

Artículo Destacado



GEFITINIB OR CARBOPLATIN-TAXOL IN PULMONARY ADENOCARCINOMA

Tony S. Mok et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio compara gefitinib con taxol-carboplatino en primera línea, en pacientes con adenocarcinoma de pulmón enfermedad avanzada en una población asiática.

Los inhibidores de tirosinquinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), han mostrado su eficacia en el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas en segunda y tercera línea. Sobre todo son eficaces en mujeres, no fumadoras, con adenocarcinomas y en pacientes de origen asiático. Estas poblaciones tienen una relativa alta incidencia de mutaciones somáticas del EGFR.

Sobre estas bases, este estudio pretende demostrar al menos la no inferioridad de gefitinib frente a taxol-carboplatino en primera línea en una población seleccionada.

Es un estudio fase 3, multicéntrico, randomizado, abierto, que compara gefitinib y taxol-carboplatino en primera línea en paciente asiáticos, con adenocarcinoma de pulmón (incluyendo carcinoma bronquioloalveolar) enfermedad avanzada (estadio IIIB o IV). Los pacientes debían ser no fumadores o poco fumadores (debían haber dejado el hábito tabáquico al menos 15 años antes y ser fumadores de 10 o menos paquetes año).

Los pacientes se randomizaban 1:1 a recibir gefitinib 250 mg/24 horas vo continuo o taxol 200 mg/m² iv seguido de carboplatino AUC 5 ó 6 iv cada 3 semanas por 6 ciclos. A los pacientes que progresaban en el brazo de gefitinib se les permitía recibir quimioterapia u otro tratamiento aprobado y a los que progresaban en el brazo de quimioterapia la segunda línea que estimase el investigador.

El objetivo primario del estudio era la supervivencia libre de progresión (SLP) y los objetivos secundarios la supervivencia global (todavía continua el seguimiento), la tasa de respuesta, la calidad de vida, la reducción de los síntomas, la seguridad y el perfil de toxicidad.

Uno de los objetivos planeados era la evaluación de la eficacia según el estatus del EGFR.

La SLP se evaluó desde el momento de la randomización hasta la progresión, según los criterios RECIST, o hasta la muerte. La supervivencia global desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa. La valoración de la calidad de vida se hizo utilizando cuestionarios FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung) y los efectos secundarios según los NCICTC v3.

El análisis fue por intención de tratar.

RESULTADOS

Desde marzo de 2006 hasta octubre de 2007 se randomizaron 1217 pacientes de 87 centros asiáticos. Los dos grupos estaban bien balanceados. La mediana de duración de tratamiento fue de 6.4 meses para gefitinib y 3.4 meses para taxol-carboplatino.

La mediana de SLP fue de 5.7 meses para el grupo de gefitinib y 5.8 meses para el grupo de taxol-carboplatino en el análisis tras 6 meses de seguimiento. Sin embargo la tasa de SLP a 12 meses fue 24.9% para gefitinib y 6.7% con la quimioterapia. Así, la probabilidad de que un paciente no presentase progresión, era mayor para la rama de quimioterapia durante los 6 primeros meses y para la rama de gefitinib los siguientes 16 meses. Se evaluó la mutación de EGFR en 437 pacientes (35.9%) y de ellos 261 (59.7%) presentaban la mutación. La proporción de mutaciones estaba bien balanceada en ambos grupos.

La SLP fue significativamente mayor entre los pacientes con la mutación presente que recibieron gefitinib frente a los que recibieron quimioterapia (HR para progresión, 0.48; 95% CI, 0.36-0.64; $p < 0.001$) y significativamente más corta para los pacientes con gefitinib frente a quimioterapia en los pacientes que no presentaban la mutación (HR, 2,85; IC 95%, 2.05-3.98; $p < 0.001$).

La tasa de respuesta objetiva fue de 71.2% con gefitinib vs 47.3% con taxol-carboplatino en el grupo con la mutación presente ($p < 0.001$) y 1.1% vs 23.5% respectivamente en pacientes sin la mutación ($p < 0.001$). En la población global, la tasa de respuesta objetiva fue significativamente mejor para gefitinib (43% vs 32.2% $p < 0.001$).

La supervivencia global fue similar aunque los resultados son de un análisis temprano y el seguimiento continúa.

Con respecto a la calidad de vida, más pacientes en el grupo de gefitinib refirieron mejoría y esto fue estadísticamente significativo. La tasa de reducción de síntomas fue similar en ambos grupos.

Con respecto a la toxicidad, gefitinib se asoció con menos efectos adversos grado 3 o grado 4 y precisó menos reducciones de dosis. El número de muertes tóxicas fue del 3.8% en el brazo de gefitinib y 2.7% en el brazo de taxol-carboplatino.

La incidencia de rash o acné, diarrea y elevación de las transaminasas fue mayor en el grupo de gefitinib y la de neurotoxicidad, náuseas y vómitos y toxicidad hematológica fue mayor en el grupo de quimioterapia. La incidencia de enfermedad intersticial pulmonar fue de 2.6% en el brazo de gefitinib y 1.4% en el grupo de taxol-carboplatino.

DISCUSIÓN

La quimioterapia basada en platino es el tratamiento estándar de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas enfermedad avanzada.

Los resultados de este estudio muestran que gefitinib en monoterapia es superior a taxol-carboplatino en una población seleccionada de pacientes asiáticos.

Como tratamiento de primera línea, en pacientes asiáticos, no fu-

madores o escasamente fumadores con adenocarcinoma de pulmón enfermedad avanzada, gefitinib se ha mostrado superior a taxol-carboplatino aumentando la SLP, la tasa de respuesta objetiva y la calidad de vida y reduciendo además la toxicidad. El beneficio fundamental es a base del subgrupo de pacientes con mutación del EGFR.

De hecho, en el subgrupo de pacientes sin mutación del EGFR, la tasa de respuesta de los pacien-

tes en el brazo de gefitinib fue de 1.1% y la SLP fue mejor para el brazo de quimioterapia. Esto puede explicar los datos discordantes sobre la mejor SLP para el brazo de quimioterapia en el análisis a 6 meses (atribuible al beneficio inicial de la quimioterapia en el brazo de pacientes con mutación negativa) mientras que la mejor SLP en los pacientes con gefitinib y portadores de la mutación justifica el cambio en los datos de SLP en el análisis a los 12 meses.