

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina División de Estudios de Postgrado e
Investigación

Instituto Nacional de Cancerología

*Exposición a humo de leña como predictor de respuesta y
supervivencia en pacientes con cáncer de pulmón de células
no pequeñas tratados con erlotinib. Estudio Fase II abierto*

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA PRESENTA

Dra. Jessica Gricelda Reyes Contreras

TUTOR Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez

México DF a 12 de octubre del 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

Una residencia es como un empleo: hay que dedicarse por completo a eso. Yo también tengo esa misma concepción. Que la idea de lo malo o difícil no me distraiga de lo que estoy haciendo, porque lo que va a quedar es lo que uno haga vivo...

Agradezco primeramente a Dios, quien me concede el privilegio de la vida y me ofrece lo necesario para lograr mis metas.

Le dedico esta tesis a mis padres y hermanos (Ama Oshi, Daniel, Luisito y Danielito), porque ellos siempre están aquí; me educan, me aconsejan, me imparten valores para conducirme correctamente y me ofrecen el sabio consejo en el momento oportuno, por permitirme estar aquí, por las pruebas que me hacen crecer como persona y ser humano y me permiten dar lo mejor de mí.

A todos mis médicos adscritos (sin excepción), personas que me apoyan, que siempre están conmigo y me enseñaron tantísimo.

Una mención especial merecen mis compañeros residentes (todos ellos). Especialmente a **Roberto Kuri Exsome y Carlos Alberto Hernández Hernández** (“los chinos”) con los que he compartido múltiples experiencias (bizarras algunas) pero que siempre me apoyaron en todo momento y me hicieron conocer lo que es verdaderamente el compañerismo y la amistad, una de verdad.

Sin olvidar a **Oscar Arrieta Rodríguez**, tutor, amigo, compañero, confidente y un ser excepcional, lleno de energía, disposición y cariño listo para quien lo acepte. Gracias por sus enseñanzas y todo el apoyo para mi brindado.

La residencia en éste Instituto, así como éste trabajo, están hechos con todo mi amor y toda mi dedicación, lo cual produce una gran satisfacción en poder servir a quien así lo requiera.

Jessica Reyes Contreras

ÍNDICE

Resumen	3
Dedicatoria	4
Introducción	5
Pregunta de Investigación	10
Justificación	10
Objetivos	11
Hipótesis	11
Material y Métodos	12
Resultados	14
Discusión y conclusiones	16
Figuras	18
Referencias	21

RESUMEN

Antecedentes: El Erlotinib, un inhibidor de la tirosin cinasa, ha mejorado, la supervivencia y calidad de vida en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) después de la primera o segunda línea de quimioterapia. El origen asiático, histología de adenocarcinoma, género femenino, no fumadoras y la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), son predictores significativos independientes de respuesta a erlotinib. Aunque el uso del tabaco es considerado la causa más importante de CPCNP otros factores de riesgo tales como la exposición a humo de leña han sido asociados. Casi tres billones de personas a nivel mundial emplean los combustibles sólidos como primera fuente de energía domestica para cocinar y calentarse.

Pacientes y métodos: En este estudio 150 pacientes con histología comprobada de CPCNP con progresión después de la primera o segunda línea de Quimioterapia y/o con pobre respuesta fueron tratados con erlotinib 150mg/dia, las características clínicas y patológicas fueron asociados con la respuesta.

Resultados: En total la respuesta al erlotinib fue observada en 51 pacientes (34%); [95% IC, 29.9-37.6]. Un análisis multivariado de las características clínicas asociadas con la respuesta al erlotinib fueron adenocarcinoma (34 vs 16%; $p=0.05$) y la exposición a humo de leña (83 vs 12%; $p < 0.001$). Factores asociados con SVLP mayor en el análisis de Cox incluyó adenocarcinoma (7.9 vs 2.3 meses; $p=0.009$), del género femenino (8.4 vs 5.3 meses; $p=0.04$) y la exposición a humo de leña (17.6 vs 5.3 meses; $p=0.006$)

Conclusiones: La exposición a humo de leña se asocia con mejor respuesta a erlotinib al mejorar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Son necesarios estudios adicionales respecto a la asociación de exposición a humo de leña, EGFR y CPCNP.

INTRODUCCION:

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), es una de las neoplasias malignas con mayor incidencia, representando un problema importante de salud pública, al causar más muertes si se considera el número de casos, que los siguientes tres tipos más comunes de cáncer (mama, colon y recto y cervicouterino)¹. En el 2007 la incidencia estimada en los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) fué de 213,380 con 160,390 muertes¹; en el 2002 se reportaron en México 8,044 nuevos casos y 8,255 muertes ².

Agente	Riesgo Relativo
Tabaquismo	30 en fumadores
Exposición laboral - asbesto- (radón, gas radioactivo)	50 Asbesto se sinergiza en fumadores
Antecedente familiar directo	2.4
Deficiencias Vit A, C, E, selenio	Vinculado por inactivación Radicales libres de oxígeno

Aunque el uso del tabaco es considerada la principal causa de CPCNP (Tabla 1), décadas después de campañas anti-tabaco, el constante crecimiento del cáncer de pulmón alrededor del mundo indica que podrían existir otros factores distintos al tabaquismo que están involucrados es ésta enfermedad. Algunos factores etiológicos han sido propuestos para el desarrollo de cáncer pulmonar, incluyendo la exposición a radón, humos de cocinas, asbestos, metales pesados, infecciones por virus de papiloma humano y susceptibilidad genética.

