

Serie

Tratamiento del Cáncer de Pulmón

**Gefitinib, Erlotinib y Afatinib en el Cáncer de Pulmón
de Células no Pequeñas Avanzado con Mutaciones del Receptor
del Factor de Crecimiento Epidérmico**

Journal of Thoracic Oncology
12(4):633-643, Abr 2017

Comentario crítico
Dr. Claudio Martín



Gefitinib, Erlotinib y Afatinib en el Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas Avanzado con Mutaciones del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico

En general, los inhibidores de la tirosina quinasa asociada con el receptor del factor de crecimiento epidérmico, se toleran bien; menos del 10% de los enfermos interrumpe el tratamiento de manera prematura por efectos adversos. El perfil y el riesgo de toxicidad difiere de un agente a otro y ambos factores deben ser tenidos en cuenta en el momento de seleccionar el fármaco óptimo para cada paciente.

Introducción

En la actualidad, el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, con mutaciones de activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por su sigla en inglés), consiste en la administración de inhibidores de la tirosina quinasa (*tyrosine kinase inhibitor* [TKI]) asociada con el EGFR (TKI/EGFR), como gefitinib, erlotinib (TKI de primera generación, vinculados con inhibición reversible) y afatinib (TKI irreversible de segunda generación). Todos estos fármacos se utilizan ampliamente en la práctica diaria.

La selección de uno de estos agentes se basa en la eficacia y la toxicidad específica vinculada con el tratamiento (TET); sin embargo, solo unos pocos estudios compararon estos aspectos. De hecho, en ningún trabajo se comparó directamente la TET con gefitinib y erlotinib utilizados como terapia de primera línea. En dos estudios en los cuales estos agentes se usaron como estrategia terapéutica de segunda línea, la supervivencia libre de progresión (SLP) fue semejante con ambos fármacos; en cambio, el perfil de toxicidad difirió entre una droga y otra.

En términos de comparaciones directas de afatinib, respecto de los TKI/EGFR de primera generación, el estudio LUX-Lung 7 reveló mejorías significativas de la SLP con el afatinib, respecto del gefitinib; no obstante, el afatinib se asoció con mayor incidencia de efectos adversos graves. Sin embargo, los índices de abandono del protocolo por efectos adversos fueron similares en ambos grupos.

En los pacientes con CPCNP, el tratamiento tiene por objetivos no solo prolongar la supervivencia, sino también mejorar la calidad de vida. La TET puede afectar sustancialmente la calidad de vida, de modo que el TKI/EGFR más adecuado debe seleccionarse en cada enfermo en particular. Sin embargo, los estudios realizados hasta ahora no fueron metodológicamente aptos para conocer la verdadera incidencia de efectos adversos infrecuentes. En este contexto, el objetivo del presente metanálisis fue cuantificar las diferencias relativas en la mortalidad por TET, los efectos adversos de grado 3 o 4 (EA G3/4) y los índices de interrupción del tratamiento por efectos adversos, en pacientes tratados con alguno de estos tres TKI/EGFR, con el propósito de facilitar las decisiones terapéuticas.

Materiales y métodos

Los artículos publicados entre 2004 y 2015 se identificaron a partir de una búsqueda en Medline, la *Excerpta Medica Database* y el *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Solo se consideraron los trabajos publicados en inglés y realizados con seres humanos.

Se incluyeron estudios aleatorizados prospectivos de fase II o III, realizados en pacientes con CPCNP avanzado que no ha-

bían recibido TKI/EGFR (gefitinib, erlotinib o afatinib). Los efectos adversos debían haber sido referidos con los *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Se analizaron los decesos por TET, los EA G3/4 y los índices de interrupción de la terapia por efectos adversos. También se analizó la TET para cada tipo de droga.

