



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Gefitinib para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado (Revisión)

Sim EHA, Yang IA, Wood-Baker R, Bowman RV, Fong KM

Sim EHA, Yang IA, Wood-Baker R, Bowman RV, Fong KM.
Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer
(Gefitinib para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 1. Art. No.: CD006847.
DOI: [10.1002/14651858.CD006847.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006847.pub2).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Gefitinib para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado

Esther HA Sim¹, Ian A Yang^{2,3}, Richard Wood-Baker⁴, Rayleen V Bowman³, Kwun M Fong³

¹GenesisCare Radiation Oncology, Urraween, Australia. ²UQ Thoracic Research Centre, School of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia. ³Department of Thoracic Medicine, The Prince Charles Hospital, Brisbane, Australia. ⁴School of Medicine, University of Tasmania, Hobart, Australia

Dirección de contacto: Esther HA Sim, GenesisCare Radiation Oncology, 1 Medical Place, Urraween, Queensland, 4655, Australia. esther.h.sim@gmail.com.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Cáncer de Pulmón.

Estado y fecha de publicación: Nueva, publicada en el número 1, 2018.

Referencia: Sim EHA, Yang IA, Wood-Baker R, Bowman RV, Fong KM. Gefitinib for advanced non-small cell lung cancer (Gefitinib para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 1. Art. No.: CD006847. DOI: [10.1002/14651858.CD006847.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006847.pub2).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La función del gefitinib en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado ha evolucionado. Se realizó una revisión sistemática para evaluar la evidencia disponible de todos los ensayos aleatorios.

Objetivos

Determinar la efectividad y la seguridad del gefitinib como tratamiento de primera línea, de segunda línea o de mantenimiento para el CPCNP avanzado.

Métodos de búsqueda

Se hicieron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE y Embase desde su inicio hasta 17 febrero 2017. Se buscó manualmente en las actas de congresos relevantes, los registros de ensayos clínicos y las listas de referencias de los artículos recuperados.

Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos que evaluaron gefitinib, solo o en combinación con otro tratamiento, en comparación con placebo u otros tratamientos, como tratamiento de primera línea o de líneas sucesivas en pacientes con CPCNP, con la exclusión del uso compasivo.

Obtención y análisis de los datos

Se utilizó la metodología Cochrane estándar. Dos autores de la revisión evaluaron de forma independiente los resultados de búsqueda para seleccionar aquellos con buena calidad metodológica. Todos los análisis se realizaron por intención de tratar. Se registraron los siguientes datos de resultado: supervivencia general, supervivencia libre de progresión, toxicidad, respuesta tumoral y calidad de vida. También se obtuvieron datos de los siguientes subgrupos: Grupo étnico asiático y mutación positiva para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR por sus siglas en inglés).

Resultados principales

Se incluyeron 35 ensayos controlados aleatorios (ECA) elegibles, que examinaron a 12 089 pacientes.

Población general

El gefitinib no mejoró estadísticamente la supervivencia general en comparación con placebo o quimioterapia en los contextos de primera o segunda línea. El gefitinib de segunda línea prolongó el tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TFT) (cociente de riesgos instantáneos

[CRI] 0,82; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,75 a 0,90; $p < 0,0001$) en comparación con placebo. El gefitinib como mantenimiento mejoró la supervivencia libre de progresión (CRI 0,70; IC del 95%: 0,53 a 0,91; $p = 0,007$) después del tratamiento de primera línea.

Estudios en pacientes del grupo étnico asiático o que realizaron análisis de subgrupos

El gefitinib de segunda línea prolongó la supervivencia general en comparación con placebo (CRI 0,66; IC del 95%: 0,48 a 0,91; $P = 0,01$). En el contexto de primera línea, la supervivencia libre de progresión mejoró con gefitinib en comparación con quimioterapia sola (CRI 0,65; IC del 95%: 0,43 a 0,98; $P = 0,04$, evidencia de calidad moderada). El gefitinib administrado en combinación con un régimen de quimioterapia mejoró la supervivencia libre de progresión versus gefitinib solo o quimioterapia sola (CRI 0,69; IC del 95%: 0,49 a 0,96; $P = 0,03$; CRI 0,69; IC del 95%: 0,62 a 0,77; $P < 0,00001$, respectivamente). En el contexto de segunda línea, la supervivencia libre de progresión fue superior en los pacientes que recibieron gefitinib en comparación con placebo o quimioterapia (CRI 0,69; IC del 95%: 0,52 a 0,91; $P = 0,009$; CRI 0,71; IC del 95%: 0,57 a 0,88; $P = 0,002$; evidencia de calidad moderada, respectivamente). El gefitinib combinado con quimioterapia en el contexto de segunda línea fue superior a gefitinib solo (CRI 0,65; IC del 95%: 0,43 a 0,97; $P = 0,04$). Como tratamiento de mantenimiento, gefitinib mejoró la supervivencia libre de progresión en comparación con placebo (CRI 0,42; IC del 95%: 0,33 a 0,54; $P < 0,00001$).

Pacientes con tumores positivos a mutaciones del EGFR

Los estudios en pacientes con tumores positivos a mutaciones del EGFR mostraron una mejoría en la supervivencia libre de progresión a favor de gefitinib en comparación con quimioterapia de primera línea y de segunda línea (CRI 0,47; IC del 95%: 0,36 a 0,61; $P < 0,00001$; CRI 0,24; IC del 95%: 0,12 a 0,47; $P < 0,0001$, respectivamente). El gefitinib como tratamiento de mantenimiento después de quimioterapia mejoró la supervivencia general y libre de progresión (CRI 0,39; IC del 95%: 0,15 a 0,98; $P = 0,05$; CRI 0,17; IC del 95%: 0,07 a 0,41; $p < 0,0001$, respectivamente) en un estudio de fase III en el que se le comparó con placebo.

