



ORIGINAL

Efectividad y toxicidad de erlotinib en la farmacoterapia del cáncer de pulmón no microcítico[☆]

E.Y. Romero-Ventosa^{a,*}, A. Mucientes-Molina^a, E. Pedrido-Reino^a,
N. Lago-Rivero^a, L. Constenla-Caramés^b e I. Arias-Santos^a

^a Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Xeral-Cíes, Vigo, España

^b Unidad de Apoyo a la Investigación Biomédica, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Hospital Xeral-Cíes, Vigo, España

Recibido el 28 de octubre de 2010; aceptado el 27 de diciembre de 2010

Disponible en Internet el 27 de julio de 2011

PALABRAS CLAVE

Erlotinib;
Cáncer de pulmón no
microcítico;
Efectividad;
Efectos adversos

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad y toxicidad del erlotinib en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Métodos: Los pacientes se han seleccionado de una base de datos de dispensación a pacientes ambulatorios. El periodo de tiempo seleccionado fue de enero 2008 a enero 2010 y para la recolección de datos se empleó la historia clínica del paciente en formato electrónico y en papel. Como medida de respuesta hemos usado los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), también hemos medido el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global. La toxicidad se evaluó según la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE).

Resultados: Se encontraron respuestas parciales en 5/46 pacientes y criterios de enfermedad estable en 14/46 pacientes. El tiempo hasta progresión de la enfermedad fue 4,01 meses (mediana 2,33 meses) y la supervivencia global 5,63 meses (mediana 4,67). Las toxicidades más frecuentes fueron exantema, anorexia, astenia, infecciones y efectos adversos gastrointestinales. Los pacientes que desarrollaron toxicidad cutánea tuvieron un tiempo hasta la progresión y una supervivencia global mayor (estadísticamente significativo) que el grupo que no la desarrolló (media de tiempo hasta la progresión: 7,87 meses versus 2,76; media supervivencia global: 10,74 meses versus 3,98).

Conclusiones: Los hallazgos del análisis de supervivencia indican una efectividad menor en nuestra población de pacientes en relación con otras publicaciones y las reacciones adversas describen el patrón esperado. A pesar de tener en cuenta nuestra principal limitación, el tamaño de la muestra, podría tratarse de una alternativa para los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Se ha presentado una comunicación de este trabajo al 55 Congreso Nacional de Farmacia Hospitalaria. Dicha comunicación fue aceptada y se puede encontrar en: Romero Ventosa EY, Mucientes Molina A, Pedrido Reino E, Lago Rivero N, Constenla Caramés L, Arias Santos I. Comunicaciones. 55 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 1.ª edición. Madrid: Editorial Vision Libros; 2010. P. 166-167.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: elena.yaiza.romero.ventosa2@sergas.es (E.Y. Romero-Ventosa).

KEYWORDS

Erlotinib;
Non-small cell lung
cancer;
Efficacy;
Adverse effects

Efficacy and toxicity of erlotinib in non-small cell lung cancer treatment**Abstract**

Objective: To evaluate the efficacy and toxicity of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer.

Method: Patients were selected from an outpatients' dispensing database. The time period selected was from January 2008 to January 2010. Data was collected from patient's medical history – electronic and paper based. We used Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) to measure response and measured time to progression and overall survival. Toxicity was evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).

Results: We found partial response in 5/46 patients and stable disease in 14/46 patients. Time to disease progression was 4.01 months (median 2.33 months) and overall survival was 5.63 months (median 4.67). The most common toxicities were rash, anorexia, asthenia, infection and gastrointestinal side effects. Patients who developed skin toxicity had a (statistically significant) greater time to progression and overall survival rate than the group that did not develop this toxicity (mean time to progression: 2.76 vs. 7.87 months; mean overall survival: 10.74 months vs. 3.98).

Conclusions: Survival analysis findings suggest lower efficacy in our patient population in comparison with data seen in other publications, and adverse events followed the expected pattern. Although our greatest limitation was sample size, which must be kept in mind, this therapy could be an alternative for patients with non-small cell lung cancer.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de pulmón en Europa es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres. Nadie niega que el consumo de tabaco está fuertemente ligado al desarrollo de cáncer de pulmón, pero también existen otros factores de riesgo¹. Solo un pequeño porcentaje de los pacientes son diagnosticados de forma casual² y la determinación del estadio tiene mucho valor desde el punto de vista terapéutico y con vistas al pronóstico.

En el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), que es el que nos atañe, existen varias opciones: cirugía, quimioterapia, radioterapia y las nuevas terapias. La selección de unas u otras va a depender del estadio de la enfermedad, del estado general del paciente, de su edad, etc. Dentro del tratamiento del CPNM hay que nombrar a los inhibidores de las señales de transducción (gefitinib y erlotinib, entre ellos).

En septiembre de 2005, el erlotinib fue aprobado por la EMEA por el procedimiento europeo centralizado. Su eficacia y seguridad fueron analizadas en 3 ensayos clínicos (uno principal y dos secundarios en fase II). El principal ensayo fue el BR.21³. Sus indicaciones terapéuticas aprobadas hasta ahora⁴ se han extendido durante la realización de este estudio: «en monoterapia para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con enfermedad estable tras 4 ciclos de quimioterapia con el tratamiento estándar de platino de primera línea»⁵.