Mediante comparaciones indirectas se estimaron los riesgos relativos (RR) para el gefitinib respecto del afatinib, el erlotinib respecto del afatinib y el gefitinib respecto del erlotinib. El RR global, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), se obtuvo con métodos de efectos fijos de Mantel-Haenszel. En análisis de subgrupos se efectuaron las mismas comparaciones para ensayos con pacientes en mal estado general (> 80% de los enfermos con *performance status* [PS] de 2 o más alto), respecto de estudios en sujetos en buen estado general (> 80% de los pacientes con PS < 2). En los análisis de sensibilidad se incluyeron solo los trabajos en pacientes para quienes se dispuso de confirmación de la mutación del EGFR en el momento del ingreso al estudio, debido a que se asumió que un porcentaje considerable de enfermos no presentaba mutaciones de activación, de modo que, en ellos, el tratamiento sería más breve y el estado general, menos favorable, aspectos que pueden influir en la TET. De hecho, los pacientes con mutaciones del EGFR son los que tienen más posibilidades de beneficiarse con el uso de TKI/EGFR, de recibir terapia por períodos prolongados y, por ende, de presentar TET. Se crearon curvas de relevancia clínica de riesgos y beneficios (porcentaje de mejoría relativa en la SLP, para un índice preestablecido de toxicidad adicional aceptable para EA G3/4). En opinión de los autores, este instrumento podría ser de mucha utilidad para los profesionales cuando deben seleccionar el TKI/EGFR óptimo para cada paciente con CPCNP avanzado, es decir aquel asociado con mayor probabilidad de prolongar la supervivencia y riesgo más bajo de toxicidad. Se tomaron como referencia los resultados del LUX-Lung 7 (beneficios clínicos del afatinib, respecto del gefitinib), y los hallazgos de un metanálisis previo, con el objetivo de estimar la diferencia en la frecuencia de EA G3/4 entre estos fármacos.

Resultados

Fueron analizados 16 trabajos (2 con afatinib, 7 con gefitinib y otros 7 con erlotinib) con 2535 pacientes, aleatoriamente asignados al tratamiento con TKI/EGFR. Para un total de 1666 enfermos (34%) se tuvo confirmación genética de mutaciones del EGFR. La mediana de edad estuvo entre los 57 y los 77 años; 8 estudios incluyeron únicamente pacientes asiáticos. En 10 estudios, al menos el 85% de los enfermos tuvo PS de 0 o 1; en 4 ensayos se reclutaron 529 sujetos (20.9%) con PS de 2 o más alto. Solo en 9 investigaciones se aportó una discusión minucio-

sa de los beneficios y los riesgos del tratamiento. El riesgo de sesgo por publicación fue bajo.

El riesgo de mortalidad por toxicidad fue de 2.3% para el gefitinib (IC 95%: 1.6% a 3.4%), 0.8% para el erlotinib (IC 95%: 0.2% a 1.9%)

y 1.1% (IC 95%: 0.4% a 2.5%) para el afatinib. La neumonitis fue la causa más común de mortalidad por TET (n = 11; 65%). No se registraron diferencias significativas entre los tres agentes (Figura 1).

