

Gefitinib en adenocarcinoma de pulmón con mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Gefitinib 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> Janet

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

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

Martínez Ramírez⁴ <https://orcid.org/0000-0003-1161-1571>

Danay Corrales Otero⁵ <https://orcid.org/0000-0002-1522-2357>

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

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

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

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

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

³Instituto de Oncología y Radiobiología, Servicios Externos. La Habana, Cuba.

⁴Instituto de Oncología y Radiobiología, Departamento Medicina Nuclear. La Habana, Cuba.

⁵Instituto de Oncología y Radiobiología, Departamento de Imagenología. La Habana, Cuba.

⁶Hospital Clínico-quirúrgico Hermanos Amejeiras, Departamento de Genética Molecular. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: yoannaflorivesvega@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón continúa siendo la primera causa de muerte en el mundo, así como en Cuba. Más del 80 % de las mutaciones del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico EGFR (por sus siglas en inglés), están localizadas en los exones 19 y 21. Los pacientes con mutaciones en EGFR pueden beneficiarse del tratamiento con los inhibidores de la tirosina quinasa TKI (por sus siglas en inglés), tales como: el gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib y dacomitinib con tasa de respuesta objetiva de más del 75 % y una mejor calidad de vida en comparación con la quimioterapia.

Objetivo: Describir el primer caso diagnosticado con adenocarcinoma de pulmón con mutación del EGFR tratado con gefitinib en primera línea, en el Instituto de Oncología y Radiobiología.

Caso clínico: Paciente femenina de 44 años de edad, se diagnosticó un adenocarcinoma de pulmón con presencia de la mutación del EGFR exón 19. Fue estadiado como T3N3M1b etapa IVB. Se trató con gefitinib y obtuvo respuesta completa, con una supervivencia libre de progresión de 17 meses; se mantiene con mejores medidas de soporte hasta fallecimiento.

Conclusiones: Los pacientes con adenocarcinoma de pulmón con mutación del EGFR, tratados con gefitinib, alcanzan altas tasas de respuesta con impacto positivo en la supervivencia.

Palabras clave: cáncer de pulmón; EGFR; gefitinib.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer continues to be the leading cause of death in the world, as well as in Cuba. More than 80% of EGFR epidermal growth factor receptor gene mutations are located in exons 19 and 21. Patients with EGFR mutations may benefit from treatment with tyrosine kinase inhibitors. TKIs (for its acronym in English), such as gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib and dacomitinib with an objective

response rate of more than 75% and a better quality of life compared to chemotherapy.

Objective: To describe the first case diagnosed with lung adenocarcinoma with EGFR mutation treated with gefitinib in the first line, at the Institute of Oncology and Radiobiology.

Clinical case: A 44-year-old female patient was diagnosed with lung adenocarcinoma with the presence of EGFR exon 19 mutation. It was staged as T3N3M1b stage IVB. He was treated with gefitinib achieving complete response, with progression-free survival of 17 months. She is maintained with better support measures until death.

Conclusions: Patients with lung adenocarcinoma with EGFR mutation, treated with gefitinib, achieve high response rates with a positive impact on survival.

Keywords: lung cancer; EGFR; gefitinib.

Recibido: 04/03/2023

Aceptado: 04/04/2023

Introducción

El cáncer de pulmón continúa siendo la primera causa de muerte en el mundo, así como en Cuba.^(1,2) Los recientes avances en el conocimiento sobre la complejidad biológica del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), en especial respecto a la activación de oncogenes por mutaciones, traslocaciones y amplificaciones, han permitido identificar partes del tumor con perfiles moleculares únicos que predicen la respuesta a terapias dirigidas.^(3,4)

Más del 80 % de las mutaciones del EGFR están localizadas en los exones 19 y 21 (deleciones y la mutación puntual L858R, respectivamente) donde se localiza el sitio de unión al adenosin trifosfato (ATP) del dominio tirosina quinasa. Existen otras mutaciones menos comunes (L861Q en el exón 21, G719A/C/S en el exón 18 y S768I

en el exón 20). Además, se han descrito mutaciones asociadas a la resistencia a los TKI como la T790M en el exón 20.^(4,5)