En los ensayos iniciales de fase I de erlotinib se evalúan diferentes dosis y diferentes regímenes hasta encontrar la dosis máxima tolerada (150 mg)⁶. En los resultados del estudio BR.21³, las tasas de respuesta fueron superiores en los siguientes grupos de pacientes: mujeres, no fumadores, etnia asiática y aquellos con histología de adenocarcinoma. Diarrea y exantema fueron las reacciones adversas más

frecuentes en este estudio. En contraposición con este estudio anterior, en un estudio europeo (TRUST, fase IV)⁷ se observa un beneficio de menor calibre en los pacientes que supuestamente iban a tener un peor pronóstico. Las toxicidades más frecuentes sí coinciden con las del estudio BR.21 (diarrea y exantema). Emery et al.⁸ llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 160 pacientes con CPNM. Recibieron gefitinib 115 pacientes y 45 erlotinib, siendo este último ligeramente superior en todas las medidas de respuesta, aunque no fue estadísticamente significativo. Los efectos adversos más comunes fueron, en ambos grupos: exantema, diarrea, náuseas, vómitos y fatiga. En la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) para el tratamiento con erlotinib del cáncer de pulmón no microcítico⁹ se recogen los siguientes efectos secundarios: diarrea, erupción, anorexia, hemorragia gastrointestinal, alteraciones de la función hepática y queratitis.

En cuanto a la asociación de inhibidores de la tirosinasa con otros tratamientos quimioterápicos existen varios estudios en los que datos preclínicos indican un efecto antitumoral sinérgico^{10,11}. El estudio INTACT¹², de asociación de gefitinib con quimioterapia, no demostró ninguna mejoría en la supervivencia. Erlotinib ha sido evaluado en primera línea en 2 ensayos fase III aleatorizados y controlados, el TRIBUNE¹³ y el TALENT¹⁴. En estos estudios existen 2 brazos donde se compara erlotinib más quimioterapia frente a quimioterapia más placebo. Ninguno de los estudios demostró beneficios en la supervivencia con la adición de erlotinib a la quimioterapia. Diarrea y exantema fueron los efectos adversos más frecuentes observados en ambos ensayos, y fueron mayores en la rama de los pacientes a los que se les había asociado erlotinib. En la tabla 1 recogemos los resultados de algunos de estos estudios. Se ha comparado también erlotinib en primera línea frente a quimioterapia. El estudio de Lilienbaum et al.¹⁵ es un estudio fase II multicéntrico y

Tabla 1 Índices de respuesta, análisis de supervivencia y toxicidades de ensayos implicados con el erlotinib

	TRIBUNE		TALENT		BR.21	
	Erlotinib + QT	Placebo + QT	Erlotinib + QT	Placebo + QT	Erlotinib	Placebo
Supervivencia global (mediana)	10,6 meses	10,5 meses	43 semanas	44,1 semanas	6,7 meses	4,7 meses
Tiempo hasta la progresión (mediana)	5,1 meses	4,9 meses	23,7 semanas	24,6 semanas	Supervivencia libre de progresión ^a	
					9,7 semanas	8 semanas
RC + RP, %	21,5	19,3	31,5	29,9	8,9	< 1
Toxicidad						
Diarrea, %	3,8	1,1	6	< 1	54	18
Exantema, %	0,8	0	10	< 1	75	17

QT: quimioterapia; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial.

^a En el estudio BR.21 se mide la supervivencia libre de progresión en lugar del tiempo hasta la progresión.

aleatorizado donde se concluye que la quimioterapia (paclitaxel y carboplatino) es superior a erlotinib en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM no seleccionados.

En la ficha técnica del erlotinib⁴ se recoge expresamente la siguiente leyenda: «No se ha demostrado beneficio en la supervivencia u otros efectos clínicamente relevantes del tratamiento en pacientes con tumores que no expresen el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)». Tsao et al.¹⁶ realizaron un ensayo en el que se comparaba erlotinib frente a placebo en CPNM en el cual encontraron que la presencia de la mutación EGFR puede aumentar la capacidad de respuesta a erlotinib, pero sin ser indicativo de beneficio en la supervivencia. En el estudio BR.21³ se encontró una asociación entre la expresión de EGFR y una mayor supervivencia global. De igual forma, en el estudio fase III IRESSA¹⁷, los pacientes con tumores EGFR positivos que recibieron gefitinib tuvieron una mayor supervivencia que los pacientes EGFR negativos. En la revisión llevada a cabo en el año 2008 por Eberhard et al.¹⁸, se nos presenta un nuevo horizonte hacia la identificación de predictores clínicos de respuesta para pacientes tratados con inhibidores de la tirosinasa y el estudio de Rossel et al.¹⁹ aún va más allá. Se trata de un estudio abierto y no aleatorizado donde se dejan a un lado los factores clínicos y demográficos usados hasta el momento para predecir la respuesta, para dar paso a un posible uso de las mutaciones EGFR, que pueden desempeñar una función muy importante en las decisiones terapéuticas.

