

Cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico y experiencia con el uso de erlotinib como tratamiento de segunda línea en el servicio de oncología del Hospital Carlos Andrade Marín, años 2010-2013

Iván Maldonado Noboa (1), Jenny Vela Chulde (2), Tatiana Vinueza Goyes (3), Edgar Rodríguez Paredes (4),
Mónica Cachimuel Llugña (5), Cecilia Vivar Dávila (6)

1. Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito – Médico Posgradista B5 de Oncología
2. Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito – Médico Posgradista B4 de Oncología
3. Hospital Carlos Andrade Marín – Médico Tratante de Oncología
4. Hospital Carlos Andrade Marín – Médico Tratante de Oncología
5. Hospital Carlos Andrade Marín – Médico Tratante de Oncología
6. Hospital Carlos Andrade Marín – Médico Residente asistencial de Oncología

Correspondencia:

Iván Maldonado N. – mivan_eduardo@hotmail.com

Recibido: 28/08/2013

Aceptado: 26/11/2013

RESUMEN:

El cáncer de pulmón es el segundo tumor en frecuencia en ambos sexos pero es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo. La mayoría de pacientes se diagnostican en fase avanzada de la enfermedad y reciben tratamiento con quimioterapia convencional la cual ofrece alivio sintomático y modesta mejoría en la sobrevida. En los últimos 10 años se ha pasado del tratamiento empírico a la terapia dirigida o blanco. En el caso del cáncer de pulmón se dispone como biomarcador predictivo de respuesta al tratamiento a la mutación del EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) la cual está presente en alrededor del 30% de los pacientes. Varios estudios clínicos fase III han demostrado beneficio en la sobrevida libre de progresión como en la sobrevida global a favor de los inhibidores de tirosina kinasa como erlotinib y gefitinib en segunda línea de tratamiento. El objetivo de este estudio es reportar los datos epidemiológicos y de seguimiento sobre cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Servicio de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín y la experiencia con el uso de erlotinib como segunda línea de tratamiento durante los años 2010 al 2013.

Palabras clave: cáncer pulmón, quimioterapia, inhibidor de tirosina kinasa.

SUMMARY

Lung cancer is the second tumor in frequency for both sex, but is well established as the leading cause of cancer deaths worldwide. Most patients are diagnosed in a advanced stage of disease and treated with conventional chemotherapy providing symptomatic relief with only modest improvement in survival. New data revealed that in the last 10 years empirical treatment was substituted for targeted therapy. Specifically for lung cancer a predictive biomarker for response to treatment is the mutation of the EGFR receptor (epidermal growth factor) which is present in about 30% of patients. Several phase III studies have shown a benefit in progression-free survival and overall survival for tyrosine kinase inhibitors such as erlotinib and gefitinib in second line treatment. The objective of this study is to report the epidemiological monitoring of lung non-small cell cancer at the Oncology Service of Hospital Carlos Marin and the experience obtained with the use of erlotinib as a second-line treatment between 2010 to 2013.

Keywords: lungcancer, chemotherapy, tyrosinekinase inhibitor.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el segundo tumor en frecuencia en ambos sexos pero es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo con cerca de 250.000 casos nuevos al año y alrededor de 160.000 fallecimientos en los Estados Unidos.(1,2). La mayoría de pacientes se diagnostican en fase avanzada de la enfermedad y reciben tratamiento con intención paliativa basado en quimioterapia convencional, de esos pacientes solo el 15% sobrevivirán a los 5 años después del diagnóstico.(3). La quimioterapia ofrece alivio sintomático y modesta mejoría en la sobrevida con tasas de respuestas cortas y un tiempo promedio a la progresión de 3 a 5 meses.(4, 5). En los últimos 10 años se ha avanzado en el conocimiento de la biología molecular y las vías de transducción de señal que participan en la patogénesis del cáncer pasando de una terapia empírica a un tratamiento individualizado del paciente basado en terapias blanco o dirigidas para lo cual se dispone de biomarcadores específicos con función pronostica y predictiva. En el cáncer de pulmón uno de los biomarcadores que se utiliza para este fin es el (EGFR) o receptor del factor de crecimiento epidérmico cuya mutación determina mayores tasas de respuesta al tratamiento con fármacos inhibidores de tirosina kinasa como el erlotinib, el porcentaje de mutación para este gen reportado en la literatura es de alrededor al 30% (6,7,8) y varios estudios clínicos fase III han demostrado beneficio en la sobrevida libre de progresión como en la sobrevida global sobre placebo (9,10) y no inferioridad respecto a quimioterapia con docetaxel sobre todo en subgrupos como mujeres, histología adenocarcinoma, pacientes no fumadores y asiáticos a favor de los inhibidores de tirosina kinasa como erlotinib y gefitinib. (11,12,13,14,15). Este estudio revisa y compara los datos sobre cáncer de pulmón de células no pequeñas en el Servicio de Oncología del Hospital Carlos Andrade Marín y la experiencia con el uso de erlotinib como segunda línea de tratamiento.