Las cenizas de madera fueron designadas como carcinógeno humano y un factor de riesgo para los canceres de pulmón ³. La madera es quemada para calentar y cocinar o solo por placer en muchos hogares a nivel mundial. Casi 3 billones de personas emplean combustibles sólidos (carbón) como materia prima de energía doméstica; la mayoría de ellos viven en países en vías de desarrollo pero también hay muchos viviendo en países con clima frío, como en el norte de Europa ⁴. Además los norteamericanos, particularmente en Canadá, noreste y noroeste de EUA han aumentado su consumo de quema de ⁶ madera como un método alternativo para el calentamiento domestico por el aumento en los costos energéticos ^{5, 6}. La exposición a humo de leña por más de 50 años se ha asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de pulmón comparado con el de la Tuberculosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y condiciones pulmonares misceláneos (OR 1.9; 95% IC , 1.1-3.5) después del ajuste de la edad, ocupación, estado socioeconómico y la exposición a humo de tabaco ⁷. Los mecanismos fisiopatológicos en la exposición a humo de leña asociado con el CPCNP permanece desconocido hasta el momento. Los productos del tabaco como benzo (a) pyrene (BaP) y N-nitrosamine ⁴⁻

(metilnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butadone (NNK) son carcinógenos conocidos en fumadores, a partir de las cuales se inducen múltiples alteraciones genéticas, incluyendo mutación del p53. El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuentemente observado en no fumadores (al igual que en pacientes con tabaquismo). Respecto a la exposición a humo de leña se sabe que el pequeño tamaño de las partículas y la profundidad de su inhalación causan depósito en los alveolos, que corresponde con el patrón observado en adenocarcinoma 5. La disfunción del macrófago y el incremento de la actividad de matriz de metaloproteinasas, específicamente MMP-2 y -9 han sido reportadas 8, 9. El gen p53 es el gen mutado principalmente encontrado en cánceres humanos 8. La mutación del p53 está presente en aproximadamente 50% de los CPCNP y aproximadamente en 90% de CSCP. El silenciamiento de genes regulados por p53 está involucrados en reparación de DNA, apoptosis, inhibición de angiogénesis, re-entrada al ciclo celular, estrés oxidativo y determina el destino de las células. Recientes estudios han demostrado que el humo de leña contiene BaP y NNK ambos producen mutación del gen p53 caracterizado por transversión de G a T y han demostrado un incremento en mutaciones del p53 en muestras sanguíneas de pacientes con CPCNP expuestos a humos de leña, similares a lo observado en fumadores. Por lo que se deduce que la exposición a humos de leña causa cambios que debe ser considerada como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón en sujetos no fumadores. El adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas son los tipos histológicos más frecuentes (cuadro 1) El cáncer de pulmón de células no pequeñas, sigue teniendo por lo general un desenlace fatal, y el impacto positivo de la quimioterapia se ve limitado por el desarrollo de resistencia intrínseca y adquirida, que se manifiesta clínicamente por progresión temprana y respuestas transitorias

Cáncer de pulmón de células no pequeñas:**1.- Carcinoma de células escamosas**

- Variedad de células fusiformes

2.- Adenocarcinoma

- Acinar

- Papilar

- Bronquioloalveolar

- Sólido secretor de mucina

3.- Carcinoma de células grandes (indiferenciado)

- Variedad de células gigantes

- Variedad de células claras

4.- Carcinoma adenoescamoso**Cáncer de pulmón de células pequeñas**

- Variedad de células en avena

- Variedad de células intermedias

- Variedad de células combinadas

Cuadro 1.- Clasificación de las neoplasias pulmonares epiteliales malignas

Los regímenes actuales de quimioterapia tienen una eficacia limitada; con un modesto beneficio en términos de supervivencia y conllevan una toxicidad significativa que da lugar a que muchos pacientes no puedan recibir este tratamiento, incluso en el marco de terapia de primera línea. Por lo tanto, hay una gran necesidad de proporcionar a los pacientes agentes menos tóxicos, como las novedosas terapias dirigidas, con el potencial de mejorar la eficacia y mantener una buena calidad de vida con una baja toxicidad asociada. Erlotinib, ha mostrado beneficios como agente único en pacientes pre-tratados que han progresado a pesar de la quimioterapia basada en platino, con toxicidad mínima en comparación con la quimioterapia, y actualmente también está siendo evaluado como tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado con promisorios resultados preliminares de eficacia. Se ha demostrado recientemente en un estudio fase III, aleatorizado y controlado con placebo, que la administración de Erlotinib prolonga la supervivencia 10.

La Quimioterapia sola o en combinación con radioterapia es el tratamiento estándar para el CPCNP avanzado, actualmente con quimioterapia 8 de primera línea basada en esquemas de platino, la Supervivencia promedio es de 7 a 10 meses 11, 12. Docetaxel o regímenes basados en Pemetrexed son el estándar actual para la segunda línea de quimioterapia en CPCNP, mostrando un 6-9 % de rango de respuesta (RR) y una supervivencia media de 6-8 meses 13, 15. Sin embargo el tratamiento en la quimioterapia para el CPCNP avanzado ha llegado a su cúspide 15. Los avances en el entendimiento de las bases

moleculares en la biología del cáncer han llevado a descubrir varios blancos moleculares potenciales, tales como es el EGFR, receptor de tirosin cinasa de la familia ErbB que esta comúnmente mutado y/o sobre-expresado en los tumores epiteliales 18, 19. Erlotinib es un inhibidor con dominio tirosin cinasa (TK) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); fue aprobado para el tratamiento del CPCNP después de primera o segunda línea de quimioterapia. La proteína de membrana EGFR consiste de un dominio extracelular amino-terminal y un dominio intracelular carboxilo-terminal que tiene actividad de tirosina cinasa (TK). La unión de ligando al dominio extracelular de EGFR activa su propiedad cinasa, desencadenando cascadas de señalización como la que lleva a la activación de k-ras, que a su vez activa MAP cinasas relacionadas con proliferación, diferenciación, migración y supervivencia, eventos importantes en la oncogénesis. (Fig 1) 20