Ante todos estos datos, nuestro objetivo en este trabajo es determinar la efectividad y toxicidad del erlotinib en el tratamiento del CPNM en pacientes de la práctica clínica asistencial.

Métodos

Estudio de observación retrospectivo que incluye a los pacientes tratados con erlotinib en el periodo de enero de 2008 a enero de 2010 en un hospital general.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes diagnosticados de CPNM que hubieran recibido tratamiento con erlotinib dentro del periodo de estudio.

Las fuentes consultadas para su realización fueron: programa informático que recoge las diferentes dispensaciones realizadas a los pacientes (sección de dispensación a

pacientes ambulantes) e historia clínica electrónica y en formato papel.

Las variables recogidas fueron: datos del paciente (número historia clínica, nombre, edad al diagnóstico, sexo, fecha de nacimiento y estado general. El estado general se recogió según indica el Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS). También se recogieron los datos socioculturales (consumo de alcohol y tabaco), datos del tratamiento (dosis pauta, fecha inicio, requirió disminución de dosis, reacciones adversas observadas) y datos de la enfermedad (tipo histológico).

En la valoración de la eficacia se usaron como medida de respuesta las siguientes variables: tasa de respuesta objetiva (respuesta completa, parcial o progresión). Se utilizaron los criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Cuando no se cumplen criterios de respuesta completa, parcial o progresión de la enfermedad, se recogió como enfermedad estable. En lo que respecta al análisis de supervivencia se midió el tiempo hasta la progresión y supervivencia global. El tiempo hasta la progresión se midió como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte, cualquiera que ocurra primero. De igual forma, la supervivencia global se calculó como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el fallecimiento del paciente, independientemente de su causa. Como medida de seguridad, la toxicidad se evaluó siguiendo la conocida *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) v3.0 2006 del National Cancer Institute. El tratamiento estadístico de los datos se ha realizado con el programa SPSS versión 15 (Statistical Package for the Social Sciences) para Windows.

Resultados

Hemos evaluado un total de 46 pacientes. En la tabla 2 se muestran las características basales de estos pacientes. Muchos de los pacientes recibieron terapias con diferentes agentes citostáticos anteriores a la terapia con erlotinib. De forma global, 35 pacientes (76,09%) recibieron otro tipo de quimioterapia previa al tratamiento con erlotinib. De los 35 pacientes con tratamientos previos, 32 pacientes (91,4%) recibieron tratamientos basados en platinos o en taxanos y los otros 3 pacientes (8,6%) recibieron gemcitabina

Tabla 2 Características basales de los pacientes incluidos en el estudio

Características	Erlotinib (n = 46)
Edad	
Media	Años 65,83
Desviación estándar	12,26
Mediana	66,50
Sexo (N)	
Hombre	30
Mujer	16
ECOG estado general (%)	
Desconocido	47,83
0	13,04
1	17,39
2	8,7
3	13,04
Tipo histológico	
Adenocarcinoma	82,6
Epidermoide	10,9
Desconocido	6,5
Quimioterapia previa	
Ninguna	23,91
1.ª línea previa	52,18
2.ª línea previa	21,74
3.ª línea previa	2,17
Tratamiento de 1.ª línea en los pacientes estudiados	
Erlotinib	23,91
Gemcitabina + vinorelbina	6,52
Gemcitabina + taxano o platino	19,57
Quimioterapia basada en bevacizumab	10,87
Pemetrexed + cisplatino	19,57
Platino más taxano sin ser de los regímenes anteriores	17,39
Cisplatino + etopósido	2,17
Respuesta al erlotinib	
Respuesta completa	0
Respuesta parcial	10,87
Enfermedad estable	30,43
Hábito tabáquico	
No fumadores	21,74
Fumadores	30,43
Ex fumadores > 1 año	41,3
Ex fumadores al diagnóstico	4,33
Desconocido	2,2
Hábito tabáquico (paquetes-año)	
Media (paquetes-año)	37,40
Rango (paquetes-año)	0-195
Alcohol	
No bebedores	69,56
Bebedor leve	6,52
Bebedor moderado	15,22
Bebedor severo	8,7

combinada con vinorelbina. En la [tabla 3](#) se muestran los pacientes que han recibido tratamiento con algún tipo de taxano o platino, ya sea en primera o en segunda línea.

