

Guías de tratamiento médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el ISSSTE (tercera y última parte)

Aura A Erazo Valle Solís,¹ Carlos Alberto Hernández Hernández,² Fernando Aldaco Sarvide,³ Edwin Franco González⁴ y el grupo de trabajo en cáncer de pulmón de células no pequeñas del ISSSTE⁵

SEGUNDA LÍNEA/TERAPIA DE TRATAMIENTO

1. De acuerdo con el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), ¿a qué pacientes se les deberá ofrecer otro tratamiento después de la primera línea?

Conforme a la evidencia y las recomendaciones de guías internacionales, en los pacientes con ECOG 0-1 se considera la administración de dobletes basados en

platino, ya que éstos inducen mayor tasa de respuesta e incrementan la supervivencia global; sin embargo, se deben prescribir dobletes sin platino en quienes están contraindicadas las sales platinadas. En los sujetos con ECOG 2, los datos disponibles son insuficientes para hacer una recomendación a favor o en contra de la combinación. La terapia combinada en comparación con la monoterapia incrementa las tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión; si bien su efecto en la supervivencia global es nulo, sí ocasiona mayor toxicidad. Una opción de tratamiento para los pacientes con ECOG 3 es la monoterapia, en tanto que se pueden administrar inhibidores de la tirosina cinasa en los casos de mutación positiva de EGFR.¹

2. En el cáncer pulmonar de células no pequeñas, ¿es válida la conducta de vigilar y esperar?

En los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas *Wild Type* se puede adoptar la conducta de vigilancia expectante después de administrar una primera línea de tratamiento basada en platino, con respuesta parcial o enfermedad estable. Ello implica utilizar múltiples líneas de tratamiento que inician en el contexto de avance de la enfermedad corroborado mediante síntomas o imagen, con intervalos sin tratamiento. Comúnmente, este periodo es de dos a tres meses, pero existe el riesgo de un rápido deterioro clínico que excluye la posibilidad de elegir una segunda línea de tratamiento, con detrimento en la supervivencia libre de progresión. Por tal motivo, este consenso no lo recomienda de manera rutinaria como una opción. Al contrario, se sugiere proseguir el mantenimiento.²

¹ Subdirección de Enseñanza, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

² Hospital Regional Presidente Juárez del ISSSTE, Oaxaca.

³ Servicio de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

⁴ Servicio de Oncología Médica, Hospital Regional, Mérida.
⁵ Héctor Ruiz Calzada, María Isabel Enríquez Aceves, Mónica Edith Serna Camacho, Horacio Astudillo de la Vega, Ma. Teresa Gorraez de la Mora, Leticia Oliveros Herrera, Alicia Acosta Espinoza, Alejandro Juárez Ramiro, Juan Carlos Cruz López, Andrés Mares Contreras, María del Consuelo Díaz Romero, Homero Fuentes de la Peña, Fernando Delgadillo Madruño, Julio César Velasco Rodríguez, Claudia Cano Blanco, José Manuel González Avilés.

Correspondencia: Dra. Aura Erazo Valle-Solís, Subdirectora de Enseñanza, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. San Lorenzo 502, 2º piso, colonia Del Valle, CP 13100, México, DF. Correo electrónico: aerazo@issste.gob.mx

Recibido: junio 2013.

Aceptado: julio 2013.

Este artículo debe citarse como: Erazo-Valle Solís AA, Hernández-Hernández CA, Aldaco-Sarvide F, Franco-González E y col. Guías de tratamiento médico del cáncer de pulmón de células no pequeñas en el ISSSTE (tercera y última parte). Rev Esp Méd Quir 2013;18:328-330.

3. Los factores pronóstico, como la mutación de EGFR, ¿deben influir en la decisión de tratamiento de segunda línea o mantenimiento?

En la decisión del tratamiento de segunda y tercera líneas deben considerarse factores como: histología, edad, estado funcional, comorbilidades, tratamientos previos, características moleculares (como la mutación EGFR), potenciales efectos adversos, principal objetivo del tratamiento y preferencias del paciente. La elección del tratamiento debe hacerse preferentemente en una clínica conjunta o durante una sesión multidisciplinaria. Cualquier paciente cuyo tumor tenga la mutación de EGFR debe recibir un inhibidor de EGFR inhibidor de la tirosina cinasa como terapia de mantenimiento, si no lo recibió en la primera línea.³

4. ¿A qué grupo de pacientes se considera ofrecer tratamiento de mantenimiento?

A quienes, después de un número definido de ciclos de tratamiento, se encuentran estables o experimenten la máxima respuesta tumoral; el tratamiento de mantenimiento debe continuarse hasta que la enfermedad avance o la toxicidad sea inaceptable.⁴

5. Para el tratamiento de mantenimiento en el cáncer de pulmón de células no pequeñas, ¿qué fármacos consideraría estándares?

Por terapia de mantenimiento, se pueden entender dos conceptos:

Continuar el mantenimiento: se refiere a la elección de al menos uno de los agentes dados en la primera línea, después de cuatro a seis ciclos, si no empeora la enfermedad.