DISEÑO METODOLÓGICO

Diseño: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y con análisis de supervivencia.

Muestra: la información fue obtenida de las historias clínicas de 155 pacientes mediante el sistema AS400 del Servicio de Oncología clínica del Hospital Carlos Andrade Marín, entre mayo de 2010 y mayo de 2013, teniendo como criterios de inclusión pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de pulmón de células no pequeñas, estadios III y IV, que habían progresado previamente a alguna línea de quimioterapia estándar, índice de desempeño (índice de Karnofsky) mayor al 70%. Se incluyó para el análisis descriptivo a los pacientes con y sin mutación del EGFR que recibieron como tratamiento de segunda línea el inhibidor de tirosina kinasa erlotinib.

Análisis: se utilizó estadística descriptiva para analizar las variables clínicas cuantitativas de los pacientes con la intención de conocer su distribución y particularidades. Se analizó de forma independiente al subgrupo de pacientes con mutación del EGFR, quienes recibieron erlotinib en segunda línea de tratamiento para realizar el análisis de supervivencia en base al tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico de cáncer de pulmón y la ocurrencia de progresión o muerte. El análisis utilizó la Técnica de Kaplan-Meier utilizando el paquete estadístico SPSS. La prueba de Log Rank test evaluó la diferencia entre las curvas de supervivencia.

RESULTADOS

La edad media al diagnóstico fue 66 años con predominio del sexo masculino, se encontró que un 70% de nuestros pacientes se presentan en etapa avanzada (estadio IV) de la enfermedad, que la variante histológica predominante es el adenocarcinoma que alcanza un 78% y que los pacientes no fumadores son mayoría con el 57% del total, manteniendo los porcentajes habituales de presentación de esta patología a nivel mundial (Tabla1). El test de mutación de EGFR se realizó en 45 pacientes encontrándose un 36% de mutaciones positivas (16 pacientes), similar a las grandes series (Figura1). Un 66% de pacientes (10 pacientes) inicio su tratamiento en primera línea con una dupleta que contenía platino (Figura 2). De los 15 pacientes que

recibieron erlotinib de segunda línea el 53% (8 pacientes) continúan recibiendo el tratamiento (Figura 3), alcanzando una sobrevida global de 20 meses (Figura 4) y una sobrevida libre de progresión de 16 meses (Figura 5).

Tabla 1. Perfil epidemiológico y estadios clínicos de la población estudiada.

Pacientes con Cáncer de Pulmón Mayo 2010- Mayo 2013		Nº (%) 155 (100)
Mediana edad, años (rango)		66.69 (24 - 95)
Género nº (%)	Masculino	80 (50.6)
	Femenino	75 (48.4)
Estadio Clínico nº (%)	IA	5 (3.2)
	IB	1 (0.6)
	IIA	8 (5.2)
	IIB	2 (1.3)
	IIIA	14 (9.1)
	IIIB	16 (10.3)
	IV	109 (70.3)
Histología nº (%)	Adenocarcinoma	122 (78.7)
	Escamoso	24 (15.5)
	Neuroendocrino	9 (5.8)
Fumador nº (%)	Si	67 (43.2)
	No	88 (56.8)

MUTACIÓN EGFR

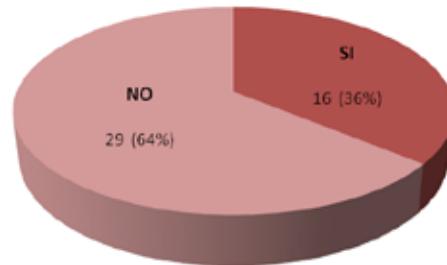


Figura 1. Mutación del EGFR en 16 pacientes que corresponden al 36%.

