



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

ERLOTINIB: VALOR AÑADIDO AL TRATAMIENTO ANTITUMORAL

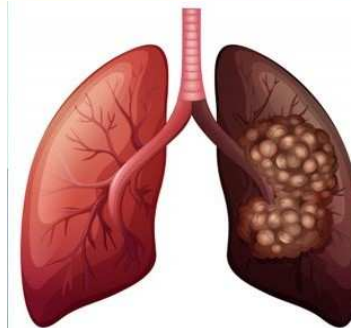


Mercedes Godoy Diez
L.E. Farmacia Hospitalaria.
H.U. Río Hortega. Valladolid





Hombre de 65 años remitido a la consulta de neumología por tos persistente.



Antecedentes:

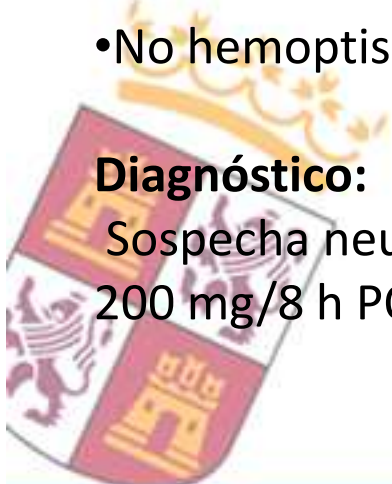
- No fumador
- HTA : enalapril → valsartan → sin tratamiento actual
- Jubilado

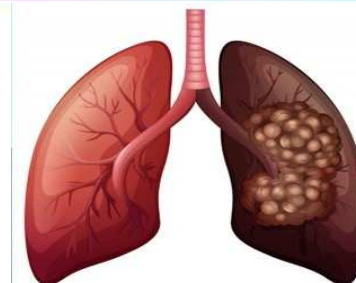
Historia actual:

- Tos persistente de 2-3 meses de evolución, no productiva.
- No dolor torácico, no disnea, no pérdida de peso no intencionada.
- No hemoptisis.

Diagnóstico:

Sospecha neumonía atípica : moxifloxacino 400 mg/24 h PO y acetilcisteína 200 mg/8 h PO.





Ingreso en Hospital (día + 10)

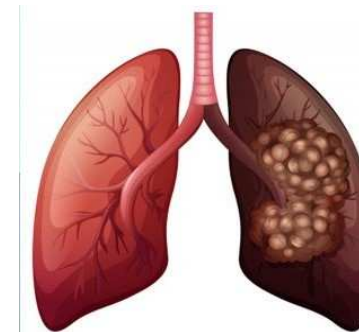
- Insuficiencia respiratoria con dolor y disnea
- TAC: Masa pulmonar 4,7 x 4 cm en LII con derrame pleural, infiltrado alveolar y en vidrio deslustrado. Múltiples nódulos < 5 mm en pulmón derecho. LOE hepática 4,5 mm x 3,5 mm compatible con angioma.

Carcinoma de pulmón T2NxMx

- Biopsia bronquial: adenocarcinoma bien diferenciado infiltrante compatible con origen pulmonar
- Sangre: Sistemático, Bioquímica, coagulación y MT sin hallazgos de interés
- Tratamiento empírico: ceftriaxona y vancomicina
- Evolución tórpida, insuficiencia respiratoria hipoxémica, tos sin expectoración, empeoramiento radiológico



Erlotinib: Valor añadido al
tratamiento antitumoral



Traslado a UCI (día + 13)

- Ventilación mecánica no invasiva en modo CPAP
- Tratamiento: imipenem, levofloxacino, cotrimoxazol y fluconazol + corticoides
- Intubación orotraqueal y ventilación mecánica.
- Intensa broncorrea de líquido acuoso, transparente, algo rosado de hasta 2900 mL en 24 h.
- Se coloca al paciente en decúbito prono para facilitar la salida del líquido a través del tubo orotraqueal y mejorar la oxigenación.
- PET: Metástasis óseas

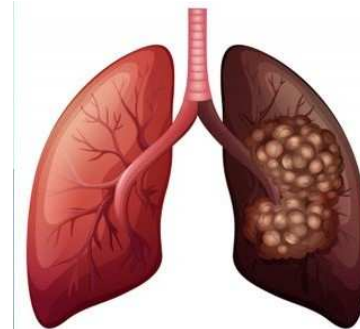
Día + 15

- Sospecha de broncorrea de origen tumoral → Erlotinib 150 mg/día (estado de mutación EGFR pendiente).

Erlotinib: Valor añadido al tratamiento antitumoral



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA



Día + 17:

- Disminución de la broncorrea a < 500 mL en 24h.

Día + 22:

- Extubado. Respiración espontánea y mejora radiológica.
- Estado de la mutación EGFR: MUTADO EXON 19 (del 19) y traslocación ALK negativa.

