X* y otros,⁽²⁴⁾ los que alcanzaron 18,9 meses ($hazard\ ratio= 0,46$ - IC95 %: 0,37-0,57) y en el segundo $hazard\ ratio= 18,1$ - IC95 %: 15,4-20,7).

Los TKI utilizados en el presente estudio presentaron un buen perfil de seguridad; predominaron los eventos adversos relacionados con la piel y anejos cutáneos. Se evidenciaron mayormente en pacientes que utilizaron gefitinib, lo cual coincide con lo reportado por el estudio de *Li X* y otros⁽²⁴⁾ y el de *Cáceres H* y otros.⁽¹⁷⁾

Las principales limitaciones de este estudio están determinadas por la cifra de pacientes. Esta investigación es la primera serie de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón y mutación de EGFR que recibieron tratamiento con TKI en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR).

El tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa dirigidos a la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, es efectivo y seguro en pacientes con adenocarcinoma pulmonar con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [Internet]. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3):229-63. DOI: [10.3322/caaa.21834](https://doi.org/10.3322/caaa.21834)
2. Niederhuber J, Armitage J, Doroshow J, Kastan M, Teper J. *Oncología clínica*. 6ta edición. España: Editorial Elsevier; 2020.
3. De Vita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. Primer of the molecular biology of cancer. 3ra edición. Philadelphia: Editorial Wolters Kluwer; 2021.
4. Farris M, Larkin-Kaiser K, Scory T, Boyne D, Wilner K, Pastel M, et al. Network meta-analysis of first –line therapy for advanced EGFR mutation positive non-small-cell lung cancer: updated overall survival [Internet]. *Future Oncol.* 2020; 16(36):3107-16. DOI:[10.2217/fon-2020-0541](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0541)
5. Flores YI, Neninger E, Páramo DL, Ortiz RA, Alfonso S, Alsina SC, et al. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Programa Integral para el control del Cáncer en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020.
6. Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024; 22(4):249-74. DOI:[10.6004/jnccn.2204.0023](https://doi.org/10.6004/jnccn.2204.0023)
7. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]. *Ann Oncol.* 2023; 34(4):339-57. DOI: [10.1016/j.annonc.2022.12.009](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.12.009)
8. Remon J, Soria JC, Peters S on behalf of the ESMO Guidelines Committee. 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 [Internet]. *Ann Oncol.* 2021; 32(12):16371642. DOI: [10.1016/j.annonc.2021.08.1994](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.1994)
9. Abourehab M, Alqahtani A, Youssif B, Gouda A. Globally Approved EGFR Inhibitors: Insights into Their Syntheses, Target Kinases, Biological Activities, Receptor Interactions, and Metabolism [Internet]. *Molecules.* 2021; 26(21):6677. DOI: [10.3390/molecules26216677](https://doi.org/10.3390/molecules26216677)



10. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz L, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [Internet]. *Eur J Cancer*. 2009; 45(2): 228-47. DOI: [10.53347/rID-19147](https://doi.org/10.53347/rID-19147)
11. Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies [Internet]. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2021; 112(1):90-2. DOI: [10.1016/j.ad.2019.05.009](https://doi.org/10.1016/j.ad.2019.05.009)
12. Mok T, Wu Y, Thongprasert S, Yang C, Chu D, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma (IPASS) [Internet]. *N Engl J Med*. 2009; 361(10):947-57. DOI: [10.1056/NEJMoa0810699](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699)
13. Han J, Park K, Kim S, Lee D, Kim H, Kim H, et al. First-SIGNAL: First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung [Internet]. *J Clin Oncol*. 2012; 30(10):1122-28. DOI: [10.1200/JCO.2011.36.8456](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.8456)
14. Takeda K, Hida T, Santo T, Ando M, Seto T, Satoushi M, et al. Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continuous platinum doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small cell lung cancer. Results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203) [Internet]. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):753-60. DOI: [10.1200/JCO.2009.23.3445](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.3445)
15. Nieva J, Reckamp KL, Potter D, Taylor A, Sun P. Retrospective Analysis of Real-World Management of EGFR-Mutated Advanced NSCLC, After First-Line EGFR-TKI Treatment: US Treatment Patterns, Attrition, and Survival Data [Internet]. *Drugs - Real World Outcomes*. 2022; 9(3):333–45. DOI: [10.1007/s40801-022-00302-w](https://doi.org/10.1007/s40801-022-00302-w)
16. Hung YL, Liu H, Wampfler JA, Tazelaar HD, Li Y, Peikert T, et al. Real-world efficacy of osimertinib in previously EGFR-TKI treated NSCLC patients without identification of T790M mutation [Internet]. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022; 148(8):2099-2114. DOI: [10.1007/s00432-021-03766-5](https://doi.org/10.1007/s00432-021-03766-5)
17. Cáceres H, Varona L, Nenínger E, Basanta D, Duvergel D, Carrillo C, et al. Tratamiento con inhibidores tirosina cinasa en pacientes con cáncer de pulmón [Internet]. *Rev Cub de Oncol*. 2022