Las primeras líneas de quimioterapia que recibieron los pacientes antes de erlotinib:

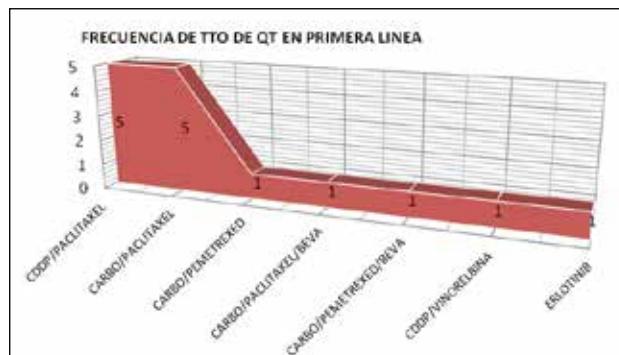
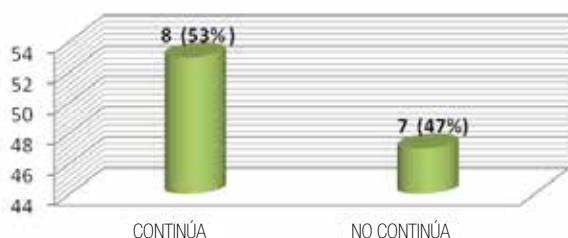
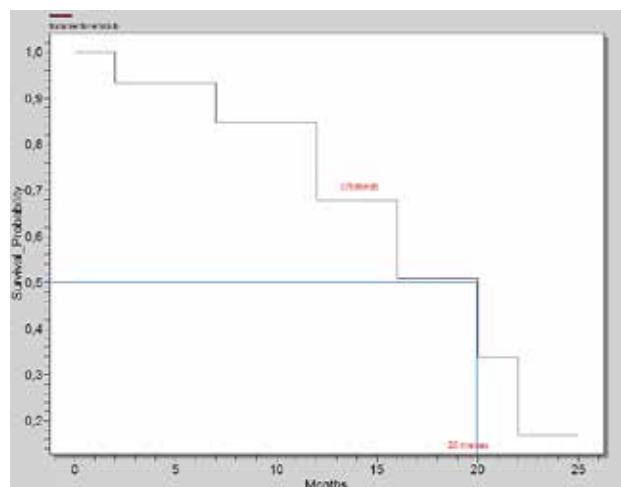


Figura 2. Predominio en primera línea de quimioterapia constituida por dupleta de platino.

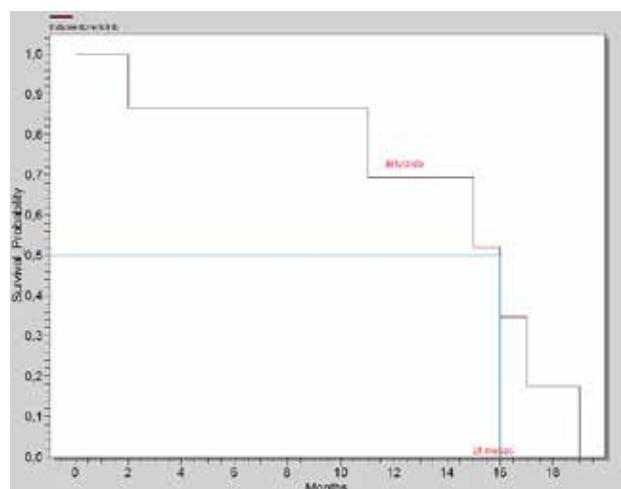
Se encuentran aun con el tratamiento de erlotinib 8 de los 15 pacientes que recibieron el inhibidor.

PACIENTES QUE FUERON TRATADOS CON ERLOTINIB**Figura 3.** El 53% de los pacientes se encuentra aun en tratamiento.

La mediana de sobrevida global con erlotinib en segunda línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico fue de 20 meses.

**Figura 4.** Tiempo sobrevida global- erlotinib

La mediana de tiempo libre de progresión con erlotinib en segunda línea para cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado o metastásico fue de 16 meses.