Los efectos tóxicos de gefitinib incluyeron erupción cutánea, diarrea y trastornos de las transaminasas hepáticas. Los efectos tóxicos de la quimioterapia incluyeron anemia, neutropenia y neurotoxicidad.

En cuanto a la calidad de vida, gefitinib mejoró la Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung (FACT-L) (diferencia de medias estandarizada [DME] 10,50; IC del 95%: 9,55 a 11,45; $p < 0,000001$), subescala cáncer de pulmón (DME 3,63; IC del 95%: 3,08 a 4,19; $p < 0,00001$) y las puntuaciones del Trial Outcome Index (DME 9,87; IC del 95%: 1,26 a 18,48; $p < 0,00001$), en comparación con quimioterapia.

Conclusiones de los autores

Esta revisión sistemática indica que gefitinib, en comparación con quimioterapia de primera o segunda línea o con tratamiento de mantenimiento estándar, probablemente tiene un efecto beneficioso sobre la supervivencia libre de progresión y la calidad de vida en poblaciones de pacientes seleccionadas, en particular los que presentan tumores con mutaciones sensibilizadoras al EGFR.

Los pacientes con mutaciones del EGFR vivieron más tiempo cuando se les administró gefitinib de mantenimiento que cuando recibieron placebo.

Un estudio realizó un análisis de subgrupos y mostró que el gefitinib mejoró la supervivencia general en comparación con placebo en el contexto de segunda línea en pacientes del grupo étnico asiático. Los otros estudios no detectaron efectos beneficiosos sobre la supervivencia general. Los datos analizados en esta revisión fueron muy heterogéneos. La cantidad de datos que fue posible agrupar fue limitada, en gran parte debido a las variaciones en los diseños de los estudios. El riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios fue moderado; algunos estudios no abordaron adecuadamente los posibles sesgos de selección, desgaste e informe. Esta heterogeneidad puede tener un impacto en la aplicabilidad de los resultados

La combinación de gefitinib con quimioterapia parece ser superior para mejorar la supervivencia libre de progresión comparado con el gefitinib o la quimioterapia solos; sin embargo, se necesitan más datos y estudios de fase III en estos contextos.

El gefitinib tiene un perfil de toxicidad favorable en comparación con los regímenes de quimioterapia actuales. Aunque no hubo mejoría en la supervivencia general, el gefitinib se compara favorablemente con la quimioterapia citotóxica en pacientes con mutaciones del EGFR, con una prolongación de la supervivencia libre de progresión y un perfil menor de efectos secundarios.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Una comparación del gefitinib con ningún tratamiento o quimioterapia para el cáncer de pulmón de células no pequeñas

Pregunta de la revisión

¿Los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas viven más tiempo si se le administra gefitinib?

Antecedentes

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (el tipo más frecuente de cáncer de pulmón) es una causa importante de muerte debido al cáncer en todo el mundo. A los pacientes diagnosticadas con cáncer de pulmón avanzado se les puede ofrecer quimioterapia.

Se ha encontrado que algunos cánceres de pulmón tienen una mutación genética, que es una alteración en la secuencia cromosómica dentro de las células. Esta mutación afecta al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que es un interruptor situado en la superficie de la célula que da lugar al crecimiento no controlado y la diseminación. Gefitinib es un fármaco que tiene como blanco las células con mutaciones del EGFR, por lo que detiene su crecimiento. Los estudios han encontrado que esta mutación se encuentra con mayor frecuencia en pacientes que no son fumadores, femeninos, con herencia asiática y con adenocarcinoma (un tipo de cáncer de pulmón).

Características de los estudios

Se buscaron ensayos relevantes hasta 17 febrero 2017. Hubo un total de 35 estudios realizados entre 2000 y 2017, que evaluaron a 12 089 participantes de varios países, incluidos América del Norte, Europa y Asia.

Resultados clave

Esta revisión indicó que los pacientes con cáncer de pulmón avanzado no viven más tiempo cuando se tratan con gefitinib en comparación con ningún otro tratamiento o quimioterapia. En pacientes con cáncer de pulmón que ha empeorado después del tratamiento inicial, gefitinib puede prolongar el tiempo antes de que el cáncer progrese aún más, pero solo en un grupo seleccionado de pacientes del grupo étnico asiático o con mutaciones del EGFR. La combinación de gefitinib con quimioterapia probablemente aumenta el tiempo hasta la progresión del cáncer en comparación con el gefitinib o quimioterapia solos. En los pacientes positivos a la mutación del EGFR que están estables después de la quimioterapia, el gefitinib mantenido mostró una mejoría en la supervivencia en comparación con placebo.

Los efectos secundarios graves, como los recuentos bajos de glóbulos rojos y blancos y los síntomas nerviosos, ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron quimioterapia en comparación con los que recibieron gefitinib. Los efectos secundarios causados por gefitinib incluyeron erupción cutánea, diarrea y disfunción hepática.

La calidad de vida puede mejorar con gefitinib en comparación con quimioterapia.

Calidad de la evidencia

Cuando se compara gefitinib como tratamiento de primera y segunda línea con quimioterapia, la calidad de la evidencia se disminuyó a moderada para los resultados supervivencia general y supervivencia libre de progresión porque los resultados no fueron precisos y pueden no ser aplicables a todos los pacientes debido a la inclusión de una población con más de 70 años de edad solamente. Sin embargo, la calidad de la evidencia cuando se compararon los efectos tóxicos de gefitinib con quimioterapia fue alta.