La prevalencia de la mutación del EGFR es diferente según regiones. Se reporta un 40 % en Asia del este y un 15 % en Estados Unidos de América y Europa. Sin embargo, en América Latina es muy variable. Las mayores cifras se reportan en México (36,7 %), Costa Rica (32,7 %) y Perú (31,1 %), así como en Panamá (25,5 %) y Colombia (25,2 %); menos frecuente en Argentina (14,4%).⁽⁶⁾ Los pacientes con mutaciones en EGFR pueden beneficiarse del tratamiento con los TKI como son el gefitinib, erlotinib, afatinib, osimertinib y dacomitinib con tasas de respuesta de más del 75 % y una mejor calidad de vida en comparación con la quimioterapia.⁽⁷⁾

El objetivo del artículo es presentar el primer caso diagnosticado con adenocarcinoma de pulmón con mutación del EGFR tratado con gefitinib en primera línea, en el Instituto de Oncología y Radiobiología.

Presentación de caso

Paciente femenina de 44 años de edad, color de la piel blanca, con antecedentes patológicos personales de tiroiditis de Hashimoto y familiares de padre fallecido de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPNCP). Se inscribió en el Instituto de Oncología y Radiobiología el 22/11/2017, con el antecedente de cuadro clínico asociado a tos, expectoración, disnea, dolor esternal y en punta de costado; con 10 meses de evolución a la fecha de inscripción en el centro. En otra institución se le diagnosticó cuadro infeccioso respiratorio, se realizó radiografía de tórax, en la cual se informó neumonía con bandas atelectásicas. Se le indicó antibioticoterapia, al concluir se realizó radiografía evolutiva, con persistencia de las imágenes informadas. Posteriormente le realizaron tomografía computarizada de tórax y se evidenció compromiso en segmento apical del lóbulo superior del pulmón derecho de aspecto tumoral y atelectasia asociada a este. Se le practica una biopsia aspirativa con aguja gruesa. En el reporte de patología con fecha del 28/11/2017, se informa adenocarcinoma de pulmón. Se envía tejido y suero al laboratorio de

Genética Molecular del Hospital Hermanos Ameijeiras para determinar mutación del EGFR.

Se realiza PET-CT (fig. 1) con fecha del 28/11/2017 que informó gran foco de captación de radiofármaco en el lóbulo superior derecho, con SUVmax 12.2, que mide 62 mm. Aumento de la captación de radiofármaco en relación con adenopatía supraclavicular derecha con SUVmax 12.2, paratraqueales bilaterales, subcarinales, suprarrenal derecha hipercaptante con SUVmax de 9, además de focos de hipercaptación en 10mo arco costal izquierdo con SUVm 5.5, cuellos humerales SUVmax 7, a nivel de D11 SUVm 11, L1 SUVmax 7, L5 SUVmax 6.6, sacro SUVmax 10.2, iliacos mayor izquierdo con SUVmax 10.2, acetábulo izquierdo SUVmax 4.9 y fémur derecho SUVmax 8.6. Se concluyó que la paciente presentó una lesión primaria pulmonar en lóbulo superior derecho sugestiva de malignidad con múltiples lesiones metastásicas ganglionares, óseas y glándula suprarrenal.

