

> ORIGINAL

Tratamiento con inhibidores tirosina-quinasa: Correlación entre los valores de CEA y respuesta

Fernández Calvo O¹, Montero Martínez C², Fírvida Pérez J. L¹, Pérez Lopez M.E¹, García Gómez J¹, Salgado Fernández M¹.

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Santa María Nai. Complejo Hospitalario Ourense.

²Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.

RESUMEN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. El tratamiento de elección en estadio IV es la quimioterapia con esquemas basados en platino. La familia de genes del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) codifica proteínas transmembrana que están implicadas en el desarrollo y progresión del cáncer de pulmón. Se han desarrollado fármacos con actividad tirosina-quinasa (gefitinib y erlotinib) que han demostrado gran eficacia. Diversos estudios han evaluado la correlación existente entre el CEA y la respuesta a estos fármacos o como un factor pronóstico de supervivencia.

Analizamos un total de 13 pacientes en el análisis de variables, y en 12 la correlación entre los niveles del marcador CEA (Diferencia entre el CEA basal y CEA control a los 3 meses) y la respuesta radiológica según los criterios RECIST, tras el inicio del tratamiento. Se estratificaron según la respuesta que presentaron al tratamiento (Completa, Parcial, Estabilidad, Progresión). Se observó una reducción del valor del CEA en todos los grupos definidos, siendo esta más importante cuanto mayor es la respuesta al tratamiento y menor en los pacientes que experimentaron progresión de su enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer pulmón, CEA, inhibidores tirosina quinasa, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El 50 % de los pacientes con cáncer de pulmón presentan estadio IV al diagnóstico, con una mediana de supervivencia sin tratamiento de cuatro meses. La quimioterapia es el tratamiento de elección, ya que mejora la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. El cisplatino se considera el fármaco más activo, con mejor tolerancia y calidad de vida que los regímenes antiguos. En la actualidad la combinación de cisplatino con los fármacos de tercera generación (taxanos, gemcitabina, vinorelbina e irinotecán), constituye el tratamiento de

elección en el tratamiento del cáncer de pulmón. La familia de genes del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) codifica proteínas transmembrana que están implicadas en el desarrollo y progresión de los tumores. Tras la unión del ligando al receptor se forman homodímeros y heterodímeros, produciéndose la internalización de señales intracitoplasmáticas que favorecen la proliferación celular, angiogénesis, metástasis e inhibición de la apoptosis^{3,4}.

Correspondencia: Ovidio Fernández Calvo. Servicio de Oncología Médica. Hospital Santa María Nai. Complejo Hospitalario Ourense.
C/ Ramón Puga Nº 54. 32005. Ourense.

Correo electrónico: ovidiofernandezcalvo@yahoo.es

El gen del EGFR está frecuentemente expresado en tumores sólidos y en algunos tumores su expresión se correlaciona con un pronóstico pobre⁵. En los últimos años se han desarrollado nuevas dianas terapéuticas, que actúan inhibiendo el dominio tirosina-quinasa del receptor del EGFR. De entre ellos destacan dos, gefitinib y erlotinib.

Los estudios demuestran que la supervivencia es mayor en los pacientes con adenocarcinoma, que nunca han fumado y con sexo femenino⁶.

El marcador tumoral CEA ha sido estudiado en pacientes en tratamiento con inhibidores de la tirosina-quinasa, como marcador de respuesta a estos fármacos o como un factor pronóstico de supervivencia.

El objetivo de este estudio es evaluar la posible correlación entre los niveles del marcador CEA (Diferencia entre el CEA basal y CEA control a los 3 meses) y la respuesta radiológica según los criterios RECIST en pacientes con diagnóstico anatómo-patológico de cáncer de pulmón.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un TAC Torax-Abdomen-Pelvis y un estudio retrospectivo longitudinal mediante la revisión de historias clínicas, de pacientes tratados de cáncer de pulmón en el Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario de Ourense, durante el periodo comprendido entre Septiembre de 2005 y Junio de 2009. Los datos fueron inicialmente recogidos en una base de datos en Excel y el análisis de los mismos se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0. Las variables cuantitativas se describen como media y desviación estándar o como mediana y rango.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico anatómo-patológico de cáncer de pulmón (variantes histológicas: adenocarcinoma, epidermoide, células grandes), con enfermedad metastásica al inicio de tratamiento (estadio IV) que recibieron tratamiento con erlotinib en primera línea, o tras fracaso a otras líneas.