Cambiar el mantenimiento: se refiere a prescribir un agente diferente, no incluido como parte del régimen de primera línea, después de cuatro a seis ciclos, si no avanza la enfermedad. Entre las opciones que pueden elegirse están:

- Continuar con bevacizumab tras cuatro a seis ciclos de quimioterapia doble con platino y bevacizumab (categoría 1). Se recomienda a dosis de 15 mg/kg cada tres semanas.
- Continuar con cetuximab después de cuatro a seis ciclos de quimioterapia con cisplatino-vinorelbina-cetuximab (categoría 1), si hay histología escamosa.

Se sugiere una dosis inicial de 400 mg/m², y a partir del día 8 una dosis de 200 mg/m² semanal.

- Continuar con pemetrexed después de cuatro a seis ciclos de quimioterapia con cisplatino-pemetrexed para pacientes con histología diferente a carcinoma de células escamosas. Se recomienda a dosis de 500 mg/m² de solución concentrada cada tres semanas.⁴⁻⁸

Entre las opciones que pueden utilizarse en el grupo en el que va a cambiarse el mantenimiento están:

- Administrar pemetrexed después de cuatro a seis ciclos de quimioterapia doble con platino de primera línea a pacientes con histología diferente a carcinoma de células escamosas. Se recomienda la dosis de 500 mg/m² en solución concentrada cada tres semanas.
- Administrar erlotinib después de cuatro a seis ciclos de quimioterapia doble con platino de primera línea.
- El seguimiento estrecho de los pacientes que no reciben terapia es una alternativa razonable al cambio de mantenimiento.⁴⁻⁸

6. En pacientes que recibieron una primera línea basada en platino y fármaco de tercera generación (gemcitabina/docetaxel/vinorelbina), ¿cuáles serían las opciones de tratamiento que se considerarían?

Los pacientes con enfermedad estable o respuesta parcial son aptos para recibir una terapia de mantenimiento. Los que muestran avance de la enfermedad durante o después de una primera línea de tratamiento y conservan buen estado funcional (ECOG: 0-2) son aptos para una segunda línea. En ésta se indican agentes únicos, más que esquemas dobles o triples. Los agentes únicos aprobados son: docetaxel, pemetrexed o erlotinib, más gefitinib; docetaxel es superior a vinorelbina e ifosfamida.

Se considera que pemetrexed es equivalente a docetaxel y que tiene menos toxicidad en pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células grandes. Gefitinib/erlotinib es superior a los mejores cuidados de soporte.^{4,9-12}

7. En pacientes que recibieron una primera línea basada en platino/pemetrexed, ¿cuáles serían las opciones de tratamiento?

Si tienen enfermedad estable o respuesta parcial, debe considerarse la terapia de mantenimiento con pemetrexed (únicamente en histología no escamosa). Si los pacientes

muestran avance de la enfermedad clínica o radiológica posterior a cuatro a seis ciclos de quimioterapia con cisplatino-pemetrexed, pueden recibir un tratamiento de segunda línea con docetaxel o erlotinib.^{4,9-14}

8. Para los pacientes con mutación de EGFR que recibieron un inhibidor de la tirosina cinasa de primera línea, ¿qué opciones de tratamiento se considerarían?

En los casos de cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas con EGFR mutado y tratamiento de primera línea con inhibidores de la tirosina cinasa, las opciones serían las siguientes:

- Pacientes con enfermedad estable y respuesta parcial o completa: terapia de mantenimiento con erlotinib o gefitinib hasta el avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- En pacientes en los que se observe avance de la enfermedad, si son seleccionados con ECOG de 0-2: tratamiento de segunda línea con docetaxel o pemetrexed (en histología no escamosa). Se desconoce cuál es la mejor conducta terapéutica.¹⁵

9. En la práctica clínica, ¿se considera que los pacientes deben recibir una tercera o cuarta línea?

Erlotinib es el único agente aprobado como tratamiento de tercera línea en pacientes con ECOG 0-3 que no hayan recibido inhibidores de la tirosina cinasa. No se han realizado estudios aleatorizados en los que se evalúe la duración de una tercera línea de tratamiento, pero, en general, se espera que los sujetos estén en condiciones aceptables. Las opciones válidas son el gefitinib o la quimioterapia monofármaco en pacientes seleccionados.⁹⁻¹²

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC

Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>

2. Arrieta O, Campos-Parra AD, Zuloaga Z, Avilés A, et al. Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure. *J Thorac Oncol* 2012;(in press).
3. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;5:323-329.
4. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, 2009. Disponible en: www.inegi.org.mx
5. IARC-OMS. World Cancer Report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008.
6. Hoffmann D, Djordjevic MV, Hoffmann I. The changing cigarette. *Prev Med* 1997;26:427-434.
7. Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA, Goldbohm RA, et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology* 2008;19:702-710.
8. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, et al. Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:740-801.
9. Peters S, et al. Metastasis non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii 56-64.
10. Gandara DR. Evolving treatment algorithms for advanced non-small-cell lung cancer: 2009 looking toward 2012. *Clin Lung Cancer* 2009;10:392-394.
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3, 2012.
12. Gridellia C, de Marinisb F, et al. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Review of the evidence. *Lung Cancer* 2011;71:249-257.
13. Fukuoka M, Wu Y, et al. Biomarker analyses from a phase III, Randomized, open-label, first-line study of gefitinib vs carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small cell lung cancer in Asia (IPASS) *J Clin Oncol* 2009;27(15s):8006.
14. Maemondo M, Inoue A. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *NEJM* 2010;326:24.
15. Kobayashi S, Titus J. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung Cancer to Gefitinib. *NEJM* 2005;352:24.