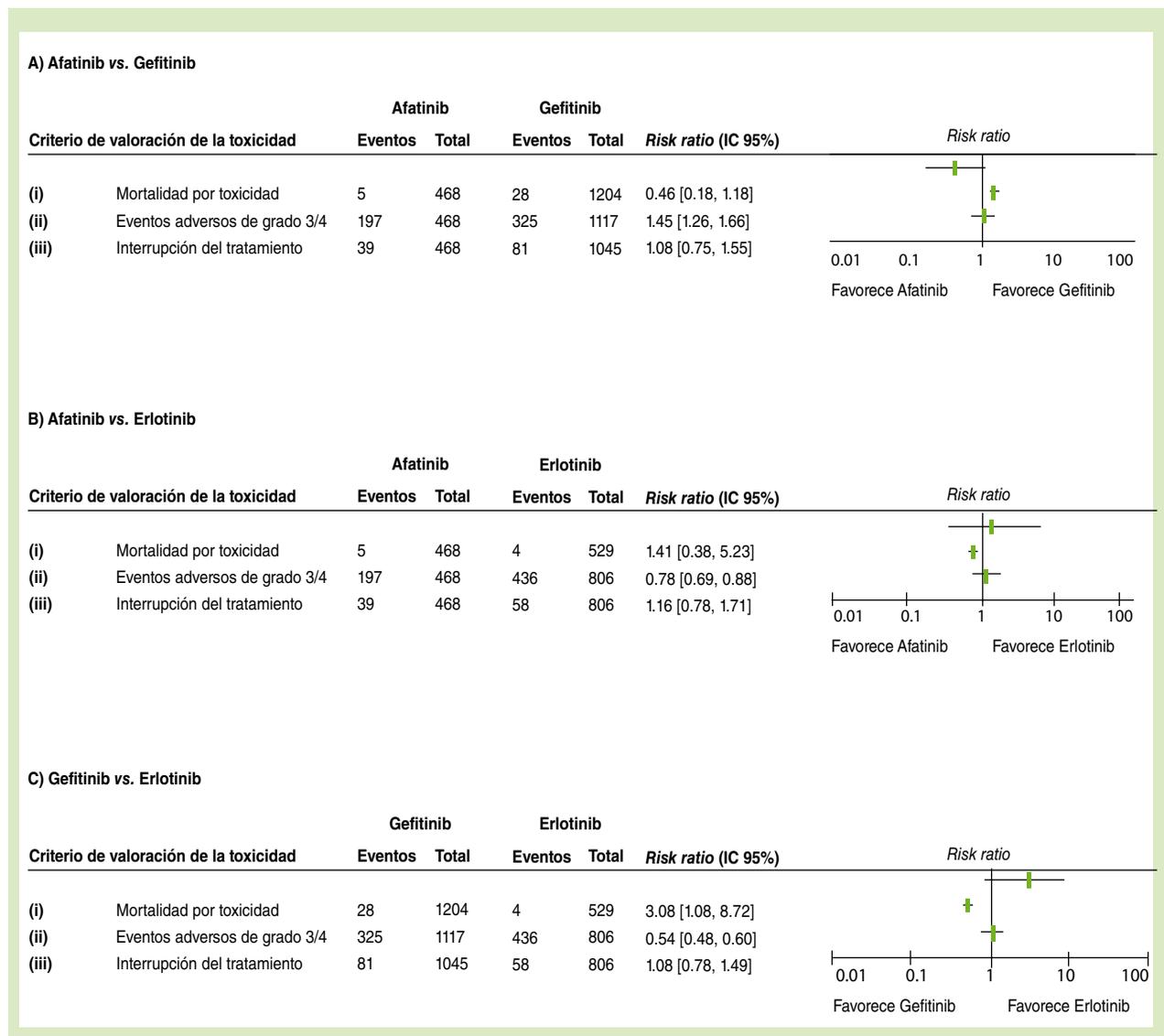


Figura 1. Diagrama de bosque que muestra el *risk ratio* global para la mortalidad por toxicidad (i), los efectos adversos de grado 3 y 4 (ii), y la interrupción del tratamiento por efectos adversos (iii) para el (A) afatinib respecto del gefitinib, el (B) afatinib respecto del erlotinib, y (C) el gefitinib respecto del erlotinib. El *risk ratio* para cada efecto adverso se representa con cuadros; las líneas horizontales que los atraviesan representan los intervalos de confianza (IC) del 95%.

El riesgo de EA G3/4 fue de 29.1% para el gefitinib (IC 95%: 26% a 32.4%), 54.1% (IC 95%: 49.1% a 59.4%) para el erlotinib y 42.1% (IC 95%: 36.4% a 48.4%) para el afatinib. El riesgo de efectos adversos fue más bajo en los enfermos tratados con gefitinib, respecto de los pacientes que recibieron erlotinib (RR = 0.54; IC 95%: 0.48 a 0.6; p < 0.01) y con afatinib, respecto de erlotinib (RR = 0.78; IC 95%: 0.69 a 0.88; p < 0.01). La frecuencia de EA G3/4 fue más alta con el afatinib, respecto del gefitinib (RR = 1.45; IC 95%: 1.26 a 1.66; p < 0.01).

El riesgo de interrupción del tratamiento por efectos adversos fue del 7.8% (IC 95%: 6.2% a 9.6%) con el gefitinib, del

7.2% (IC 95%: 5.5% a 9.3%) con el erlotinib, y del 8.3% (IC 95%: 5.9% a 11.4%) con el afatinib. No se observaron diferencias significativas entre los 3 TKI/EGFR.