Si excluimos un dato en el que la duración media desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con erlotinib fue de 145 meses, la media es de $13,84 \pm 16,37$ meses, con un mínimo que va desde 0 (fue el primer tratamiento una vez diagnosticada la enfermedad) hasta 71,27 meses. La dosis inicial en 45/46 (97,8%) pacientes fue de 150 mg de erlotinib, solo un paciente con CPNM inició con una dosis de 100. Esto fue motivado por la edad del paciente (83 años) y una vez confirmado que toleraba bien el tratamiento, esta dosis fue aumentada hasta la dosis habitual en pacientes con CPNM. De forma inversa, 4/46 fueron los pacientes que comenzaron con la dosis de erlotinib habitual (150 mg/24 h) y tuvieron que disminuir dicha dosis por intolerancia. En uno de ellos el motivo de disminución de dosis fue un exantema cutáneo de grado 3 y diarrea de grado 2. En el segundo también hubo exantema de grado 3 asociado además a diversas molestias gastrointestinales (sin especificar el grado). En los otros 2 pacientes se trató de astenia en diversos grados: 1 y 2. En uno de estos casos se encontró una progresión al tratamiento pero no se logró averiguar por qué se vuelve a introducir el mismo tratamiento al cabo de varios meses.

La valoración de la respuesta se expone en la [tabla 4](#). Solo añadir que un 60% (3 pacientes) de los pacientes que presentaron respuestas parciales eran no fumadores. El 20% (un paciente) era fumador y el otro 20% restante desconocido. Así mismo, de 10 pacientes no fumadores, 3 desarrollaron respuestas parciales (30%); frente a 35 pacientes fumadores, de los cuales, solo uno desarrolló respuesta parcial (4%).

En lo que respecta al análisis de supervivencia, el tiempo hasta progresión de la enfermedad fue de media: 4,01 meses. La supervivencia global (SG) se calculó en 30/46 pacientes, ya que esos 16 pacientes excluidos continúan vivos a fecha de hoy y por tanto no se incluyeron en este análisis. La media de SG fue de 5,63 meses, con un rango que va de 0,3 hasta 21,8 meses. Si censuramos aquellos pacientes que continúan vivos obtenemos una mediana de SG de 4,67 meses. De la misma forma, la mediana del tiempo hasta progresión es de 2,33 meses (media $4,01 \pm 4,62$ meses). Si reagrupamos a los pacientes en 2 grupos, los que recibieron erlotinib en primera línea y los que lo recibieron en segunda línea o sucesivas, obtenemos los siguientes resultados: mediana SG en 1.ª línea; 4,6 versus 4,73 en 2.ª o sucesivas y mediana de tiempo hasta progresión 2,47 versus 2,33 meses. Hemos utilizado el método Kaplan-Meier para representar gráficamente la probabilidad de supervivencia y se puede consultar en la [figura 1](#).

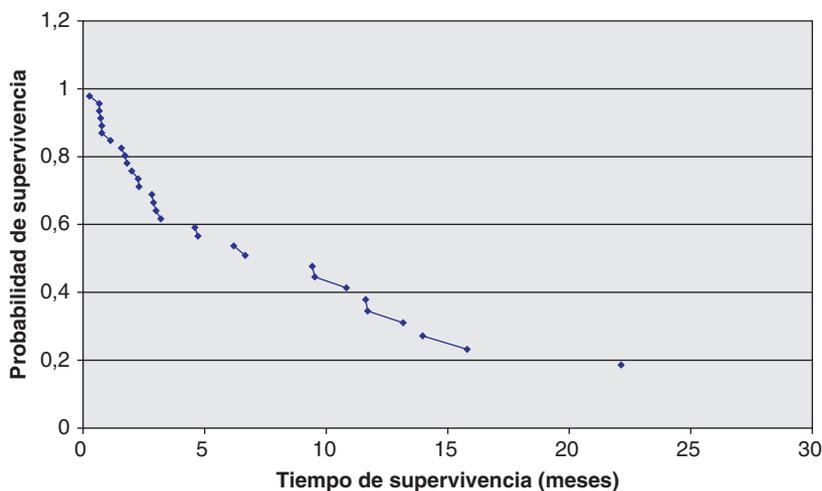
Para analizar la relación entre las medias de la supervivencia global, el tiempo de enfermedad estable y el tiempo hasta progresión con el tipo histológico se usó el análisis ANOVA para variables cuantitativas. En cuanto a los datos que se incluyeron en la valoración de la respuesta, no se aplicó este análisis a los pacientes con respuesta parcial por tratarse de un grupo muy reducido. Se desglosó el tiempo de enfermedad estable en los 14 pacientes en los que se desarrolló: 13 pacientes con adenocarcinoma tuvieron un tiempo de enfermedad estable de 5,78 meses frente a un individuo con tipo histológico desconocido en el que este tiempo fue de 9,47 meses. En lo que respecta al análisis de supervivencia según el tipo histológico, los resultados se

Tabla 3 Pacientes que han recibido tratamiento previo con un platino o con un taxano

Terapia anterior platino	Frecuencia (N.º de pacientes- N)	Porcentaje (%)	Terapia anterior taxano	Frecuencia (N.º de pacientes)	Porcentaje (%)
No	17	36,96	No	30	65,22
Sí	29	63,04	Sí	16	34,78
Total	46	100	Total	46	100

Tabla 4 Valoración de la respuesta

	Frecuencia (N.º de pacientes- N)	Porcentaje (%)	Media (meses)	Desviación estándar (meses)
<i>Valoración de la respuesta</i>				
Respuesta completa	0	-	-	-
Respuesta parcial	5	10,87	4,41	2,25
Enfermedad estable	14	30,43	6,04	5,69

**Figura 1** Análisis Kaplan-Meier de supervivencia global.

recogieron en la **tabla 5**. La mayor diferencia entre estos valores la encontramos en el tiempo hasta progresión, pero según el resultado del análisis estadístico no es significativo.