[acceso: 22/12/2023]; 20(1):e_173 Disponible en:

<https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/173>

18. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFRMutated Advanced Non-SmallCell Lung Cancer [Internet]. *N Eng J Med*. 2018;378(2):11325. DOI: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137)
19. Abourehab M, Alqahtani A, Youssif B, Gouda A. Globally Approved EGFR Inhibitors: Insights into Their Syntheses, Target Kinases, Biological Activities, Receptor Interactions, and Metabolism [Internet]. *Molecules*. 2021; 26(21):6677. DOI: [10.3390/molecules26216677](https://doi.org/10.3390/molecules26216677)
20. Singh S, Sadhukhan S, Sonawane A. 20 years since the approval of first EGFR-TKI, gefitinib: Insight and foresight [Internet]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2023; 1878(6):188967. DOI: [10.1016/j.bbcan.2023.188967](https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2023.188967)
21. Vaid A, Gupta A, Momi G. Overall survival in stage IV EGFR mutation-positive NSCLC: comparing first-, second- and third- generation EGFR-TKIs [Internet]. *Int J Oncol*. 2021;58(2):171-84. DOI: [10.3892/ijo.2021.5168](https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5168)
22. Lu HL, Jie GL, Wu YL. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy for the treatment of non-small cell lung cancer: a review of phase II and III trials [Internet]. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2022; 27(2):111-26. DOI: [10.1080/14728214.2022.2063836](https://doi.org/10.1080/14728214.2022.2063836)
23. Ramalingam S, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho B, Gray J, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC [Internet]. *N Engl J Med*. 2020; 382(1):41-50. DOI: [10.1056/NEJMoa191366](https://doi.org/10.1056/NEJMoa191366)
24. Li X, Zhai Z, Zhu Y, Zhou H. Comparison of Gefitinib in the treatment of patients with non-small cell lung cancer and clinical effects of Osimertinib and EGFR Gene mutation [Internet]. *Pak J Med Sci*. 2022;38(6):1589-94. DOI: [10.12669/pjms.38.6.5456](https://doi.org/10.12669/pjms.38.6.5456)

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Información financiera

No se recibió financiamiento.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: *Yoanna Ivette Flores Vega, Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo.*

Curación de datos: *Yoanna Ivette Flores Vega, Diana Laura Páramo González, Alejandro Pérez Fonteboa.*

Análisis formal: *Yoanna Ivette Flores Vega, Diana Laura Páramo González, Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento, Ramón Roperó Toirac.*

Investigación: *Yoanna Ivette Flores Vega, Diana Laura Páramo González, Alejandro Pérez Fonteboa, Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento, Janet Lamadrid García, Ángel René Elejalde Larrinaga, Claudia Elejalde Tamayo, Danay Corrales Otero, Iniris Greca Santana Álvarez, Iris Beatriz Inguanzo Valdés, Alexander Ortega Carballosa, Maydelin Frontela Noda, Miguel Emilio García Rodríguez.*

Metodología: *Yoanna Ivette Flores Vega, Ramón Roperó Toirac.*

Administración del proyecto: *Yoanna Ivette Flores Vega.*

Recursos: *Yoanna Ivette Flores Vega, Diana Laura Páramo González, Janet Lamadrid García, Ángel René Elejalde Larrinaga, Claudia Elejalde Tamayo, Danay Corrales Otero, Iniris Greca Santana Álvarez, Iris Beatriz Inguanzo Valdés, Alexander Ortega Carballosa, Maydelin Frontela Noda.*

Supervisión: *Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo, Miguel Emilio García Rodríguez.*

Validación: *Yoanna Ivette Flores Vega.*

Visualización: *Yoanna Ivette Flores Vega.*

Redacción -borrador original: *Yoanna Ivette Flores Vega, Alejandro Pérez Fonteboa Diana Laura Páramo González, Ramón Roperó Toirac, Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo.*

Redacción –revisión edición: *Yoanna Ivette Flores Vega, Diana Laura Páramo González, Sofía de la Caridad Alsina Sarmiento, Alejandro Pérez Fonteboa, Janet Lamadrid García, Ángel René Elejalde Larrinaga, Claudia Elejalde Tamayo, Danay Corrales Otero, Iniris Greca Santana Álvarez, Iris Beatriz Inguanzo Valdés, Alexander Ortega Carballosa, Maydelin Frontela Noda, Ramón Roperó Toirac, Elizabeth Bárbara Cuétara Lugo, Miguel Emilio García Rodríguez.*



Archivos complementarios

Base de datos de la investigación: CPCNP EGFRm. SPSS 2024.