

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 harbouring 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

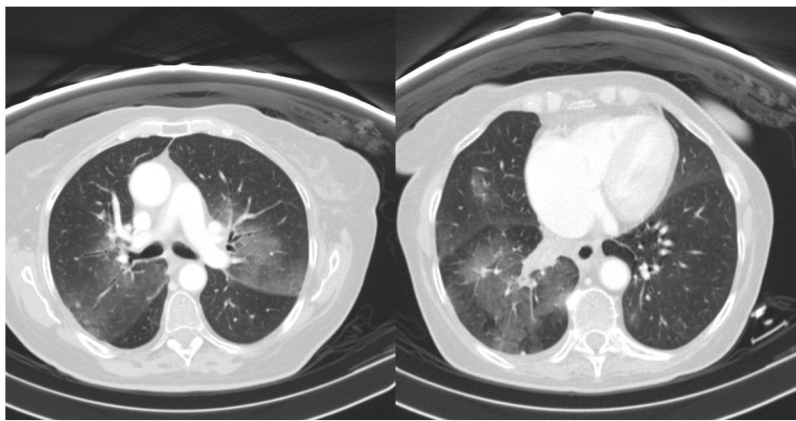


Figura 1. Cortes de TC donde se muestran la presencia de áreas parcheadas con importante infiltrado coincidente con la posibilidad de EPI.

un rápido control de la enfermedad a nivel clínico y radiológico. Sin embargo, a los 3 meses del inicio del tratamiento la paciente comenzó con sintomatología respiratoria no presente previamente en forma de disnea de mínimos esfuerzos y tos seca, documentándose una insuficiencia respiratoria aguda. Ante esta situación, se repitió la TAC documentándose imágenes sugestivas de enfermedad pulmonar intersticial de nueva aparición (EPI) (fig. 1). Con la sospecha clínica de una EPI por fármacos se realizó una fibrobroncoscopia cuyos resultados descartaron otras causas para el deterioro respiratorio. En esta situación, se decidió la suspensión del gefitinib, con una mejoría leve de los síntomas respiratorios a las 24 h, e iniciar una pauta de corticoides junto con broncodilatadores para el control sintomático del cuadro. Con estas medidas, la clínica de la paciente fue remitiendo en cuestión de días. Sin embargo, ante la imposibilidad de reanudar el tratamiento dirigido por el desarrollo de una EPI secundaria a gefitinib, la enfermedad progresó rápidamente provocando el fallecimiento de la paciente unos meses más tarde.

En nuestra carta científica queremos resaltar dos puntos: por un lado, la importancia de un adecuado diagnóstico y tratamiento en los pacientes no fumadores y por otro, la existencia de toxicidades infrecuentes pero graves con los nuevos tratamientos disponibles. En la actualidad, es conocida la necesidad de buscar una diana molecular ante la presencia de un adenocarcinoma de pulmón diagnosticado en pacientes no fumadores¹⁻³. La mutación de EGFR es la alteración más frecuente en este grupo de pacientes, con una frecuencia de aproximadamente un 10%, siendo asimismo la delección del exón 19 la alteración más común, seguida por la inserción del exón 21⁴. Su identificación permite el inicio de tratamiento dirigido con fármacos anti-tirosina quinasa, con resultados claramente superiores a la quimioterapia clásica y con menos toxicidad⁵⁻⁸. En nuestro caso se identificó una delección del exón 19, permitiendo el inicio de tratamiento en una paciente cardiópata conocida, con pocas opciones terapéuticas con los esquemas clásicos de quimioterapia y con un control óptimo de la enfermedad. Sin embargo, un problema al que nos enfrentamos actualmente es a la aparición de nuevos patrones de toxicidad con los fármacos dirigidos, como ocurre en nuestro caso⁹. La existencia de EPI por fármacos oncológicos es bien conocida, existiendo múltiples casos descritos con fármacos citotóxicos tradicionales¹⁰. Su etiopatogenia no está del todo clara, barajándose hipótesis que hablan de una posible lesión oxidativa, daño vascular pulmonar, un mecanismo inmunológico o un efecto tóxico directo del fármaco¹¹. En el caso de los fármacos anti-EGFR, los últimos estudios realizados plantean la presencia de polimorfismos que influirían tanto en la eficacia como en la toxicidad de forma general, necesiándose a día de hoy más estudios al respecto¹². Otra línea de investigación reciente plantea que el bloqueo de la vía celular de