Para asociar la presencia de toxicidad cutánea (cualquier grado) con la supervivencia global o con el tiempo libre

Tabla 5 Media de los parámetros de análisis de supervivencia según el tipo histológico

Parámetros del análisis de supervivencia	N.º de pacientes	Media (meses)
Supervivencia global	24	5,63
Adenocarcinoma		
Epidermoide	5	4,12
Desconocido	1	13
Tiempo hasta la progresión	33	4,37
Adenocarcinoma		
Epidermoide	5	2,01
Desconocido	1	2,03

de progresión hemos visto la normalidad por Kolmogorov-Smirnov y Shapiro.

- Tiempo de progresión versus toxicidad cutánea: como el tiempo hasta progresión tiene una distribución normal, hemos usado la t de Student para valorar la asociación. El resultado es significativo, hay una diferencia significativa de mayor tiempo hasta progresión entre los pacientes que tienen toxicidad cutánea frente a los que no la presentan ($p=0,003$).
- Supervivencia global versus toxicidad cutánea: como la supervivencia global no presenta una distribución normal, hemos aplicado una prueba no paramétrica (Mann-Whitney) para la obtención de las medias. El resultado es significativo, existen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre ambos grupos de pacientes ($p=0,010$).

En la **tabla 6** se encuentran los resultados de supervivencia global y de tiempo hasta la progresión según la ausencia o presencia de toxicidad cutánea.

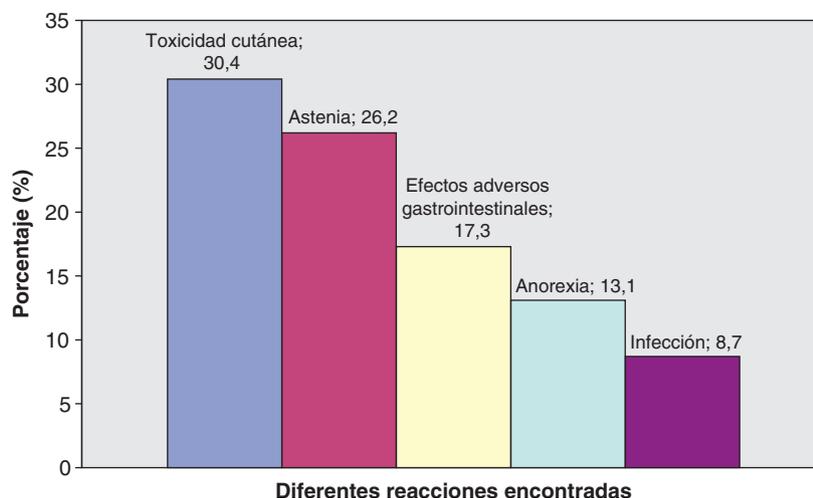


Figura 2 Reacciones adversas provocadas por el tratamiento con erlotinib.

Tabla 6 Resultados de supervivencia y tiempo hasta la progresión en función de la presencia/ausencia de toxicidad cutánea

Parámetro medido	Toxicidad cutánea	N.º de pacientes	Media (meses)
Tiempo hasta progresión	Sí	9	7,84
	No	29	2,76
Supervivencia global	Sí	6	10,74
	No	23	3,98

De forma global, el tratamiento con erlotinib fue bien tolerado por la gran mayoría de nuestros pacientes. En 40/46 pacientes (87%) el tratamiento fue bien tolerado, en 5/46 pacientes (10,9%) fue necesaria bien la interrupción temporal del tratamiento, bien la disminución de la dosis, y en un único paciente (2,2%) se suspendió este tratamiento como consecuencia de sus reacciones adversas. En este último caso, la suspensión fue motivada por un conjunto de reacciones adversas entre las que se encontraban: astenia, anorexia intensa y molestias gastrointestinales calificadas como intolerancia digestiva. En la [figura 2](#) se recogen las diversas reacciones adversas provocadas por el tratamiento con erlotinib. Toxicidad cutánea, anorexia y astenia acontecieron en diferentes grados recogidos en la [tabla 7](#). No presentaron infección 42 frente a 4 pacientes que sí la presentaron (91,3 versus 8,7%). Entre los efectos adversos gastrointestinales encontramos: diarrea grado 2 (n = 3, 6,5%), vómitos,

Tabla 7 Efectos adversos desglosados según los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cancer

Parámetro medido	Todos	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Toxicidad cutánea	30,4	8,7	13	8,7	-
Anorexia	13,1	10,9	2,2	-	-
Astenia	26,2	10,9	10,9	2,2	2,2

náuseas y disfagia (n = 2, 4,3%), molestias gastrointestinales (n = 3, 6,5%).