Se estratificaron los pacientes en cuatro grupos según la respuesta al tratamiento y se registraron los valores de CEA basales (al inicio del tratamiento) y a los 3 meses. Se realizó Tac de evaluación de

respuesta al tercer mes de inicio de tratamiento.

Se analizaron las siguientes variables: Edad, sexo, escala de estado general (ECOG), fecha de diagnóstico del tumor, tipo histológico del tumor, historia de tabaquismo, líneas de quimioterapia previas, fecha de inicio de tratamiento con inhibidores tirosina-quinasa, CEA al inicio del tratamiento, CEA al tercer mes de tratamiento, respuesta radiológica (Medida por criterios RECIST) y fecha de progresión.

RESULTADOS

En el análisis epidemiológico, los resultados fueron los siguientes: Se analizaron 13 pacientes de los que 8 (61,5%) eran varones y cinco (38,5%) eran mujeres. La media de edad es de 64,70 con los valores máximo y mínimo de 43 y 81 años. En cuanto al estado general lo definimos usando la escala ECOG. Un total de 2 pacientes presentaban ECOG 0 (15,4%), 7 pacientes ECOG 1 (53,8 %) y 4 pacientes (30,8%) ECOG 2.

El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma de pulmón, con 10 pacientes (76,9 %), seguido del escamoso 2 pacientes (15,4%), y del tumor de célula grande con 1 paciente (7,7%). Analizamos el número de pacientes fumadores, siendo éste de 8 (61,5%).

Como comentamos anteriormente se realizó una división de los pacientes en base al tipo de respuesta según los criterios RECIST (Respuesta parcial, respuesta completa, enfermedad estable, progresión de la enfermedad) al tercer mes mediante un estudio de extensión radiológico (TAC Tórax - Abdomen - Pelvis). Además se evaluaron los valores de CEA previo al inicio del tratamiento (Valor basal del CEA) y a los tres meses.

RESULTADOS

Se analizó la respuesta en doce de los trece pacientes, al haber iniciado un paciente el tratamiento recientemente y no disponer de un Tac que evaluase la respuesta. Un total de tres pacientes (23,1%) presentaron respuesta parcial, cinco enfermedad estable (38,5%), dos respuesta completa (15,4%) y dos progresiones de la enfermedad (15,4%).

En todos los grupos de pacientes los valores de

CEA disminuyeron con el tratamiento, como se puede ver en la tabla adjunta. (TABLA 1).

En los pacientes que presentaron respuesta parcial la media del valor del CEA basal es de 155,50, con una mediana de 48,160 siendo las medias y medianas a los 3 meses de 49 y 26.

Los que presentaron respuesta completa la media y mediana del CEA basal fueron de 79,83 y 79,83 con los valores a tres meses de 5,965 y 5,956 respectivamente y en los que presentaron enfermedad estable los valores de CEA (media y mediana) fueron de 131,24 y 17,11 (valores basales); 38,07 y 26,75 en el CEA al tercer mes .

Finalmente los que presentaron progresión de la enfermedad la mediana y media de los valores basales fueron 33,84 y 33,84; y a los tres meses de 25,99 y 25,99.

