



Carta Científica

Uso de inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico en estadio precoz: nuestra experiencia clínica



Use of Inhibitors of Epidermal Growth Factor Receptor in Early Stage Disease: Our Clinical Experience

Estimado Director:

Presentamos el caso de un mujer de 66 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica reciente, sin hábitos tóxicos conocidos, que inició estudio a raíz del hallazgo incidental de una lesión pulmonar en una radiografía de tórax. El estudio se completó con escáner toracoabdominal (TAC) que confirmó la presencia de una masa sólida de contornos espiculados adyacente al hilio derecho, englobando los bronquios del segmento anterior del bronquio del lóbulo superior derecho y probablemente del posterior, en íntimo contacto con la vena superior derecha así como englobando alguna rama de la arteria pulmonar derecha, cuyas medidas fueron $43,9 \times 37,2 \times 34,6$ mm. La tomografía por emisión de positrones (PET TAC) confirmó captación a nivel de la masa, de la adenopatía subcarinal (9 mm) y de la hiliar derecha (1,3 mm). La fibrobroncoscopia no encontró lesiones endobronquiales y el lavado broncoalveolar y el cepillado fueron negativos. Con el fin de completar la estadificación y obtener un diagnóstico histológico se realizó un EBUS, donde se localizó y puncionó la adenopatía subcarinal, sin obtener material debido a su pequeño tamaño. Tras presentar el caso en el comité se optó por mediastinoscopia diagnóstica, analizando las regiones 10R y 7, y confirmando la presencia de un adenocarcinoma estadio IIIA (cT2bN2M0), desestimándose cirugía de entrada y planteando tratamiento neoadyuvante. A pesar de tratarse de un estadio localmente avanzado no metastásico se decidió, por el perfil clínico del paciente y por la reciente historia cardiológica, realizar un panel mutacional estándar (EGFR, ALK y ROS1) para plantear opciones alternativas a la quimioterapia citotóxica, confirmándose la presencia de una mutación de EGFR (delección exón 19)¹. En esta situación, debido a los datos de eficacia con inhibidores de tirosina quinasa en enfermedad avanzada, se optó por iniciar gefitinib en monoterapia con intención citorréductora, a causa de la edad de la paciente y de la menor toxicidad esperada con este fármaco frente a otros anti-EGFR². Después de 3 meses de tratamiento, el TAC de reevaluación mostró una estabilización de la enfermedad (reducción del 20%) por criterios RECIST. La PET TAC corroboró estos hechos y además, mostró una importante mejoría morfofmetabólica de la masa tumoral y negativización de la captación adenopática del hilio derecho y de la adenopatía subcarinal. Como parte del estudio prequirúrgico se repitió la fibrobroncoscopia y el EBUS, siendo ambos negativos. Tras presentar el caso en el comité de tumores se decidió, dada la buena respuesta obtenida, intervención mediante bilobectomía media y superior y linfadenectomía hiliomedial. La anatomía patológica mostró una lesión tumoral residual de 1,5 cm, con alto índice

de necrosis y fibrosis en relación con cambios postratamiento (grado de regresión IIa). Las adenopatías estudiadas se encontraron libres de enfermedad. El estadio final posquirúrgico fue ypT1bN0M0.

Con nuestro caso quisiéramos plantear el posible papel de los fármacos anti-EGFR en estadios precoces. El uso de estos fármacos en los últimos años ha demostrado una eficacia superior a la quimioterapia en estadios avanzados³⁻⁸. Sin embargo, una duda actual es el papel que podrían tener como tratamiento adyuvante y neoadyuvante. En los últimos años se han publicado varios ensayos que han intentado determinar la eficacia y toxicidad de estos fármacos en el contexto adyuvante frente a la quimioterapia citotóxica. Los resultados han sido dispares, mostrando unos estudios beneficio y otros no⁹⁻¹². A este respecto se han realizado 2 metaanálisis que parecen mostrar un posible beneficio con el uso de estos fármacos en el contexto adyuvante, pero se necesitan más ensayos fase III prospectivos para determinar su eficacia. Por este motivo, actualmente el uso de inhibidores de EGFR no está aprobado como tratamiento adyuvante, aunque existen estudios en marcha^{13,14}.