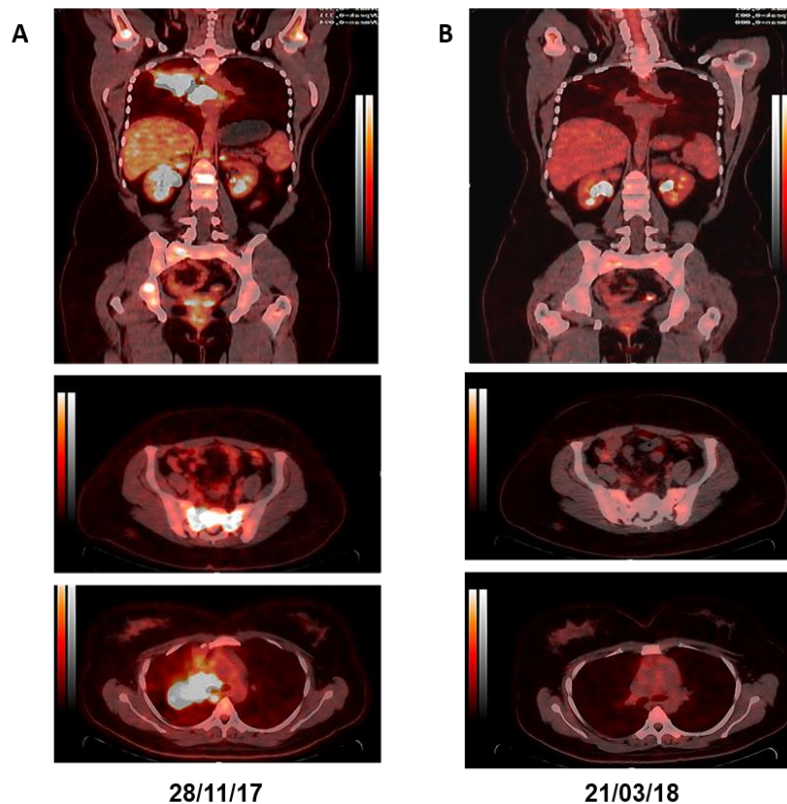


Fig. 1- Evaluación por PET_CT de la enfermedad A) PET-CT basal, B) PET_CT evaluación a las 12 semanas de iniciado tratamiento con gefitinib.

Es discutido en consulta multidisciplinaria y la enfermedad se estadió como un T3 N3 M1b etapa IVB. Se decidió iniciar terapia sistémica con QTP esquema Carboplatino 5AUC-Paclitaxel 175 mg/m² cada 21 días por 4 ciclos.

Luego de recibir el primer ciclo de QTP, el 20/12/2017 se recibió resultado de estudio molecular, que informó la presencia de la mutación EGFR del exón 19. Se decidió cambiar el tratamiento a gefitinib (250mg) una tableta diaria hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable más ácido zoledrónico cada 28 días, el cual inicia esa misma fecha.

Durante el uso del gefitinib se observaron toxicidades como diarreas y dolor abdominal grado I, además de erupción acneiforme (fig. 2) grado II (cara y región anterior del tórax); el 6/6/2018, paroniquia grado II en dedo de pie derecho para lo que llevó tratamiento específico.



Fig. 2- Reacciones adversas en piel (erupción cneiforme) paciente tratada con gefitinib. A) y B) piel de región anterior del tórax. C) piel de la cara.

Posterior a las 12 semanas de iniciado el tratamiento con gefitinib, el 21/03/2018 se evaluó por PET-CT y se observó imagen de aspecto fibrótico en lóbulo superior derecho ametabólica, adenopatías cervicales, axilares e inguinales, ametabólicas e imágenes osteoblásticas en acetábulo derecho, cuello femoral izquierdo, múltiples vertebrae, y otras imágenes de aspecto mixto que ocupaban el sacro en su totalidad y no rompían la cortical, todas reportadas en estudio anterior con mejoría radiológica. Se concluyó que la paciente presentó respuesta metabólica completa y

continuó tratamiento. La paciente se evaluó clínicamente cada 28 días y con estudios de imágenes cada 12 semanas.

La paciente se mantiene en tratamiento hasta el 08/05/2019 completando 16 ciclos de ácido zoledrónico y 16 de gefitinib. Hasta ese momento, la paciente había recibido 16 meses de tratamiento. En esa misma fecha se detectó progresión de la enfermedad por TAC. En la tomografía de tórax se informó imagen en proyección de lóbulo superior del pulmón derecho, que midió 69 x 44 mm y presencias de bandas atelectásicas que involucró la gran cisura, e imágenes óseas similares a las anteriormente estudiadas de aspecto blásticas. Además, se le asoció tos y dolor torácico.

Se decidió cambiar el tratamiento a quimioterapia e indicar biopsia líquida para constatar mutación T750M, la cual fue negativa. La paciente se rehúsa a recibir quimioterapia y se mantiene con mejores medidas de soporte, hasta que falleció el 20/02/2020. Alcanzó una supervivencia global de 26 meses.

Discusión

El adenocarcinoma de pulmón representa el 60 % de los CPCNP. La presencia de la mutación del EGFR es más frecuente en el sexo femenino, no fumadoras, principalmente en la población de origen asiático.^(8,9)

La determinación de la mutación del EGFR es indispensable para la toma de decisión del tratamiento oncoespecífico y proporciona valor pronóstico y predictivo.^(9,10,11,12)

