



ORIGINAL BREVE

Efectividad y seguridad de erlotinib en 2 pacientes con carcinoma de cérvix uterino

I. Pérez Rodrigo^{a,*}, R. Albornoz López^a, M. Soto Rojas^b, I. Fernández García^a
y V. Torres Degayón^a

^aServicio de Farmacia, Hospital Reina Sofía, Córdoba, España

^bServicio de Farmacia, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica

Recibido el 16 de septiembre de 2008; aceptado el 10 de febrero de 2009

PALABRAS CLAVE

Erlotinib;
Carcinoma de cérvix;
Uso compasivo;
Efectividad;
Seguridad

Resumen

Objetivo: Evaluar la efectividad y la seguridad del tratamiento con erlotinib en cáncer de cérvix uterino refractario a través del análisis retrospectivo de 2 casos clínicos.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de las pacientes que iniciaron tratamiento con erlotinib vía oral a dosis de 150 mg/día como uso compasivo hasta junio del 2008, así como los registros de dispensación de farmacia para valorar la adherencia al tratamiento. Se evaluó la supervivencia libre de progresión y se recogieron las reacciones adversas descritas en la historia clínica.

Resultados: Tres pacientes con cáncer de cérvix avanzado recurrente fueron candidatas a tratamiento con erlotinib, 2 de las cuales iniciaron tratamiento. En ambos casos las mujeres habían recibido entre 3 y 4 líneas de tratamiento previas. La supervivencia libre de progresión fue de 6 y 4 meses en cada caso. Las reacciones adversas al tratamiento fueron leves.

Conclusiones: El erlotinib presentó unos resultados similares a los logrados con los dobles de cisplatino en mujeres con cáncer de cérvix refractario, con leves efectos adversos. Sin embargo, habrá que corroborar estos resultados en el ámbito de los ensayos clínicos con poblaciones más amplias.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iperezrodrigo@hotmail.com (I. Pérez Rodrigo).

KEYWORDS

Erlotinib;
 Carcinoma of the cervix;
 Compassionate-use;
 Effectiveness;
 Safety

Effectiveness and safety of erlotinib in 2 patients with carcinoma of the cervix**Abstract**

Objective: To assess the effectiveness and safety of the use of erlotinib in the treatment of refractory cervical cancer after retrospective analysis of two clinical cases.

Methods: The clinical records were assessed for the patients who started treatment with erlotinib, on a compassionate-use basis, with an oral dosage of 150 mg/day until June 2008. The pharmacy dispensing records were also assessed to evaluate adherence to treatment. Progression-free survival was assessed and adverse reactions were recorded in the medical records.

Results: Three patients with recurrent, advanced cervical cancer were candidates for treatment with erlotinib, two of whom were only starting treatment. In both cases, the women had previously received between 3 and 4 different treatment lines. Progression-free survival was 6 months and 4 months in each case. The adverse reactions to the treatment were slight.

Conclusions: Erlotinib presented some similar results to those obtained from cisplatin doublets in women with refractory cervical cancer, with minor adverse effects. However, these results need to be corroborated in the clinical studies field on a wider section of the population.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de cérvix es el tercer tumor ginecológico en frecuencia en el mundo¹. El 78% de los casos aparecen en los países en desarrollo, donde el cáncer de cérvix es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres.

La edad de presentación oscila entre los 50 y los 60 años, con una mediana de 54 años, apareciendo las lesiones precursoras en mujeres más jóvenes, entre los 24 y los 40 años.

Es uno de los pocos tumores que pueden detectarse de forma precoz mediante un método de cribado económico, sencillo y fiable: el frotis de Papanicolaou. El diagnóstico precoz de esta enfermedad ha permitido un descenso de la mortalidad de un 70% en los últimos 40 años; sin embargo, en los países en desarrollo la incidencia está aumentando debido a la carencia de estos programas.

La inmunización frente al papilomavirus (HPV) con las nuevas vacunas pretende prevenir la infección persistente con ciertos tipos de HPV y, por tanto, reducir la incidencia de este tipo de cáncer².

El 80-90% de los casos de cáncer de cérvix son carcinomas de células escamosas y, en menor medida, adenocarcinomas (10-15%), adenoescamosos (2-5%), adenoacantoma, carcinoma de células embrionarias o hialinas, sarcomas y otros.

El tratamiento eficaz en los estadios iniciales de la enfermedad (estadios I y II) puede lograr la curación en el 80% de las mujeres, reduciéndose a un 60% en mujeres en estadio III³.