EGFR se relacionaría con un aumento de TNF alfa y con un mayor riesgo de enfermedad inflamatoria pulmonar¹³. No obstante, en la actualidad el mecanismo por el cual se produce EPI es desconocido. Los diferentes estudios con gefitinib en población caucásica han reportado una tasa de EPI que oscila entre el 1-1,5%, existiendo por lo menos 3 casos con desenlace mortal^{6,14}. Se caracteriza por la aparición de sintomatología respiratoria que puede ser aguda o subaguda, siendo los síntomas más frecuentes la tos seca, fiebre y disnea progresiva. Este cuadro se acompaña de la aparición de infiltrados pulmonares habitualmente múltiples visibles en la TAC. Las pruebas funcionales reflejan una restricción con disminución de la DLCO. Su diagnóstico es de exclusión: la fibrobroncoscopia puede ayudar al observarse en el lavado broncoalveolar una intensa linfocitosis, en ausencia de otras causas posibles¹⁵. Actualmente, no existe ningún factor que permita predecir qué pacientes pueden desarrollar esta toxicidad, aunque sí parece, por los datos de los diversos estudios, que puede ser más frecuente en pacientes cardiopatas, con diagnóstico reciente de cáncer de pulmón (< 6 meses) y mal estado general⁹. En cuanto a su manejo clínico, se debe suspender inmediatamente el fármaco causante e iniciar tratamiento de soporte con corticoides si existe cuadro de broncoespasmo, con un seguimiento evolutivo para su ajuste. En conclusión, la EPI es una enfermedad infrecuente pero potencialmente mortal, que puede aparecer con las nuevas terapias para el CPNM y por lo tanto, debemos conocerla.

Bibliografía

1. 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.
2. Aguiar F, Fernandes G, Queiroga H, Machado JC, Cirnes L, Souto Moura C, et al. Overall survival analysis and characterization of an EGFR mutated non-small cell lung cancer (NSCLC) population. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:10-7.
3. Lindeman NI, Cagle PT, Asner DL, Arcila MI, Beasley MB, Bernicker EH, et al. Updated 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.* 2018;142:321-46.
4. Moran T, Sequist LV. Timing of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with lung cancer with EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2012;30:3330-6.
5. Rosell R, Carcereny 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 multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:239-46.
6. 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.
7. 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.

8. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol*. 2015;26:1877–83.
9. Ficha técnica. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009062459389/anx_59389.es.pdf
10. Torrisi JM, Schwartz LH, Gollub MJ, Ginsberg MS, Bosl GJ, Hricak H. CT findings of chemotherapy-induced toxicity: what radiologists need to know about the clinical and radiologic manifestations of chemotherapy toxicity. *Radiology*. 2011;258:41–56.
11. Limper A, Rosenow E. Drug-induced interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1996;2:396–404.
12. Pérez-Ramírez C, Cañadas-Garre M, Molina MA, Cabeza J, Faus-Dáder MJ. Impact of single nucleotide polymorphisms on the efficacy and toxicity of EGFR tyrosine kinase inhibitors in advanced non-small cell lung cancer patients. *Mutat Res*. 2019;781:63–70.
13. Yamaoka T, Arata S, Homma M, Homma T, Kusumoto S, Ando K, et al. Blockade of EGFR activation promotes TNF-induced lung epithelial cell apoptosis and pulmonary injury. *Int J Mol Sci*. 2019;20:4021.
14. Kim ES, Hirsh V, Mok T, Socinski MA, Gervais R, Wu YL, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial. *Lancet*. 2008;372:1809–18.
15. Camus P, Fanton A, Bonniaud P, Camus C, Foucher P. Interstitial lung disease induced by drugs and radiation. *Respiration*. 2004;71:301–26.

Patricia Cruz Castellanos^{a,*}, Isabel Esteban^b, Maria Delia Romera^c y Javier de Castro Carpeño^a

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

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

^c Servicio de Neumología, 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.2019.11.001>
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/>).