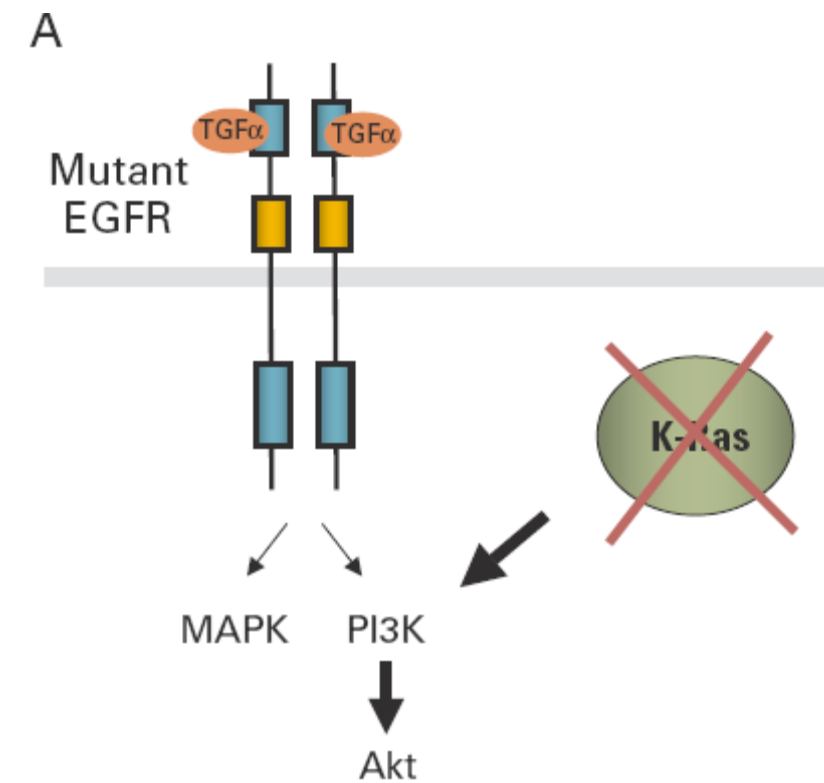


Fig 1.- El EGFR mutado activa potencialmente la vía del fosfatidilinositol-3 fosfato (PI3K). A través de ésta vía se produce la señalización. Por lo tanto en tumores con mutación del EGFR los inhibidores de tirosin cinasa (TKIs) producen apoptosis y regresión del tumor

El EGFR está sobre-expresado en un 40-80% de los CPCNP. Es un inhibidor quinasolínico de tirosin cinasa activado oralmente que tiene como blanco específico el EGFR. En el estudio fase III BR.21 se comparó erlotinib vs 9 placebo en pacientes con estadios IIIB/IV de CPCNP y uno o dos regímenes de quimioterapia previos y produjo la primera evidencia de que los inhibidores de EGFR prolongan la supervivencia en CPCNP refractarios a quimioterapia; pacientes que recibieron erlotinib mostraron una supervivencia significativamente mayor en total (6.7 vs 4.7 meses) y una supervivencia libre de progresión (SVLP) (2.2 vs 1.8 meses) que aquellos que recibieron placebo, con una respuesta total de 8.9%. De manera global un rango de respuesta mayor fue observado entre sub-poblaciones específicas género femenino, raza asiática, ausencia de tabaquismo, pacientes con histología de adenocarcinoma, y la presencia de mutaciones en los exones 18-21²⁰; de hecho, pacientes que no expresan mutaciones tienen una baja probabilidad de responder a inhibidores TK9. El mayor predictor clínico conocido de mutaciones somáticas en EGFR es el no tener historia de tabaquismo, las mutaciones en EGFR son encontradas en el 51% de los no fumadores contra el 10% de los fumadores.^{10, 11}. Por lo que la expresión de EGFR por inmunohistoquímica o FISH es un factor predictor independiente de la respuesta y supervivencia²¹.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la influencia de la exposición a humo de leña como factor predictivo de respuesta en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con erlotinib?

JUSTIFICACION

El origen asiático, histología de adenocarcinoma, género femenino, no fumadoras y la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), son predictores significativos independientes de respuesta a erlotinib. Aunque el uso del tabaco es considerado la causa más importante de CPCNP otros factores de riesgo tales como la exposición a humo de leña han sido asociados. Casi tres billones de personas a nivel mundial emplean los combustibles sólidos como primera fuente de energía doméstica para cocinar y calentarse. Por esto último es necesario conocer otros predictores de respuesta a tratamiento específicamente en nuestra población ya que el tener terapias dirigidas permitirá la selección de pacientes con historia de exposición a humo de leña que se verán beneficiados con el tratamiento a base de inhibidores de tirosin-cinasa, disminuyendo los costos y los efectos adversos relacionados a la quimioterapia, mejorar su calidad de vida, y tiempo libre de progresión, así como mejor respuesta, supervivencia y seguridad 11

OBJETIVOS PRIMARIO

Identificar factores predictivos de respuesta en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con erlotinib.