No recibieron ningún tratamiento posterior a erlotinib 25 pacientes (54,35%) y 15 pacientes (32,61%) sí fueron subsidiarios de tratamientos posteriores. Seis pacientes (13%) continúan a fecha de cierre de nuestro estudio en tratamiento con el fármaco. Las causas de suspensión del tratamiento fueron: muerte (34,8%), progresión (47,8%), intolerancia (2,2%) y otras (2,2%).

Discusión

La incidencia por edad de cáncer de pulmón no microcítico se sitúa entre los 50 y los 75 años, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 72 años²⁰, datos que se aproximan a nuestra media. También hemos obtenido un porcentaje mayor de hombres que de mujeres entre nuestros diagnosticados. La mayoría de nuestros pacientes son o han sido fumadores, pero también nos hemos encontrado con pacientes no fumadores que han desarrollado un cáncer de pulmón. Este dato puede resultar algo elevado pero puede ser debido a que con el tratamiento con erlotinib se ha visto que los no fumadores tienen una mayor oportunidad y quizás por ello se seleccionen más pacientes no fumadores que fumadores para recibir este tratamiento. Habría que hacer un apunte en este apartado al estudio BR.21³, donde encuentran tasas de respuesta mayores en no fumadores (24,7%). En nuestro estudio también hemos encontrado más respuestas parciales en el grupo de no fumadores. Estos resultados concuerdan con lo descrito en la bibliografía y nos recuerdan las recomendaciones de la ficha técnica en cuanto a la abstención tabáquica. En el ensayo de fase III BR.21³ solo incluyen pacientes con un PS menor o igual a 3. En nuestro hospital recibieron tratamiento pacientes con diferentes estados generales, sin destacar especialmente ninguno en particular. Es habitual en la práctica clínica el uso del erlotinib en función de la edad del paciente y de su estado general, ya que en situaciones de diagnóstico de enfermedad metastásica con edad avanzada y un PS elevado no se opta por la quimioterapia y en ocasiones se ha administrado este fármaco en primera línea. Esto no está recogido

en la ficha técnica ni tampoco en las nuevas guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) del cáncer de pulmón no microcítico estadio IV publicadas en 2009²¹. En ellas encontramos las siguientes recomendaciones: el erlotinib es aceptable en segunda línea en pacientes con CPNM avanzado con un adecuado estado general cuando la enfermedad ha progresado a una primera línea basada en platino (grado de recomendación B). En pacientes no seleccionados, erlotinib no debe ser usado en combinación con quimioterápicos en primera línea. Como grado de recomendación A recogen: la evidencia es insuficiente para recomendarlo en monoterapia en primera línea. Si existe mutación de EGFR, la primera línea con gefitinib estaría indicada; si la mutación es negativa o se desconoce es preferible la quimioterapia citotóxica.

Los pacientes tenían en su mayoría un adenocarcinoma, que además presentaron una supervivencia global y un tiempo libre hasta la progresión menor. Ello concuerda con los resultados de varios estudios donde sugieren la importancia de varios factores en la predicción del beneficio terapéutico (histología de adenocarcinoma).

La media de SG tiene un rango muy amplio. El hecho que explica este rango es que muchos pacientes ni siquiera llegaron a estar a tratamiento con erlotinib un mes, y otros llegaron a estar más de 7 meses. En el ensayo BR.21³, la mediana de supervivencia global en el grupo del erlotinib es de 6,67 versus 4,7 meses en el grupo placebo. La mediana de nuestro estudio coincide con la del grupo placebo.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio hay que señalar que se trata de un estudio retrospectivo con datos obtenidos de la historia clínica de los pacientes. Esto nos lleva a plantearnos que algunas variables pueden no haber sido contempladas, como por ejemplo estudios de mutación del gen EGFR. Existe una revisión realizada por Neal et al.²² donde se analizan los estudios en los que se apoya el uso de inhibidores de la tirosinasa en primera línea en pacientes con mutaciones de EGFR (recalcando en concreto los resultados del ensayo Iressa). Entre nuestros pacientes, solo 11 fueron tratados con erlotinib en primera línea, todos ellos tenían una media de 78,9 años (mediana 80) y en ninguno existía estudios de mutación del gen EGFR. Es más, entre los pacientes que entraron en este estudio, en ninguno se había solicitado estudio de mutaciones EGFR, a excepción de 2 pacientes. En nuestro centro, el Servicio de Anatomía Patológica no realiza esta determinación, pero en los casos en los que se realiza, se envían a otros hospitales. Durante nuestro periodo de estudio no ha habido muchas determinaciones, pero a partir de finales del año 2009 se ha comenzado a solicitar este estudio de mutaciones, lo que supone un gran avance. La mayoría de los pacientes recibieron erlotinib en segunda línea. Basado en este aspecto encontramos un estudio de Melosky et al.²³, donde afirman que los pacientes con CPNM que progresan a quimioterapia basada en platino se benefician de un tratamiento de segunda línea con erlotinib. La segunda línea con erlotinib obtuvo el mayor valor de tiempo hasta progresión (mediana: 9,2 meses), mayor que en la primera línea y mayor que en la tercera. En nuestro estudio no existen diferencias entre su uso en primera línea o sucesivas.