Erlotinib es un inhibidor del dominio tirosinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) utilizado en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico y en cáncer de páncreas metastásico asociado a gemcitabina, y que se encuentra en estudio en otros tumores que expresan el EGFR, como es el caso del cáncer de cérvix⁴.

El objetivo de este trabajo es evaluar la efectividad y la seguridad de erlotinib en el tratamiento de cáncer de cérvix avanzado a través de la revisión de 2 casos clínicos.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se revisaron las solicitudes de uso compasivo de erlotinib hasta junio 2008. Se recogieron los datos de las pacientes a las que se les autorizó el tratamiento con erlotinib en la indicación de cáncer de cérvix.

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes recogiendo los siguientes datos: edad y sexo, diagnóstico, estadio, tratamientos previos, pauta posológica, evolución clínica y efectos secundarios. La dosis de erlotinib utilizada fue de 150 mg/día vía oral de forma continuada. Se revisaron los registros de dispensación de medicación de farmacia para valorar la adherencia al tratamiento.

La respuesta clínica se evaluó según los criterios RECIST de respuesta completa, respuesta parcial y progresión⁵ (tabla 1).

Resultados

Se solicitó el uso compasivo de erlotinib para cáncer de cérvix en 3 pacientes, llegándose a administrar en 2 de ellas, la

Tabla 1 Criterios RECIST para evaluación de la respuesta de tumores sólidos

Respuesta objetiva	
Respuesta completa	Desaparición de toda lesión, confirmado a las 4 semanas
Respuesta parcial	Disminución de al menos el 30% del diámetro de la/s lesión/es, confirmado a las 4 semanas
Progresión de la enfermedad	Aumento del 20% del diámetro de la/s lesión/es o aparición de nuevas lesiones
Enfermedad estable	Ni respuesta parcial ni progresión

tercera paciente falleció antes de iniciar tratamiento. La edad de las pacientes que recibieron tratamiento fue de 64 y 68 años. Previamente al tratamiento con erlotinib las pacientes habían recibido múltiples líneas de tratamiento, y en ambos casos la primera línea de tratamiento fue cisplatino concomitante con radioterapia.

La primera paciente fue una mujer de 64 años, diagnosticada en diciembre de 2004 de cáncer de cérvix epidermoide en estadio IIIc de FIGO. Tras recibir 5 de los 6 ciclos programados de cisplatino semanal concomitante con radioterapia, apareció recidiva no susceptible de cirugía a los 10 meses de seguimiento. Posteriormente, inició tratamiento con topotecan días 1, 8 y 15 cada 28 días dentro de protocolo de ensayo clínico apareciendo tras 3 ciclos progresión nodular y la paciente abandonó el estudio. Inició tratamiento paliativo con paclitaxel-carboplatino cada 21 días presentando progresión a los 3 ciclos, tras los que recibió cisplatino día 1 y topotecan del día primero al tercero, del que en el tercer ciclo se redujo la dosis un 20% por mucositis. Tras 3 ciclos de tratamiento, apareció progresión de la enfermedad.

En octubre 2007 se solicitó la determinación del EFGR, para valorar la utilización de erlotinib, resultando positivo. Se solicitó uso compasivo de erlotinib y una vez recibida la autorización por parte de la Agencia Española del Medicamento, la paciente inició tratamiento con erlotinib en diciembre de 2007 a una dosis de 150 mg/día por vía oral en monoterapia.

En marzo de 2008 la paciente presentó un empeoramiento clínico, interrumpiendo temporalmente el tratamiento. Tras 1 mes, la paciente presentó mejoría clínica y reinició el tratamiento, presentándose una toxicidad cutánea grado II.

A los 6 meses de tratamiento, se evidenció en la tomografía computarizada progresión de la enfermedad, suspendiendo el tratamiento con erlotinib. La adherencia al tratamiento basándose en los registros de dispensación de farmacia fue del 75%. Actualmente, la paciente continúa tratamiento con vinorelbina intravenosa.

El segundo caso se trató de una mujer de 68 años, diagnosticada en febrero de 2005 de carcinoma epidermoide de cérvix uterino estadio IIB de FIGO. Inició tratamiento con cisplatino semanal concomitante con radioterapia, de los que recibió 6 ciclos con buena tolerancia. La paciente continuó sus revisiones, y a los 2 años y 4 meses apareció progresión ganglionar de 3,7 cm que ocasionó ureterohidronefrosis. Se planteó tratamiento con cisplatino-fluorouracilo durante 4 días, que la paciente aceptó, de los que recibió 3 ciclos, tras los que se suspendió el tratamiento por toxicidad gastrointestinal grado IV y progresión ganglionar. En enero 2008, inició tratamiento con cisplatino día 1 -topotecan días 1, 2 y 3 c/21 días, que se suspendió tras el primer ciclo por mala tolerancia y progresión clínica.