Las TET más frecuentes fueron la diarrea (53.3%) y los exantemas (66.5%); respecto del tratamiento con gefitinib, el afatinib se asoció con riesgo significativamente más alto de diarrea (91.7%, en comparación con 44.4%; p < 0.001), exantemas (84.8%, respecto de 62%; p < 0.01), estomatitis (61.8%, respecto de 21.8%; p < 0.01) y paroniquia (44.4%, respecto de 15.9%; p < 0.01). En cambio, el gefitinib se asoció con riesgo significativamente más alto de aumento de las transaminasas hepáticas

(61.7%, respecto de 20.1%; $p < 0.01$), náuseas (12.6%, respecto de 18.7%; $p < 0.01$), prurito (14.7%, respecto de 23.8%; $p < 0.01$) y pérdida de apetito (15.2%, respecto de 22.6%; $p < 0.01$), en comparación con el afatinib.

Respecto del erlotinib, el afatinib también se asoció con riesgo significativamente más alto de diarrea (91.7%, respecto de 42.4%; $p < 0.01$), exantemas (84.8%, respecto de 62%; $p < 0.01$), estomatitis (61.8%, respecto de 16.2%; $p < 0.01$) y paroniquia (44.4%, respecto de 10.4%; $p < 0.01$). Por el contrario, el erlotinib se correlacionó con riesgo significativamente más alto de fatiga (36.9%, respecto de 13.7%; $p < 0.01$) y pérdida de apetito (25.2%, respecto de 15.2%; $p < 0.01$), en comparación con el afatinib.

En comparación con el gefitinib, el erlotinib se asoció con riesgo significativamente más alto de fatiga (17.5%, respecto de 43.1%; $p < 0.01$), en tanto que el gefitinib se vinculó con riesgo aumentado de elevación de las enzimas hepáticas (61.7%, respecto de 17.8%; $p < 0.01$), estomatitis (21.8%, respecto de 16.2%; $p = 0.01$), náuseas (18.7%, respecto de 12.6%; $p < 0.01$), piel seca (28.5%, respecto de 9.1%; $p < 0.01$) y prurito (23.8%, respecto de 10%; $p < 0.01$), en comparación con el erlotinib.

Los estudios con pacientes en buen estado general refirieron riesgo más bajo de EA G3/4, en comparación con los estudios en enfermos en mal estado general (34.7%, respecto de 58.8%; $p < 0.01$) y de interrupción del tratamiento por efectos adversos (6.9%, respecto de 10.2%; $p = 0.01$); en cambio, no se observaron diferencias significativas en el riesgo de mortalidad por TET. Los resultados fueron similares cuando solo se analizaron los estudios en enfermos con confirmación genética de mutaciones del EGFR ($n = 1666$). Sin embargo, en este subgrupo de trabajos se registró un índice más alto de interrupción del tratamiento por efectos adversos con el afatinib, respecto del erlotinib (8.3%, respecto de 2.9%; $p < 0.01$), y con el gefitinib, respecto del erlotinib (12.9%, respecto de 2.9%; $p < 0.01$).

Luego de la exclusión del estudio TOPICAL, en el cual se refirió un riesgo considerablemente más alto de efectos adversos G3/4

(75.4%), en comparación con el resto de las investigaciones (con una mediana de riesgo del 35.8%), el riesgo de EA G3/4 fue más alto con el afatinib (42.1%), en comparación con el gefitinib (29.1%; $p < 0.01$), y el riesgo de abandono de la terapia fue más elevado con el afatinib (8.3%), en comparación con el erlotinib (3.8%; $p < 0.01$). El gefitinib se asoció con riesgo más alto de mortalidad por TET (2.3%, respecto de 0.8%; $p = 0.03$) y de interrupción prematura del tratamiento (7.8%, respecto de 3.8%; $p < 0.01$), en comparación con el erlotinib, aunque este último se relacionó con mayor riesgo de EA G3/4 (39%, respecto de 29.1%; $p < 0.01$).

Discusión y conclusión

Los resultados del presente metanálisis indican que los índices de mortalidad por TET asociada con los TKI/ERGF son bajos, del 1.7%.

Los tres fármacos se toleraron bien; los índices de abandono prematuro del tratamiento por efectos adversos estuvieron por debajo del 10%. Sin embargo, el perfil de toxicidad difirió para cada agente de esta clase de drogas, todas ellas utilizadas por períodos prolongados, una situación que debe ser particularmente considerada en términos de la TET. Con la inclusión de más de 2500 enfermos de 16 ensayos, la información proporcionada por el presente metanálisis tiene una precisión imposible de lograr en ninguno de los trabajos individuales. A pesar de las limitaciones inherentes al uso de comparaciones indirectas, los hallazgos confirman, en general, las observaciones que se obtuvieron en los estudios de comparación directa de los distintos TKI/EGFR.