La determinación de las mutaciones en el gen EGFR es una prueba de diagnóstico molecular. Las técnicas más utilizadas son: la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el sistema de mutación refractaria amplificada (ARMS)-PCR, PCR cuantitativa o en tiempo real (qPCR), PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), secuenciación de Sanger (idealmente combinada con enriquecimiento tumoral) y *Next Generation Sequencing* (NGS).⁽¹³⁾ Desde el 2017, en Cuba se realiza la determinación de dicha mutación mediante el análisis de RT-PCR con el cobas z 480 analyzer. Cada serie

incluye un control de mutación y un control negativo para confirmar la validez de la serie. La amplificación de las muestras de tejido incluido en parafina fijado en formalina (FFPET), por sus siglas en inglés, y plasma, y la detección del ADN de la diana se realizaron en el cobas z 480 analyzer mediante los reactivos de amplificación y detección suministrados con el estuche de la prueba cobas EGFR. En los pacientes con CPCNP con mutaciones del EGFR el estándar de tratamiento se realiza con gefitinib y erlotinib, como TKI de primera generación. En múltiples estudios se demuestra la eficacia y seguridad de dichos fármacos como el estudio IPASS⁽¹⁴⁾, First-Signal⁽¹⁵⁾ para el gefitinib⁽¹⁶⁾ y los estudios OPTIMAL⁽¹⁷⁾ y EURTAC⁽¹⁸⁾ para el erlotinib, con tasas de respuesta superiores a un 60 % con respecto a la quimioterapia (QTP) que alcanzan entre 30 – 40 %, además con medianas de supervivencia libre de progresión entre 9 y 13 meses versus 6 meses con QTP. El afatinib, TKI de segunda generación, con resultados similares que se muestran en los estudios LUX-Lung 7⁽¹⁹⁾ entre otros.^(20,21,22) El osimertinib es otro TKI pero de tercera generación, que inicialmente fue aprobado como tratamiento de segunda línea al fallo de los TKI antes mencionado y con la presencia de la mutación T750M. En el estudio AURA3 se alcanza un beneficio en cuanto a tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global.⁽²³⁾ Posteriormente alcanza su aprobación en primera línea por los resultados del estudio Flaura.⁽²⁴⁾ En este se compara el osimertinib versus gefitinib o erlotinib, la mediana de supervivencia libre de progresión fue 18,9 meses a favor del osimertinib con respecto a 10,2 meses a favor del brazo de gefitinib o erlotinib con tasas de respuesta objetiva de un 80 % a favor del osimertinib.⁽²⁴⁾ Hay que señalar que en el momento en que se trató a la paciente, el osimertinib aún no estaba aprobado en primera línea, solamente en segunda línea y con la presencia de la mutación T750M.⁽²⁵⁾ Hoy en Cuba, el estándar de tratamiento para los pacientes con CPCNP con mutación EGFR es el gefitinib o el osimertinib. Aún la experiencia en la utilización de estas terapias es reducida. La presentación de este caso es de gran interés pues es el primer reporte de un paciente tratado con

gefitinib y evaluada la respuesta por PET-CT en el Instituto de Oncología y Radiobiología.

Referencias bibliográficas

1. World Health Organization (WHO) Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC). 2020 [acceso 13/02/2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
2. Anuario Estadístico de Salud 2020, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud Ministerio de Salud Pública de Cuba. La Habana. 2020; p 66 y 102 [acceso 13/02/2023] <https://files.sld.cu/dne/files/2022/10/Anuario-Estadistico-de-Salud-2021.-Ed-2022.pdf>
3. Li T, Kung H, Mack Ph and Gandara D. Genotyping and genomic profiling of Non-Small- Cell Lung Cancer: implication for current and future therapy. J ClinOncol. 2013;31(8):1039-49. DOI: [10.1200/JCO.2012.45.3753](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.3753)
4. Niederhuber JE, Armitage JO, Kastan MB, Doroshow JH y Tepper JE. *Oncología clínica*. 6th edition. Editorial Elsevier España. 2020.
5. DeVita VT, Rosenberg SA, Lawrence TS. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 12th edition. Editorial Wolters Kluwer. Holanda. 2023.
6. Arrieta O, Cardona AF, Martin C, Mas-Lopez L, Corrales-Rodriguez L, Bramaglia G, *et al*. Update frequency of EGFR and KRAS mutations in Non-Small Cell Lung Cancer in Latin America. The Latin-American Consortium for the investigation of Lung cancer (CliCaP). J ThoracOncol. 2015;10(5):838-43. DOI: [10.1097/JTO.0000000000000481](https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000481)
7. Lee HJ, Jeong GH, Li H, Kim MS, Kim JS, Park SJ, *et al*. Efficacy and safety of epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) monotherapy for advanced EGFR-mutated non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(20):6232-244. DOI: [10.26355/eurrev_202110_26993](https://doi.org/10.26355/eurrev_202110_26993)
8. Siegel R, Miller K, and Jemal A. Cancer Statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020;70(1):7-30. DOI: [10.3322/caac.21590](https://doi.org/10.3322/caac.21590)