SECUNDARIOS

1. Determinar la frecuencia de exposición a humo de leña en los pacientes con CPCNP tratados con erlotinib.

2. Determinar los principales factores de riesgo asociados a CPNCP tratados con erlotinib.

HIPOTESIS Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas con antecedente de exposición a humo de leña desarrollan mayor respuesta a tratamiento y tienen mejor supervivencia debido a que ocasiona incremento en la sobreexpresión del EGFR (Her1) comparado con aquellos con historia de tabaquismo. 12

MATERIAL Y MÉTODOS:

SELECCIÓN DE PACIENTES Con la aprobación de la institución y de la secretaria federal de salud (Instituto Nacional de Cancerología y Secretaría de Salud de México respectivamente) se condujo un estudio prospectivo multicentrico entre agosto de 2005 y marzo de 2007. Todos los pacientes dieron consentimiento informado por escrito, una historia medica completa y un examen físico que incluía evaluación de piel, citometría hemática completa con diferencial y recuento plaquetario, perfil bioquímico, uroanálisis, electrocardiograma y tomografía computada de tórax y abdomen. Los detalles de la exposición al humo de leña incluían horas por día y años de exposición. La exposición al humo de leña fue definida como la exposición a humos resultantes de la quema de madera en chimeneas y hornos de madera por más de 5 años 8 por lo menos 4 hrs por día 5. Los pacientes elegibles cumplían los siguientes criterios: Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) etapa clínica IIIB/IV comprobado histológica o citológicamente, Estado general ECOG 0-3; progresión de uno a dos regímenes previos de quimioterapia, edad ≥ 18 años; habilidad para deglutir tabletas; adecuados niveles de constantes de laboratorio (leucocitos $\geq 1500/\text{mm}^3$, Hb $\geq 10.0\text{gr/dl}$, plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$, bilirrubinas totales $\leq 1.5\text{mg/dl}$, AST ≤ 2.0 veces el límite superior normal, creatinina $\leq 1.5\text{mg/dl}$; para mujeres en edad fértil prueba de embarazo negativa 72 hrs previo a la selección; enfermedad medible de acuerdo a los criterios de evaluación de respuesta para tumores sólidos (RECIST), y esperanza de vida mayor de 12 semanas. Pacientes con metástasis a sistema nervioso central conocidas eran elegibles siempre y cuando hubieran recibido tratamiento con radioterapia 2 meses antes. Los pacientes con tratamiento previo con cualquier agente cuyo blanco fuera EGFR, cirugía mayor o radioterapia en los últimos 21 días, y cualquier desorden gastrointestinal activo que alterara la motilidad o absorción y co-morbilidades médicas inestables eran inelegibles.

PLAN DE TRATAMIENTO:

El erlotinib fue administrado 2 días después de la selección de manera abierta a todos los pacientes. Los pacientes tenían que recuperarse de cualquier efecto tóxico de los tratamientos previos y fueron por lo menos 21 días después de cualquier régimen de quimioterapia previo. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 150mg/día. El examen físico y hematológico y las pruebas bioquímicas fueron realizadas cada 4 semanas. La evaluación de la respuesta ¹³ era realizada después de cada dos ciclos de tratamiento de acuerdo con los criterios de RECIST. Para evaluar toxicidad se utilizó los criterios del Instituto Nacional de Cáncer versión 3.0. Las modificaciones de las dosis fueron basadas en toxicidad grado 3, reiniciando a una dosis reducida (100mg/día) si la toxicidad mejoraba a grado ≤ 2 en 14 días. El tratamiento tenía que ser dado por lo menos dos ciclos y continuar hasta la progresión; hubo pacientes con toxicidad severa o intolerancia, o que se retiraron del estudio voluntariamente.

Análisis estadístico: Los objetivos principales fueron sobrevida global (SG) y sobrevida libre de progresión (SVLP). Para propósitos descriptivos se utilizaron variables continuas como medias aritméticas, medianas, y desviaciones estándar y variables categóricas que comprometieron proporciones (con 95% IC). Las comparaciones inferenciales fueron llevadas a cabo por la prueba T-student y U de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de los datos (normal y no normal) determinados por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher fueron utilizadas para obtener el significado entre las diferentes categorías de variables, la significancia estadística fue determinada como $p < 0.05$ con una prueba de doble cola. Las variables estadísticamente significativas y limitrofes ($p < 0.1$) fueron incluidas en un análisis de regresión logística multivariado. La SVLP fue medida a partir del día de selección hasta la última visita y analizada con la técnica Kaplan Meier, mientras la comparación entre subgrupos fueron llevados a cabo con una prueba de log-rank. Para análisis de curvas de supervivencia, todas las variables fueron dicotomizadas. El ajuste para confundidas potenciales fue efectuado por un análisis multivariado de regresión. El paquete SPSS software versión 15 (SPSS, INC., Chicago, IL, USA) fue empleado para el análisis de datos.