Otra de las limitaciones encontradas es el corte temporal. Es decir, no sabemos si van a aparecer o no más reacciones adversas a lo largo del tiempo, aunque estos

enfermos tienen una expectativa de vida corta y eso sugiere que es difícil que no se recoja. En último lugar, nombrar el pequeño tamaño muestral y la mezcla de distintas líneas de tratamiento en nuestros pacientes.

En cuanto a la toxicidad, erlotinib es un tratamiento por lo general muy bien tolerado. Las reacciones adversas más frecuentes son: toxicidad cutánea, anorexia, astenia y efectos adversos gastrointestinales. Las fuentes consultadas evidencian que las reacciones adversas más frecuentes son toxicidad cutánea (exantema) y diarrea. Nosotros las hemos observado en nuestros pacientes, pero quizás hemos obtenidos un porcentaje muy alto de anorexia y astenia, lo que puede estar influido por el propio curso de la enfermedad cuando se encuentra en una fase avanzada o terminal. La aparición de exantema se asoció de forma significativa con una mayor supervivencia global y un mayor tiempo hasta la progresión. Si nos remontamos al estudio llevado a cabo por Pérez-Solar et al.²⁴, podemos ver cómo este tipo de toxicidad es tan importante. Se trata de un ensayo fase II en donde solo fueron incluidos pacientes con EGFR positivo previamente tratados con quimioterapia basada en platino. La tasa de respuesta global fue de un 12,3% y todos los pacientes que respondieron desarrollaron exantema, siendo por tanto un predictor de supervivencia. La relación entre exantema y eficacia también ha sido descrita en el estudio de Wacker et al.²⁵. Se trata de 2 ensayos fase III, el BR.21 (erlotinib en monoterapia en CPNM) y el PA.3 (erlotinib más gemcitabina en cáncer de páncreas), donde se determina la SG, el tiempo libre de progresión y la respuesta en función del desarrollo o no de exantema. En ambos estudios la presencia de exantema se correlaciona con una mayor SG. En el BR.21 las correlaciones aumentaron con la severidad del exantema y en el PA.3 se asoció a un grado ≥ 2 versus no exantema. Resultados similares se obtuvieron con los demás parámetros. Nuestros datos de porcentaje de pacientes que desarrollan toxicidad cutánea con erlotinib en monoterapia son bajos respecto a la bibliografía (Ensayo BR.21³, 75%, Uhm et al.²⁶, 78%, y TRUST⁷, 70%). Esto se puede volver a asociar al poco tiempo durante el cual estuvieron recibiendo tratamiento algunos de nuestros pacientes, pero no obstante no es un dato despreciable. En cuanto a la diarrea, también obtenemos un porcentaje menor que en cualquier dato de la bibliografía. Aun incluyendo todos los datos recogidos como efectos adversos gastrointestinales de forma global, seguimos obteniendo un porcentaje menor al documentado. Según la ficha técnica del medicamento se ha observado diarrea en aproximadamente el 50% de los pacientes que reciben erlotinib y para ser aún más selectivos, en el estudio BR.21³ esta proporción asciende al 54%. Se tuvo que disminuir la dosis en un 10,87% de los pacientes, porcentaje similar al del estudio BR.21³ (12% por exantema y 5% por diarrea) y al del estudio TRUST⁷ (14%). En los estudios en los que se combina erlotinib y quimioterapia en primera línea de tratamiento^{10,11} encontramos unos porcentajes de exantema y diarrea menores a los descritos con dicho tratamiento en monoterapia y quizás más semejantes a los nuestros, siendo en nuestro caso un tratamiento de monoterapia.

Las causas de suspensión del tratamiento se pueden resumir en 2: muerte o progresión. Solo se reportó un caso de suspensión por intolerancia. El erlotinib suele ser una de las últimas líneas usadas en el tratamiento del CPNM, ya que de los 46 pacientes 6 continúan en tratamiento y en 25

pacientes este fue el último tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que se han desarrollado en nuestro trabajo coinciden con las descritas previamente, aunque no debemos olvidar las advertencias y precauciones de la FDA acerca del tratamiento con erlotinib:

En septiembre de 2008 la FDA notificó a los profesionales de la salud que se habían reportado casos de síndrome hepatorenal e insuficiencia hepática (incluyendo fatalidades) en pacientes tratados con erlotinib, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática de base²⁷. A raíz de ello, los pacientes con insuficiencia hepática deberán ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento, debiéndose utilizar con mucha precaución en pacientes con un nivel de bilirrubina total tres veces superior al normal. La administración debe ser interrumpida o suspendida en el caso de cambios severos de la función hepática. En mayo de 2009, como consecuencia de las actividades de farmacovigilancia, la FDA vuelve a notificar acerca del tratamiento con erlotinib²⁸. En esta ocasión se trata de casos de perforación gastrointestinal (incluyendo muertes), formación de ampollas y lesiones cutáneas exfoliativas (incluyendo casos de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en algunos casos mortales) y afectación ocular (incluyendo perforación corneal o ulceraciones).