En el caso del tratamiento neoadyuvante para estadios localmente avanzados, como el que describimos en nuestro caso, también existen muchos puntos de debate. En la literatura hay varios casos publicados similares al nuestro, donde su uso se asocia a citorreducción y a altas tasas de éxito de cirugía¹⁵⁻¹⁷. Un estudio fase II publicado hace unos años evaluó el uso neoadyuvante de erlotinib en población seleccionada clínicamente (no fumadores, mujeres, asiáticos) pero no molecularmente, demostrando que su uso se asociaría con una tasa discreta de respuesta parcial por TAC según criterios RECIST (en torno al 20-22%), sin sumar complicaciones quirúrgicas posteriores. La principal crítica de este estudio es la no selección de la población según el estatus mutacional de EGFR y el no análisis posterior de los datos según la presencia o no de mutación¹⁸. Recientemente, se ha publicado otro ensayo fase II realizado en población asiática seleccionada por mutación de EGFR que compara el uso de erlotinib frente a quimioterapia convencional¹⁹. Este estudio es negativo ya que no consiguió su objetivo primario: la tasa de respuesta es superior con erlotinib que con la quimioterapia, pero sin alcanzar la significación estadística. Por otra parte, la supervivencia libre de progresión sí alcanzó la significación estadística a favor del erlotinib, pero sin diferencias en la supervivencia global. Todo lo anterior hace que actualmente el uso de anti-EGFR en estadio precoz no esté aprobado y solamente se pueda plantear en casos individuales como el nuestro, donde el uso de quimioterapia estaba contraindicado por una condición médica.

Otro punto de debate importante es si la reevaluación tras el uso de estos fármacos se debe hacer por TAC o por PET TAC, ya que existen estudios en este contexto que parecen indicar que la respuesta metabólica tras la inducción se correlacionaría mejor con la respuesta patológica. Este hecho ocurre en nuestro caso, donde se observa una estabilización por TAC y una buena respuesta por PET TAC²⁰.

Todas estas dudas solo se pueden resolver mediante el diseño y realización de ensayos clínicos. Sin embargo, dado que se trata de una patología infrecuente y que normalmente empieza como enfermedad diseminada, el diseño y reclutamiento de estos ensayos puede ser difícil. Por todo ello, planteamos que la recogida de datos en el contexto del *Real World Data* podría ayudar a entender mejor esta enfermedad y plantear un mejor abordaje terapéutico en un futuro.