RESULTADOS:

Pacientes Un total de 150 pacientes fueron incluidos en el estudio. Las características clínicas son resumidas en la tabla 2. Edad promedio fue de 64 ± 12 años. El adenocarcinoma fue observado en 71%. El uso de tabaco fue reportado en 52.3% de los pacientes y 28.2% tenían exposición a humo de leña con una exposición promedio de 40 ± 22 años (4hr/día)

Factor	No. de respuestas (Completa y parcial)	Tasa de Respuesta global (%)	Riesgo relativo Análisis Univariado (95% CI)	Valor P	Riesgo relativo Análisis Multivariado (95% CI)	Valor P
Género						
Hombre	14	20.0	3.2 (1.5–6.9)	0.002	3.6 (0.7–18)	0.12
Mujer	36	45.3				
Edad						
< 65 años	27	31.3	1.3 (0.65–2.7)	0.45		
≥ 65 años	24	37.5				
ECOG						
0-1	17	28.0	1.5 (0.7–3.1)	0.32		
2-3	33	36.4				
Estadio						
IIIB	7	25.0	1.6 (0.56–4.8)	0.36		
IV	43	35.2				
Histología						
Adenocarcinoma	37	34.2	2.7 (0.84–8.9)	0.085	4.8 (1–26)	0.05
Otro CPCNP	7	16.0				
Tabaquismo						
No-fumadores	35	49.2	4.02 (1.9–8.6)	< 0.001	1.2 (0.3–5.1)	0.8
Fumadores	15	19.4				
Metástasis a SNC						
Presente	10	32.0	0.9 (0.38–2.2)	0.83		
Absente	41	34.2				
Exposición Humo leña						
Presente	35	83.3	35.4 (12.87–97.4)	< 0.001	38.1 (9.7–149.7)	< 0.001
Absente	13	12.3				
Lineas tratamiento						
Primera	16	31.7	1.1 (0.5–2.5)	0.75		
Segunda-Tercera	34	34.4				

Tabla 2. Características basales de los pacientes

Respuestas:

La respuesta fue observada en 51 pacientes (33.8%; 95% IC 29.9-37.6) de acuerdo con los criterios de RECIST (4.3% respuestas completas y 29.5% respuesta parciales). La enfermedad estable fue obtenida en 50 pacientes (33.3) y 49 pacientes (32.6%) mostraron progresión de la enfermedad como respuesta. La respuesta global y enfermedad estable fue 67.1%. La mejoría clínica subjetiva y cambios favorables en estado general (ECOG) fueron observados en 56 y 34% de los pacientes, respectivamente. Pacientes que mostraron respuesta tenían alivio sintomático mayor (95.6 vs 35.9%). La tabla 3 resume el análisis de respuesta de acuerdo a las características clínicas y patológicas. Factores asociados con respuesta a erlotinib en el análisis univariado incluyen género femenino (45 vs 20% $p=0.002$), ausencia de tabaquismo (50 vs 19%; $p<0.001$), adenocarcinoma (36 vs 16%; $p=0.085$) y exposición a humo de leña (83 vs 13% ($p<0.001$)). Solo el tipo histológico ($p=0.05$) y exposición a humo de leña ($p<0.001$) fueron de significado estadístico en el análisis de regresión logística.

Factor	Media ± SE	Valor P análisis Univariado	Análisis Multivariado		
			Riesgo relativo	IC - 95%	Valor P
Género					
Hombre	5.3 ± 0.96	0.025	0.54	0.3–0.97	0.04
Mujer	8.4 ± 0.73				
Edad					
< 65 años	7.6 ± 1.6	0.62			
≥ 65 años	7.4 ± 1.4				
ECOG					
0-1	8.9 ± 2.9	0.058	1.6	0.9–2.9	0.106
2-3	6.5 ± 1.4				
Estadio					
IIIB	8.4 ± 2.7	0.77			
IV	7.0 ± 1.2				
Histología					
Adenocarcinoma	7.9 ± 0.8	0.001	0.45	0.25–0.81	0.009
Otro CPCNP	2.3 ± 0.4				
Tabaquismo					
No- fumadores	12.7 ± 2.9	0.002	1.05	0.5–2.02	0.871
Fumadores	4.9 ± 0.77				
Metástasis a SNC					
Presente	7.3 ± 1.6	0.58			
Ausente	6.6 ± 1.2				
Exp humo leña					
Presente	17.6 ± 1.11	0.001	0.36	0.18–0.75	0.006
Ausente	5.3 ± 0.9				
Línea tratamiento					
Primera	5.3 ± 1.7	0.63			
Segunda-Tercera	7.6 ± 0.9				

Tabla 3. Relación entre variables clínicas y respuesta antitumor en pacientes tratados con erlotinib