Las diferencias en el análisis de supervivencia (SG y tiempo hasta progresión) entre los pacientes que recibieron erlotinib en primera línea o en sucesivas no son significativas. Existen diferencias significativas en estos parámetros entre los pacientes que desarrollan toxicidad cutánea y los que no la desarrollan (a favor del grupo que la desarrolla). Los datos de efectividad encontrados son menores que los descritos en los ensayos clínicos, teniendo en cuenta que la muestra es pequeña en comparación con otros estudios. Sin embargo, la toxicidad observada refleja lo esperado aun tratándose de una pequeña muestra de pacientes, como ya hemos apuntado. Con todo ello, podría ser una alternativa para los pacientes con CPNM debido a la facilidad de administración.

En la actualidad, no existe ninguna característica clínica que obligue a considerar a un paciente como no candidato a erlotinib tras el fracaso de una o varias líneas de quimioterapia. La hipótesis de trabajo futura radica en las mutaciones positivas de EGFR, que si bien no han sido objeto de este trabajo, abren la puerta al uso lógico de los inhibidores de la tirosinasa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, van den Brandt PA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:657-67.
- Guía clínica de oncología para el cáncer de pulmón de Fisterra. Página web de Fisterra. [consultado: 08 Feb 2010]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/fisterra/>.
- Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-32.
- Ficha técnica del Tarceva®. Base de datos del conocimiento sanitario: Consejo General Oficial de Farmacéuticos; BOT-plus [consultado: 25 Abr 2010]. Disponible en: <http://pfarnals.portalfarma.com/default.asp>.
- Página web de la Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios. Información dirigida a profesionales sanitarios. Medicamentos. Marzo 2010 [consultado: 26 Abr 2010]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/notaMensual/2010/marzo2010/nota_medicamentos.htm.
- Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol.* 2001;19:3267-79.
- Gatzemeier U, Ardizzoni A, Horwood K, et al. Erlotinib in non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim safety analysis of the TRUST study. *J Clin Oncol.* 2007. *Proc ASCO*, 25, 18S: abstr# 7645.
- Emery IF, Battelli C, Auclair PL, Carrier K, Hayes DM. Response to gefitinib and erlotinib in Non-small cell lung cancer: a retrospective study. *BMC Cancer.* 2009;9:333.
- Página web del National Institute for Health and Clinical Excellence. Informe de la NICE del erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico [consultado: 02 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11777/42657/42657.pdf>.
- Ciardello F, Caputo R, Bianco R, Damiano V, Pomato G, De Placido S, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor-selective tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res.* 2000;6:2053-63.
- Sirotnak FM, Zakowski MF, Miller VA, Scher HI, Kris MG. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD 1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. *Clin Cancer Res.* 2000;6:4885-92.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, Scagliotti G, Rosell R, Miller V, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol.* 2004;22:777-84.
- Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:5892-9.
- Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, Kaukel E, Roubec J, De Rosa F, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: the Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25:1545-52.
- Lilenbaum R, Axelrod R, Thomas S, Dowlati A, Seigel L, Albert D, et al. Randomized phase II trial of erlotinib or standard chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer and a performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2008;26:863-9.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer- molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005;353:133-44.
- Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn Jr PA, Franklin WA, Dziadziuszko R, Thatcher N, et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib in a phase III placebo-controlled study in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5034-42.
- Eberhard DA, Giaccone G, Johnson BE, Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group. Biomarkers of response to epidermal growth factor receptor inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer Working Group: standardization for use in the clinical trial setting. *J Clin Oncol.* 2008;26:983-94. Review.

19. Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:958–67.
20. Página web del National Cancer Institute. SEER Cancer statistics [consultado: 02 Dic 2010]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
21. Azzoli CG, Baker Jr S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:6251–66.
22. Neal JW, Sequist LV. First-line use of EGFR tyrosine kinase inhibitors in patients with NSCLC containing EGFR mutations. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2010 Feb;8:119–26.
23. Melosky B, Agulnik J, Assi H. Retrospective practice review of treatment of metastatic non-small-cell lung cancer with second-line erlotinib. *Curr Oncol*. 2008 Dec;15:279–85.
24. Pérez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, Rowinsky EK, Huberman M, Karp D, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3238–47.
25. Wacker B, Nagrani T, Weinberg J, Witt K, Clark G, Cagnoni PJ. Correlation between development of rash and efficacy in patients treated with the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor erlotinib in two large phase III studies. *Clin Cancer Res*. 2007;13:3913–21.
26. Uhm JE, Park BB, Ahn MJ, Lee J, Ahn JS, Kim SW, et al. Erlotinib monotherapy for stage IIIB/IV non-small cell lung cancer: a multicenter trial by the Korean Cancer Study Group. *J Thorac Oncol*. 2009;4:1136–43.
27. Página web de la FDA. MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products. FDA MedWatch 2008 Sep 23 [consultado: 02 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm095059.htm>.
28. Página web de la FDA. MedWatch Safety Alerts for Human Medical Products. FDA MedWatch 2009 May 8. [Consultando 02 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm150596.htm>.