Bibliografía

1. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists. International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:828.
2. Oizumi S, Kobayashi K, Inoue A, Maemondo M, Sugawara S, Yoshizawa H, et al. Quality of life with gefitinib in patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer: quality of life analysis of North East Japan Study Group 002 Trial. Oncologist. 2012;17:863-70.
3. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2013;105:595-605.
4. 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;361:947-57.
5. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11:121-238.
6. Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin-paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002). Ann Oncol. 2013;24:54-9.
7. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med. 2010;362:2380-8.
8. 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 Engl J Med. 2018;378:113-25.
9. Xie H, Wang H, Xu L, Li M, Peng Y, Cai X, et al. Gefitinib versus adjuvant chemotherapy in patients with stage II-IIIa non-small-cell lung cancer harboring positive EGFR mutations: a single-center retrospective study. Clin Lung Cancer. 2018;19:484-92.
10. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-IIIa (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018;19:139-48.
11. Goss GD, O'Callaghan C, Lorimer I, Tsao MS, Masters GA, Jett J, et al. Gefitinib versus placebo in completely resected non-small-cell lung cancer: results of the NCIC CTG BR19 study. J Clin Oncol. 2013;31:3320-6.
12. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crino L, et al. Adjuvant erlotinib versus placebo in patients with stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (RADIANT): a randomized, double-blind, phase III trial. J Clin Oncol. 2015;33:4007-14.
13. Zhang Z, Wang T, Zhang J, Cai X, Pan C, Long Y, et al. Prognostic value of epidermal growth factor receptor mutations in resected non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis. PLoS One. 2014;9:e106053.
14. Tang W, Li X, Xie X, Sun X, Liu J, Zhang J, et al. EGFR inhibitors as adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer harboring EGFR mutations. Lung Cancer. 2019;136:6-14.
15. López-González A, Almagro E, Salas C, Varela A, Provencio M. Use of a tyrosine kinase inhibitor as neoadjuvant therapy for non-small cell lung cancer: A case report. Respir Med Case Rep. 2013;9:8-10.
16. Liu M, Jiang G, He W, Zhang P, Song N. Surgical resection of locally advanced pulmonary adenocarcinoma after gefitinib therapy. Ann Thorac Surg. 2011;92:e11-2.
17. Ong M, Kwan K, Kamel-Reid S, Vincent M. Neoadjuvant erlotinib and surgical resection of a stage IIIa papillary adenocarcinoma of the lung with an L861Q activating EGFR mutation. Curr Oncol. 2012;19:e222-6.
18. Kappers I, Klomp HM, Burgers JA, van Zandwijk N. Neoadjuvant (induction) erlotinib response in stage IIIa non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(25):4205-7.
19. Zhong WZ, Chen KN, Chen C, Gu CD, Wang J, Yang XN, et al. Erlotinib versus gemcitabine plus cisplatin as neoadjuvant treatment of stage IIIa-N2 EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EMERGING-CTONG 1103): a randomized phase II study. J Clin Oncol. 2019;37:2235-45.
20. Aukema TS, Kappers I, Olmos RA, Codrington HE, van Tinteren H, van Pel R, et al. NEL Study Group. Is 18F-FDG PET/CT useful for the early prediction of histopathologic response to neoadjuvant erlotinib in patients with non-small cell lung cancer? J Nucl Med. 2010;51:1344-8.

Patricia Cruz Castellanos^{a,*}, Laura Gutiérrez Sainz^a,
Isabel Esteban^b y Javier de Castro^a

^a Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cruz.patricia@hotmail.com (P. Cruz Castellanos).

<https://doi.org/10.1016/j.opresp.2019.09.002>
2659-6636/

© 2019 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Toxicidad pulmonar con relación a terapia contra el receptor del factor epidérmico



Pulmonary Toxicity Associated With Treatment Against Epidermal Growth Factor Receptor

Estimado Director:

En los últimos años un mejor conocimiento de las bases moleculares del cáncer ha permitido la identificación de dianas moleculares y el desarrollo de fármacos altamente eficaces. En el caso del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), la identificación de la mutación de EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) supuso una revolución, con el desarrollo de fármacos específicos, que aumentaron la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, estas terapias no están exentas de toxicidad, la más conocida y fácil de manejar es la cutánea y digestiva. La toxicidad pulmonar está descrita, siendo muy infrecuente y difícil de diagnosticar, por lo que puede llegar a ser una complicación

potencialmente mortal. En nuestra carta científica exponemos el caso de una paciente de 60 años, sin hábitos tóxicos conocidos, con antecedentes de estenosis aórtica grave. Durante una revisión, en la placa de tórax se objetivó una lesión pulmonar derivándose a Neumología para su estudio. El escáner toracoabdominopélvico (TAC) mostró una masa pulmonar de 40 × 35 × 50 mm de diámetro con afectación mediastínica extensa y lesiones nodulares pulmonares múltiples. El estudio se completó con una tomografía por emisión de positrones (PET TAC) que confirmó los hallazgos anteriores y mostró afectación hepática extensa. Posteriormente, con la intención de obtener un diagnóstico anatomopatológico de la lesión, se realizó una fibrobroncoscopia con toma de biopsia concluyente para carcinoma de célula no pequeña con perfil inmunohistoquímico de adenocarcinoma (TTF1 positivo y p63 negativa). Ante la presencia de un adenocarcinoma en un paciente no fumador se solicitó un panel mutacional, identificándose una mutación de EGFR, concretamente una delección del exón 19, por lo que se inició tratamiento dirigido con fármaco anti-EGFR (gefitinib) consiguiéndose