Supervivencia libre de progresión

Todos los pacientes fueron incluidos en el análisis de SVLP. El seguimiento promedio fue de 4.5 meses y la SVLP media fue de 7.6 meses (95% IC 5.3-9.7). Las características clínicas y patológicas asociadas a SVLP se resumen en la tabla 3. Factores asociados con mayor SVLP en el análisis univariado incluye el adenocarcinoma (7.9 ± 0.8 vs 2.3 ± 0.4 meses; p= 0.001), género femenino (8.4 ± 0.73 vs 5.3 ± 0.96 meses; p= 0.025), tabaquismo (12.7 ± 2.9 vs 4.9 ± 0.77 meses; p= 0.002), ECOG (8.9 ± 2.9 vs 6.5 ± 1.8 meses; p= 0.058), Y exposición a humo de leña (17.6 ± 1.1 vs 5.3 ± 0.9 meses; p= 0.001) sin embargo en el análisis multivariado solo mostró significado estadísticamente significativo en adenocarcinoma (p= 0.009) (figura 3A), género femenino (p=0.04) (figura 3B), y exposición a humo de leña (p=0.006) (figura 3C).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se encontró una respuesta global en 33.8% de los pacientes con CPCNP tratado con erlotinib. Este rango es mayor que el documentado por otros grupos que trataron pacientes no seleccionados con CPCNP avanzado con erlotinib 20, 22. En un análisis interino de uso compasivo de erlotinib que incluyeron un total de 5908 pacientes la respuesta global fue reportada en 10% de los pacientes con una SVLP media de 15.1 semanas, con 12.4 semanas después de la primera línea y 12.7 semanas después de la segunda línea de quimioterapia 23. Estos hallazgos sugieren que las características clínicas de nuestra corte son diferentes cuando se comparan con aquellos de estudios previos. Estas diferencias pueden ser asociadas con una respuesta global mayor. En el análisis univariado, nosotros encontramos factores predictivos de respuesta similar a aquellos previamente reportados, tales como ser género femenino, adenocarcinoma, y ausencia de tabaquismo 24-30. Sin embargo después de ajustar para género, ECOG y tipo histológico nosotros encontramos que el factor independiente más importante asociado a una supervivencia mayor y a una mejor respuesta fue la exposición a humo de leña, con respuesta global de 83.3% y SVLP de 17.6 meses. En resumen, en ausencia de exposición a humo de leña nosotros encontramos tasas de respuesta y SVLP (12.3% y 5.3 meses respectivamente) similar a reportes previos 20, 22. Se sabe que la exposición a humo de leña es un factor de riesgo para el cáncer de pulmón 31. Sin embargo pocos estudios consideran estos factores en un análisis de subgrupo, debido al hecho de que casi todos son realizados en países desarrollados, en los cuales la exposición a humos de leña es rara. Sin embargo en nuestra corte que incluye un alto porcentaje de personas viviendo en áreas rurales nosotros encontramos que 28% de los pacientes tenían CPCNP relacionado a la exposición de humo de leña. Encontramos que la exposición al humo de leña es el factor predictivo independiente más importante para la respuesta y SVLP al tratamiento con erlotinib, no ha sido previamente reportada.

El predictor más importante de mutaciones somáticas en el EGFR es la ausencia de tabaquismo. Varios reportes muestran una correlación inversa entre la exposición al humo de cigarrillo y la tasa de mutación del EGFR 32, 33. Los no fumadores son 5.6 veces más susceptibles a padecer de una mutación del EGFR que los fumadores habituales 28. Cuando se consideran todos los grupos étnicos y localizaciones geográficas, las mutaciones del EGFR son identificadas en 51% de no fumadores vs 10% de fumadores habituales 34, 35. Los patrones de mutación descritos en el gen del EGFR y sus asociaciones con 17

las características patológicas y clínicas del cáncer pulmonar es esencial porque datos preliminares han sugerido que los pacientes con cáncer de pulmón con tumores que muestran mutaciones en el dominio tirosin cinasa del EGFR responden mejor que aquellos sin tal mutación 34. Adicionalmente, mutaciones de k-ras son reportadas en 30-50% de los pacientes con carcinoma de pulmonar asociado a tabaco 31, y mutaciones de k-ras asociadas a falta de respuesta al erlotinib 21. Estos datos sustentan fuertemente la premisa de que la tumorigénesis pulmonar proviene de diferentes mecanismos moleculares según el

estado de fumador o no fumador 36. La evidencia actual indica que el cáncer de pulmón en no fumadores o cáncer de pulmón asociado con otros factores de riesgo tales como la exposición a humo de leña constituye una enfermedad distinta con una entidad molecular y características biológicas únicas. Existen datos limitados en la etiopatogenia, anormalidades moleculares y pronóstico de exposición a humo de leña relacionado con el CPCNP, sin embargo la asociación entre la exposición del humo de leña, mejores respuestas y SVLP sugieren que los mecanismos carcinogénicos en el CPCNP incluye mutaciones de EGFR y/o ausencia de mutaciones en k-ras. Son necesario estudios moleculares de vías de señalización relacionadas con el EGFR y k-ras en pacientes con exposición a humo de leña asociado a CPCNP. En conclusión, pacientes con exposición a humo de leña relacionado al CPCNP tienen una alta respuesta a erlotinib con una mayor supervivencia libre de progression

Tabla 3. Análisis de sobrevida Análisis multivariado. Estadísticamente significativo en adenocarcinoma ($p= 0.009$) (figura 3A), género femenino ($p=0.04$) (figura 3B), y exposición a humo de leña ($p=0.006$) (figura 3C).