En el metanálisis se aplicó un abordaje innovador para determinar el mejor equilibrio entre eficacia y seguridad, factores que deben ser analizados por el profesional, conjuntamente con los pacientes, en función de sus preferencias, las cuales dependen, en gran medida, del estadio de la enfermedad, la TET y la etnia. En opinión de los autores, las curvas de riesgo y beneficio podrían ser muy útiles en este proceso.

Comentario crítico

Cómo elegir un inhibidor de la tirosina quinasa para mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado

Dr. Claudio Martín

Médico oncólogo

Jefe de Oncología Torácica,

Instituto Alexander Fleming,

Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El cáncer de pulmón es la primera casusa de muerte por cáncer a nivel mundial. La mayor parte de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados, y muchos de los que son tratados en los estadios tempranos presentan recaídas y deben ser tratados luego como con enfermedad avanzada. En la actualidad es imperativo, en pacientes con estadios avanzados de adenocarcinoma y en aquellos fumadores o con histología de células escamosas con tumores poco diferenciados, la búsqueda de mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El EGFR, según nuestra serie para la población Argentina,¹ se encuentra mutado en el 14% de los casos analizados.

En la actualidad contamos con inhibidores de la tirosina quinasa (*tyrosine kinase inhibitor [TKI]*) asociados con el EGFR (TKI/EGFR) de primera línea (gefitinib y erlotinib) y segunda línea (afatinib), para el tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado, con mutaciones de activación del EGFR.

Varios estudios han comparado el tratamiento de primera línea (quimioterapia *versus* gefitinib, erlotinib o afatinib) en pacientes con CPCNP en estadio IV con mutaciones del EGFR. Aunque todos los tratamientos mostraron beneficio significativo en la supervivencia libre de progresión (SLP), no lo hicieron en la supervivencia global (SG). De acuerdo con los resultados del estudio de Yang, esta ausencia de beneficio

es explicable por el alto porcentaje de cruce que hubo en los pacientes que fueron aleatorizados en la rama que recibió quimioterapia y que, luego de la progresión de la enfermedad, recibieron TKI/EGFR.^{2,3}

Por otra parte, las medianas de supervivencia global fueron de entre 19 y 36 meses, según el estudio considerado. Esto fue, y es, un avance notable en cuanto a las herramientas de las que disponemos para el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado, en el que las medianas de supervivencia con quimioterapia en primera línea basada en platino eran mucho menores (inferiores a un año) que con el uso de TKI/EGFR.

En todos los casos, el perfil de seguridad, la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos y los parámetros de calidad de vida favorecen a los TKI/EGFR sobre la quimioterapia y, por lo tanto, el uso de TKI/EGFR es hoy el tratamiento estándar de primera línea en pacientes que presentan mutación.

¿Cómo elegir el inhibidor de EGFR?

No existen estudios aleatorizados de fase III que comparen gefitinib vs. erlotinib vs. afatinib. Solo un estudio aleatorizado en fase II demostró una leve superioridad, en cuanto a eficacia, del afatinib sobre el gefitinib.

Por lo tanto, al ser todos los fármacos equivalentes en términos de eficacia, cobran un papel fundamental los diferentes perfiles de toxicidad. Como muestra el metanálisis de referencia, al igual que como surge de la práctica clínica, el gefitinib se asocia con mayor frecuencia de toxicidad hepática, mientras que el afatinib se relaciona con mayor incidencia de toxicidad cutánea y diarrea. En líneas generales, los TKI/EGFR, erlotinib y gefitinib, son mejor tolerados que el afatinib. Sin embargo, el tratamiento adecuado de los eventos adversos y la reducción de las dosis de afatinib permiten que las tasas de discontinuación tengan una magnitud comparable.

Bibliografía

1. Arrieta O, Cardona A, Martín C, Más-López R, Correles-Rodríguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol* 10(5):838-843, 2015.
2. 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* 361(10):947-957, 2009.
3. Yang CF, Chan DY, Speicher PJ, Harpole DH, et al. Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 1;34(10):1057-64, 2016.