Tabla 1

| RESPUESTA | VALOR CEA (Media) | |
|-----------------|----------------------|--------------------|
| | Basal | CEA 3MESES |
| COMPLETA (n=2) | 79,83 (148,02-11,64) | 5,96(6,55-5,38) |
| PARCIAL (n=3) | 155,50(413,66-4,69) | 49(26,06-2,05) |
| ESTABLE (n=5) | 131,24(0,74-597,52) | 38,07(97,35-1,43) |
| PROGRESIÓN(n=2) | 33,84(39,48-28,21) | 25,99(31,80-20,18) |

DISCUSIÓN

Objetivamos una disminución de los valores del marcador tumoral CEA en todos los grupos que hemos analizado (Respuesta parcial, respuesta completa, enfermedad estable y progresión de la enfermedad) por lo que no podemos establecer una relación entre el descenso en los valores del CEA y una respuesta radiológica o una progresión de la enfermedad y un aumento de los mismos, si bien existe un descenso mucho más marcado en los pacientes que presentan respuesta.

Existen evidentes deficiencias metodológicas, sobre todo debido a un número reducido de pacientes. Además en nuestra muestra sólo dos pacientes presentaban progresión de la enfermedad, e incluso en estos pacientes se objetiva un descenso del CEA a diferencia de los estudios previos. Una posible explicación es que nuestra muestra sea

demasiado pequeña y los resultados sean debidos al azar. Por otro lado otro posible sesgo, podría ser que estamos ante una enfermedad en estadio IV y con un pobre pronóstico, pese a los avances recientes, con un tiempo a la progresión del tratamiento muy limitado. Por tanto, una determinación diaria o mensual, como se realiza en algunos estudios, podría ser más fiable. Las mutaciones en los exones 18, 19 y 21 del gen EGFR deberían ser evaluadas ya que existe una directa correlación entre la misma y la tasa de respuesta, siendo muy baja en aquellos pacientes que no la poseen.

En el estudio de Ceballos y col⁸ se definen los valores de respuesta y progresión del CEA como un aumento o reducción en el valor del mismo del 20% respecto al valor basal. Se trata de analizar el valor de CEA como un factor pronóstico de supervivencia en pacientes tratados con erlotinib o gefitinib. El análisis se realizó en 58 pacientes y en el se correlacionó la respuesta a los niveles de CEA (según los criterios definidos previamente) y la supervivencia libre de progresión (38 semanas en los pacientes con respuesta y 13 semanas en los pacientes con estabilización o progresión de la enfermedad).

En el estudio de Hotta y col⁹ se estudia el parámetro definido como "tasa de disminución diaria", y se trata de correlacionar el CEA como factor predictivo de respuesta a fármacos con actividad tirosina-quinasa. Se consigue una estabilización de la enfermedad en un 74,5% y una respuesta en un 28,2%. Este parámetro analizado desde el día de inicio del tratamiento hasta el día en el que se objetiva respuesta varía significativamente en función de los grupos con valores de 0,86 (respuesta parcial/completa), 0,06 (enfermedad estable) y -1,52% (progresión de la enfermedad) respectivamente con $p < 0.0001$, siendo esta asociación más evidente en los pacientes 70 pacientes con valores basales de CEA mayores de 5 ng/ml. Los autores concluyen que el grado de cambio en los valores de CEA se correlaciona con el decrecimiento tumoral y es un marcador útil con una elevada sensibilidad y un elevado valor predictivo positivo, a pesar de su baja especificidad para la detección de pacientes con progresión de la enfermedad, aspecto que en cierta medida refleja también nuestro estudio, a pesar de que nosotros realizamos una evaluación

trimestral de los valores.

Otros dos estudios más analizan el valor del CEA. En el estudio Okamoto¹⁰ se analizaron retrospectivamente 105 pacientes con una supervivencia media de 9,3 meses y una tasa de respuestas del 27,8%. Las características pretratamiento sugieren que los pacientes sin historia de tabaquismo o un nivel elevado de CEA fueron más sensibles al tratamiento con gefitinib ($p=0,009$). El análisis multivariante indicó que un buen estado general ($p<0,0001$) y un nivel elevado de CEA ($p=0,0027$) son factores pronósticos independientes. Los resultados indican que el valor de CEA puede ser un factor predictivo de la eficacia a gefitinib así como un factor pronóstico en los tumores avanzados no escamosos que reciben este tratamiento.