9. Hirsh V. Turning EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer into a chronic disease: optimal sequential therapy with EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;; 10: 1758834017753338. DOI: [10.1177/1758834017753338](https://doi.org/10.1177/1758834017753338)
10. Yoneda K, Imanishi N, Ichiki Y and Tanaka F. Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer with EGFR-mutations. *J UOEH.* 2019;41(2):153-63. DOI: [10.7888/juoeh.41.153](https://doi.org/10.7888/juoeh.41.153).
11. Sousa AC, Silveira C, Janeiro A, Malveiro S, Oliveira AR, Felizardo M et al. Detection of rare and novel EGFR mutations in NSCLC patients: Implications for treatment-decision. *Lung Cancer.* 2020;139:35-40. DOI: [10.1016/j.lungcan.2019.10.030](https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.10.030)
12. Li Y, Appius A, Pattipaka T, Feyereislova A, Cassidy A, Ganti AK. Real-world management of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small-cell lung cancer in the USA. *PLoS One.* 2019;14(1):e0209709. DOI: [10.1371/journal.pone.0209709](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209709).
13. Dalurzo M, Aviles-Salas A, Soares F, Hou Y, Li Y, Stroganova A, et al. Testing for EGFR mutations and ALK rearrangements in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Considerations for countries in emerging markets. *Onco Targets and Therapy.* 2021;14:4671-92. DOI: [10.2147/OTT.S313669](https://doi.org/10.2147/OTT.S313669)
14. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361(10):947-57. DOI: [10.1056/NEJMoa0810699](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810699)
15. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, Kim HT, et al. First-SIGNAL: first-line single-agent irressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1122-28. DOI: [10.1200/JCO.2011.36.8456](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.8456)
16. Wo H, He J, Zhao Y, Yu H, Chen F, Yi H. The efficacy and toxicity of Gefitinib in treating non-small cell lung cancer: a meta-analysis of 19 randomized clinical trial. *J Cancer.* 2018;9(8):1455-65. DOI: [10.7150/jca.23356](https://doi.org/10.7150/jca.23356)
17. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu X, Wang Ch, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-

positive non small- cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicenter , open label , randomized, phase III study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-42. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70184-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70184-X)

18. Rosell R, Caecereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first- line treatment for European patients with advanced EGFR mutation- positive non- small cell lung cancer (EURTAC): a multicenter, open –label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):239-46. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70393-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70393-X)

19. Keunchil Park, Tan EH, O’Byrne K, Zhang L, Boyer M, Mok T, *et al.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* Published. 2016;17(5):577-89. DOI: [10.1016/S1470-2045\(16\)30033-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30033-X)

20. Sharma N, Graziano S. Overview of the LUX–Lung clinical trial program of afatinib for non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev.* 2018; 69: 143-51. DOI: [10.1016/j.ctrv.2018.06.018](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.018)

21. Tu HY, Wu YL. Afatinib for the first-line treatment of EGFR mutation-positive NSCLC in China: a review of clinical data. *Future Oncol.* 2020;16(31):2569-86. DOI: [10.2217/fon-2020-0320](https://doi.org/10.2217/fon-2020-0320)

22. Fujii H, Nagaku H, Kobayashi N, Kubo S, Tanaka K, Watanabe K, *et al.* Liquid biopsy for detecting epidermal growth factor receptor mutation among patients with non-small cell lung cancer treated with afatinib: a multicenter prospective study. *BMC Cancer.* 2022;22(1):1035. DOI: [10.1186/s12885-022-10135-z](https://doi.org/10.1186/s12885-022-10135-z)

23. Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, *et al.* Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:629-40. DOI: [10.1056/NEJMoa1612674](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674)

24. 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 Eng J Med.* 2018;378:113-125. DOI: [10.1056/NEJMoa1713137](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713137)

25. Flores YI, Neninger E, Páramo DL, Ortiz R, Alfonso S, Alsina S, *et al.* Diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Programa Integral para el control del Cáncer en

Cuba. Cáncer de pulmón de células no pequeñas:7-12. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2020.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.