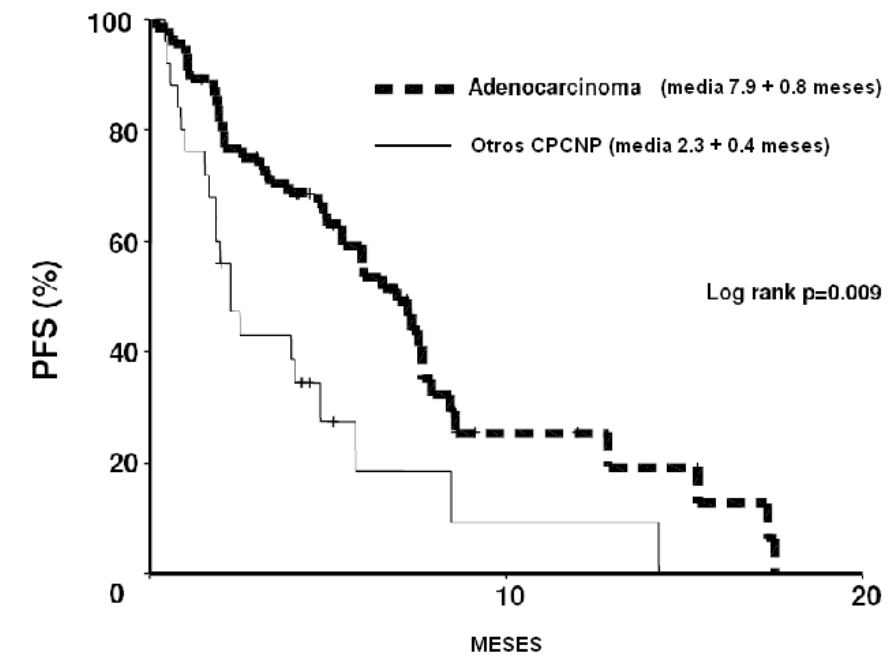


Figura 3A

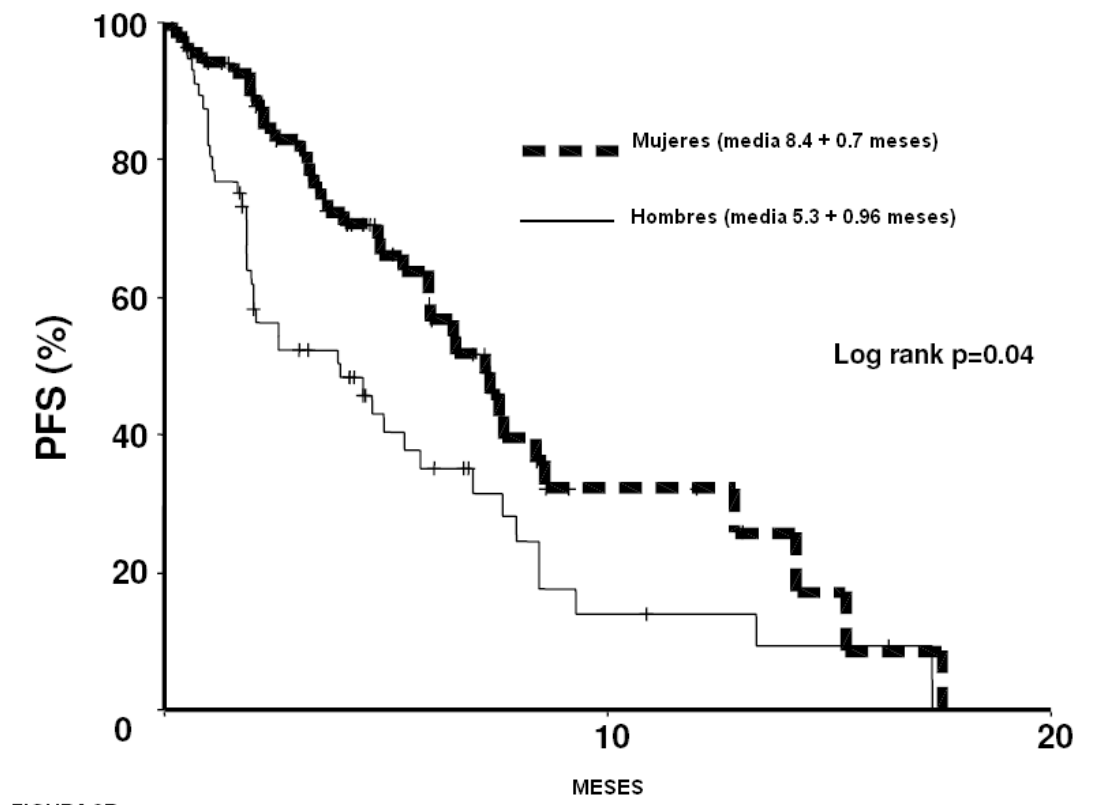


FIGURA 3B

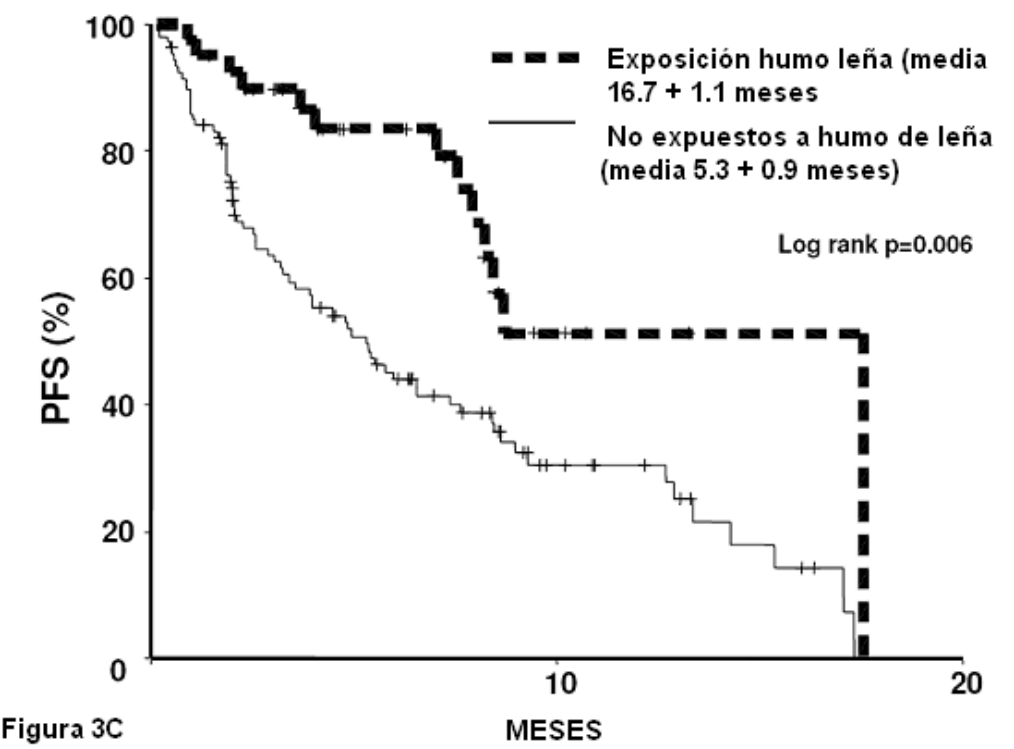


Figura 3C

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1):43-66. Available from <http://caonline.amcancersoc.org/cgi/content/abstract/57/1/43>
2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase no. 5, version 2.0 Lyon, France, 2004:<http://www-dep.iarc.fr/globocan/methods.htm>
3. Barcenas CH, Delclos GL, El-Zein R, Tortolero-Luna G, Whitehead LW, Spitz MR. Wood dust exposure and the association with lung cancer risk. *Am J Ind Med* 2005;47(4):349-57. Available from <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.20137>
4. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ* 2000;78:1078-92.
5. Zelikoff JT, Chen LC, Cohen MD, Schlesinger RB. The toxicology of inhaled woodsmoke. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2002;5(3):269-82.
6. Naeher L, Brauer M, Lipsett M, Zelikoff J, Simpson C, Koenig J, et al. Woodsmoke Health Effects: A Review. *Inhal Toxicol* 2007;19(1):67-106. Available from <http://dx.doi.org/10.1080/08958370600985875>
7. Hernandez-Garduno E, Brauer M, Perez-Neria J, Vedal S. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:377-83.
8. Delgado J, Martinez LM, Sanchez TT, Ramirez A, Iturria C, Gonzalez-Avila G. Lung Cancer Pathogenesis Associated With Wood Smoke Exposure. *Chest* 2005;128(1):124-31. Available from <http://www.chestjournal.org/cgi/content/abstract/128/1/124>
9. Montano M, Beccerril C, Ruiz V, Ramos C, Sansores RH, Gonzalez- Avila G. Matrix Metalloproteinases Activity in COPD Associated With Wood Smoke. *Chest* 2004;125(2):466-72. Available from <http://www.chestjournal.org/cgi/content/abstract/125/2/466>
10. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, Jr., Presant CA, Grevstad PK, Moinpour CM, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Vinorelbine Plus Cisplatin in the Treatment of Patients With Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2001;19(13):3210-18. Available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/19/13/3210>

11. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, Crino L, Gridelli C, Ricci S, et al. Phase III Randomized Trial Comparing Three Platinum-Based Doublets in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4285-91. Available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/20/21/4285> 22
12. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2002;346(2):92-98. Available from <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/346/2/92>
13. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1589-97. Available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/22/9/1589>
14. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Best Supportive Care in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum- Based Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000;18(10):2095-103. Available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/18/10/2095>
15. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized Phase III Trial of Docetaxel Versus Vinorelbine or Ifosfamide in Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Platinum-Containing Chemotherapy Regimens. *J Clin Oncol* 2000;18(12):2354-62. Available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/18/12/2354>
16. Mendelsohn J, Baselga J. Status of Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in the Biology and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2787-99. Available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/21/14/2787>
17. Janmaat ML, Giaccone G. The epidermal growth factor receptor pathway and its inhibition as anticancer therapy. *Drugs Today* 2003;39:C:61-80.
28. Sequist LV, Joshi VA, Janne PA, Muzikansky A, Fidias P, Meyerson M, et al. Response to Treatment and Survival of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Undergoing Somatic EGFR Mutation Testing. *Oncologist* 2007;12(1):90-98. Available from <http://theoncologist.alphamedpress.org/cgi/content/abstract/12/1/90>
29. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, et al. Mutations of the Epidermal Growth Factor Receptor Gene Predict Prolonged Survival After Gefitinib Treatment in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer With Postoperative Recurrence. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2513-20. Available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/11/2513>
30. Pao W, Miller VA. Epidermal Growth Factor Receptor Mutations, Small-Molecule Kinase Inhibitors, and Non-Small-Cell Lung Cancer: Current Knowledge and Future Directions. *J Clin Oncol* 2005;23(11):2556-68. Available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/23/11/2556>

33. Pham D, Kris MG, Riely GJ, Sarkaria IS, McDonough T, Chuai S, et al. Use of Cigarette-Smoking History to Estimate the Likelihood of Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor Gene Exons 19 and 21 in Lung Adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24(11):1700-04. Available from <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/24/11/1700>
34. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(5):339- 46. Available from <http://jnci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/jnci;97/5/339>
35. Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: Analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* 2005;23:857-65.
36. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, Kelm O, Hung RJ, Taniere P, et al. TP53 and KRAS Mutation Load and Types in Lung Cancers in Relation to Tobacco Smoke: Distinct Patterns in Never, Former, and Current Smokers. *Cancer Res* 2005;65(12):5076-83. Available from <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/abstract/65/12/5076>