La edad media en estos estudios ronda los 62 años que es similar a la alcanzada en nuestro estudio, con unos porcentajes muy similares en cuanto a la distribución por sexo. Otros datos como el tipo histológico sólo se especifican en el estudio de Okamoto representando el adenocarcinoma el 83,8%, siendo en nuestro estudio del 76,9%, y un estado general evaluado también con la escala ECOG en la que el 29,5% presenta ECOG 0, del 48,6% ECOG 1, 17,1% ECOG 2 y en nuestro trabajo son ECOG 0 15,4%, ECOG 1 53,8% y 30,8% ECOG 2.

En todos los trabajos se analizó el porcentaje de fumadores, siendo en el de Okamoto del 43% y en el de Hotta del 66%. También se analizó en nuestro estudio siendo del 61,5%.

Es de destacar en nuestro estudio el alto valor del beneficio clínico, definido como el total de pacientes que experimentan respuesta (parcial o completa) ó estabilización de la enfermedad que llegó a ser del 76.9%.

Si además tenemos en cuenta que diez de los pacientes habían recibido una línea de quimioterapia previa y tres pacientes dos líneas, se demuestra por tanto la actividad del fármaco como una alternativa eficaz y poco tóxica en segunda línea de tratamiento. En tres pacientes el fármaco ha mantenido su actividad durante más de tres años, resultado de gran relevancia teniendo en cuenta el estadio y pronóstico de la enfermedad. Los tres eran mujeres, no fumadoras, y con histología de adenocarcinoma.

APÉNDICE

| CRITERIOS RECIST LESIONES MEDIBLES | |
|---------------------------------------|---|
| RESPUESTA COMPLETA | Desaparición completa de la enfermedad. |
| RESPUESTA PARCIAL | Disminución de, al menos, el 30% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones blanco, teniendo como referencia el estudio base. |
| ENFERMEDAD ESTABLE | No cumple criterios de respuesta ni de progresión. |
| PROGRESIÓN ENFERMEDAD | Incremento en el 20% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones blanco, tomando como referencia la sumatoria más pequeña, luego de establecer el tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas. |
| CRITERIOS RECIST LESIONES NO MEDIBLES | |
| RESPUESTA COMPLETA | Desaparición de todas las lesiones. |
| RESPUESTA PARCIAL | Persistencia de una o mas lesiones no blanco. |
| ENFERMEDAD ESTABLE | Aparición de una o más lesiones y/o progresión de lesiones no medibles. |

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57: 43 – 66.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* 2007;18: 581-92.
3. Arteaga Cl. Overview of epidermal growth factor receptor biology and its role as a therapeutic target in human neoplasia. *Semin Oncol* 2002; 29 (5 Suppl 14):3-9.
4. Herbst RS, Bunn PA Jr. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5813-24.
5. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer* 2001; 37: Suppl 4:S9-S15.
6. Tsao MS, Sakudara A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J et al. Erlotinib in Lung Cancer- Molecular and Clinical Predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
7. Shepherd F.A, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongrasert S et al. Erlotinib in previously treated non- small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:123-32.
8. Ceballos J, López-Picazo J, Reyna C, M. Moreno Jimenez, J. L. Pérez-Gracia, M. Ponz Sarvise et al. CEA response as a prognostic marker in non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) patients treated with gefitinib or erlotinib. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 19071).
9. Hotta K, Kiura K, Tabata M, N. Takigawa, Y. Fujiwara, S. Umemura et al. Role of early serial change in serum carcinoembryonic antigen levels as a predictive marker for gefitinib sensitivity in Japanese patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006 ASCO annual meeting proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006:17029.
10. Okamoto T, Nakamura T, Ikeda J, Maruyama R, Shoji F, Miyake T et al. Serum carcinoembryonic antigen as a predictive marker for sensitivity to gefitinib in advanced non-small cell lung cancer. *European Journal of Cancer* 2005; 41: 1286-1290.