En marzo de 2008 se solicitó determinación EFGR resultando positivo y se solicitó tratamiento con erlotinib 150 mg/día por uso compasivo, que inició en abril. Tras 1 mes de tratamiento la paciente presentó acné grado I en cara y ausencia de diarrea. Apareció dolor en miembro inferior derecho, ante el que se realizó eco-Doppler, que resultó normal. La paciente continuó el tratamiento con erlotinib con una adherencia del 100% hasta julio de 2008, fecha en la que falleció, habiendo logrado una supervivencia libre de progresión de 4 meses.

Discusión

En la última década, el papel de la quimioterapia en mujeres con cáncer de cérvix avanzado, recurrente o metastásico se ha dirigido a mejorar la tasa de respuesta objetiva y la paliación de los síntomas con una aceptable toxicidad, siendo el tratamiento de elección cisplatino en monoterapia. Los dobletes de cisplatino con otros agentes, como ifosfamida⁶, paclitaxel⁷ y topotecan⁸, han demostrado mejores respuestas y supervivencia libre de progresión frente a cisplatino en monoterapia (4,6 frente a 3,2 meses; 4,8 frente a 2,8 meses; 4,6 frente a 2,9 meses), pero únicamente la combinación cisplatino-topotecan ha demostrado una ventaja, aunque modesta, en supervivencia global (9,4 frente a 6,5 meses), posicionando esta asociación como tratamiento de elección.

Es necesario desarrollar nuevos dobletes que no contengan cisplatino para el tratamiento de las mujeres que recaen antes de 12 meses tras recibir la quimiorradioterapia basada en cisplatino, así como encontrar regímenes de quimioterapia más eficaces para el tratamiento del cáncer de cérvix metastásico.

El papel de la terapia dirigida con anticuerpos monoclonales y pequeñas moléculas en cáncer de cérvix sólo se está comenzando a estudiar, y su uso en el manejo del cáncer de cérvix, de momento, es sólo especulativo, no apareciendo en Medline hasta la fecha trabajos con los MeSH *erlotinib* y *uterine cervical neoplasm*, aunque se dispone de algún estudio para otros inhibidores de tirosinasa, como gefitinib⁹.

Se están desarrollando estudios para dilucidar el papel del erlotinib, un inhibidor de la tirosinasa de administración oral en el manejo del cáncer de cérvix metastásico, que aportarán datos objetivos acerca de la utilidad de esta nueva molécula (*a phase II evaluation of OSI 774 in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix [GOG 0227-D]*).

Sin embargo, a la espera de los resultados de los ensayos clínicos, el uso compasivo ha permitido adquirir cierta experiencia con el uso de erlotinib en el manejo de la enfermedad, aunque no hay datos publicados.

En nuestro estudio, erlotinib se utilizó en mujeres con cáncer de cérvix refractario, recurrente y que recibieron 3-4 líneas de tratamiento. A pesar de tratarse únicamente de 2 casos, se puede intuir que erlotinib a dosis de 150 mg/día constituye una alternativa en el manejo del cáncer de cérvix avanzado recurrente con una tasa de supervivencia libre de progresión aproximada de 5 meses, similar a la lograda con los dobletes de cisplatino. El tratamiento no presentó efectos adversos importantes, únicamente una leve toxicidad cutánea grado I en una de las pacientes y grado II en la otra.

Habrà que esperar a la publicación de los resultados de los ensayos clínicos con erlotinib que, con una población más amplia, permitan corroborar los datos de eficacia, así como el posible posicionamiento del fármaco en el tratamiento.

Bibliografía

1. Kamanger F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographical regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24:2137-50.

2. Chan JK, Berek JS. Impact of the human papilloma vaccine on cervical cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:2975-82.
3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cervical Cancer 2008. Disponible en: <http://www.nccn.org>
4. Open database. Search Erlotinib [consultado, 8 Sep 2008]. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov>
5. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:205-16.
6. Omura GA, Blessing JA, Vaccarello L, Berman ML, Clarke-Pearson DL, Mutch DG, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1997;15:165-71.
7. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3113-9.
8. Long HJ 3rd, Bundy BN, Grendys EC Jr, Benda JA, McMeekin DS, Sorosky J, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:4626-33.
9. Goncalves A, Fabbro M, Lhommé C, Gladieff L, Extra JM, Floquet A, et al. A phase II trial to evaluate gefitinib as second- or third-line treatment in patients with recurring locoregionally advanced or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;108:42-6.