**Figura 5.** Tiempo libre de progresión- erlotinib**DISCUSIÓN**

El cáncer de pulmón estadio clínico III incurable o metastásico se mantiene ocupando la mayoría de los casos diagnosticados cada año en el mundo pero su tratamiento ha variado considerablemente en la última década con el advenimiento de las terapias dirigidas y los biomarcadores, varios estudios confirman el beneficio tanto

en sobrevida libre de progresión como en sobrevida global de fármacos como el erlotinib y gefinitib en segunda línea de tratamiento comparado con placebo y la no inferioridad comparado con quimioterapia estándar, sin embargo la mayoría de estos datos son extrapolados para su aplicación clínica de estudios europeos o norte americanos y no se conoce su validez externa y reproductibilidad en otras poblaciones como la nuestra latinoamericana que por su propia idiosincrasia puede diferir en comportamiento y tasas de respuesta, nuestro estudio concuerda con las grandes series mundiales en la distribución de los pacientes por estadio, histología y porcentaje de mutaciones del EGFR. Nos demuestra también que la quimioterapia de primera línea esta monopolizada aún por una dupleta que contiene platinos, lo que debe llevarnos a estandarizar el estudio del EGFR a todos los casos de adenocarcinoma avanzado que llegan a nuestro servicio y a valorar las respuestas de este medicamento en primera línea de tratamiento de esta enfermedad. Cabe señalar que los resultados de la mediana de sobrevida global fueron de 20 meses, la sobrevida libre de enfermedad de 16 meses y estos datos son similares cuando se utiliza este medicamento en primera o segunda línea de tratamiento por lo que supondríamos resultados bastante parecidos a los ya reportados por nosotros en esta serie.

CONCLUSIONES

- El cáncer de pulmón de células no pequeñas es una enfermedad frecuente en nuestro medio.
- La mayoría de pacientes con cáncer de pulmón se diagnostican sobre los 60 años de edad y en etapa avanzada o estadio clínico IV.
- La variante histológica predominante es el adenocarcinoma.
- La prevalencia de la mutación del EGFR en nuestra población es de alrededor del 35 %.
- La sobrevida global y libre de progresión en segunda línea de tratamiento con erlotinib en nuestra experiencia es similar a la reportada en los ensayos clínicos de aprobación del fármaco en estudios multinacionales.
- El uso de inhibidores de tirosina kinasa en nuestra población es factible y constituye una buena opción de tratamiento tras la progresión a la quimioterapia estándar basada en platinos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel R, Jemal M, Zhaohui Z, Ahmedin J. Cancer Statistics 2014. *Ca Cancer J Clin*, 2014; 64:9–29
2. Howlader N, Noone A, Krapcho M. SEER Cancer statistics review, 1975-2009 based on November 2011 SEER data submission. Bethesda, MD: National cancer institute; 2012. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/
3. Forde P, Ettinger D. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013; 13(6):745-58
4. Ettinger D. Ten Years of Progress in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012; 10:292-295
5. Alberg A, Ford J, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 2007; 132:29S-55S
6. Zhu CQ, da Cunha Santos G, Ding K, et al. Role of KRAS and EGFR as biomarkers of response to erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol*, 2008; 26:4268–75
7. Brugger W, Triller N, Blasinska-Morawiec M, et al. Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo-controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2011; 29:4113–20
8. Eberhard D, Johnson B, Amler L, Goddard A, Heldens S y col. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*, 2005; 23:5900–9
9. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan E, Hirsh V y col. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005; 353:123–32

10. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T y col. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *The Lancet*, 2005; 366:1527-37
11. Douillard JY, Shepherd FA, Hirsh V Mok T, Socinski M y col. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: data from the randomized phase III INTEREST trial. *J Clin Oncol*, 2010; 28:744-52
12. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS y col. Biomarker Analyses and final overall survival results from a phase III , randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*, 2011; 29(21):2866-74
13. Garassino MC, Martelli O, Brogini M, Farina G, Veronese S y col. Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2013; 10:981-8
14. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, Cicenas S, Szczesna A y col. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, 2010; 11:521-29
15. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira J, Demarinis F y col. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2004; 22:1589-97
16. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla E y col. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*, 2000; 18:2095-103
17. Aydiner A, Yildiz I, Seyidova A. Clinical Outcomes and Prognostic Factors Associated with the Response to Erlotinib in non- Small- Cell Lung Cancer Patients with Unknow EGFR Mutational Status. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013
18. Krawczyk P, Kowalski DM, Krawczyk KW, Szczyrek M, Mlak R, y col. Predictive and prognostic factors in second- and third-line erlotinib in NSCLC patients with know status of the EGFR gene. *Oncol Rep*, 2013
19. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang LY y col. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomized, double – blind trial. *Lancet Oncol*, 2013.
20. Shepherd FA. Lung Cancer in 2013. *Am Soc Clin Oncol Edu Book*, 2013
21. Chen YM. Update of epidermal growth factor receptor – tyrosine kinase inhibitors in non –small-cell lung cancer. *J Chin Med Assoc*, 2013