Día + 30: Alta UCI

Día +39: Alta hospital

Asintomático , no signos de broncorrea

Continúa en tratamiento con Erlotinib 150 mg/día PO x 8 meses

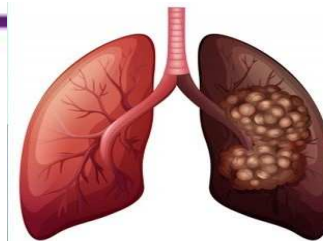
→ Respuesta Parcial: 8,5 meses



Erlotinib: Valor añadido al
tratamiento antitumoral



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA



2ª Línea: Gefitinib 250 mg/día PO x 2 meses → No respuesta

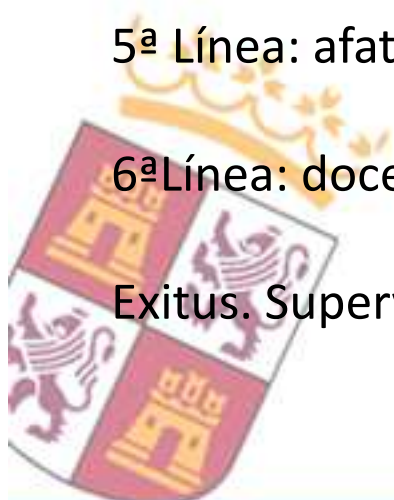
3ª Línea: bevacizumab- cisplatino-gemcitabina x 6 meses → Respuesta parcial
Pemetrexed mantenimiento x 6 meses

4ª Línea: bevacizumab- cisplatino-gemcitabina → reaparece broncorrea,
+ Erlotinib “off label” → clara mejoría de broncorrea y tos hasta casi
desaparecer x 2 meses → suspende por neutropenia febril e infección grave

5ª Línea: afatinib → sin broncorrea x 2,7 meses

6ª Línea: docetaxel + afatinib (para el control de síntomas) x 1 mes

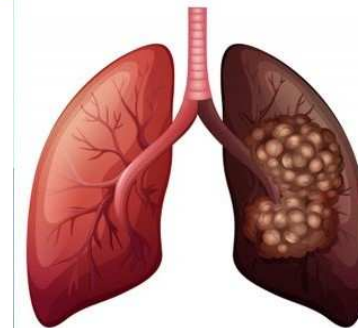
Exitus. Supervivencia global= 32 meses





Broncorrea

- Producción de esputo de ≥ 100 ml/día.
- Volumen variable hasta 9.000 ml/día.
- Asociado a patologías como:
 - Tuberculosis
 - Bronquitis crónica
 - Asma
 - Bronquiectasias
 - Neoplasias malignas de pulmón
 - Metástasis pulmonares de otros tumores primarios
- Incidencia: $\pm 6\%$ (en carcinoma bronquioloalveolar)
- Situación muy estresante, inducir o empeorar la disnea, hipoxemia, depleción de líquidos y electrolitos y debilidad
- Mecanismo de acción: Relación entre EGFR y producción de mucina.





Broncorrea

Evidencia

- Broncorrea y tratamiento con TKIs (hasta 2014)
- 7 artículos con 10 casos clínicos con TKIs
 - 1 con erlotinib⁷
 - 9 con gefitinib²⁻⁶
- Reducción de la broncorrea eficaz (disminución o desaparición de esputo)
- Inicio rápido (desde horas hasta 3 días)
- Duración del efecto: meses.
- Al menos 1 paciente sin mutación activadora EGFR y eficacia.





Broncorrea

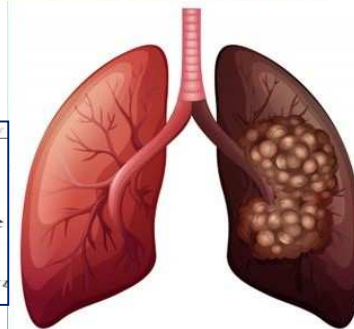
916 Journal of Pain and Symptom Management

Vol. 51 No. 3 Mar 2016

Review Article

Pharmacological Management of Bronchorrhea in Malignant Disease A Systematic Literature Review

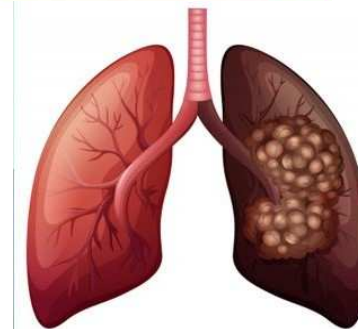
Constanze Rémi, MSc, Jan Rémi, MD, and Claudia Bausewein, PhD, MD, MSc
Pharmacy (C.R.); Department of Palliative Medicine (C.R., C.B.), and Department of Neurology (J.R.), Munich University Hospital, LMU
Munich, Munich, Germany



Revisión sistemática⁵:

- 20 artículos: 15 casos y 5 series de casos → 30 pacientes
- Fármacos empleados:
 - Indometacina inhalada → 10 pacientes (no disponible en España)
 - Gefitinib → 9 pacientes
 - Octeotrido → 3 pacientes
 - Erlotinib → 4 pacientes
 - Eritromicina → 2 pacientes
 - Corticoides → 1 paciente
 - Claritromicina + beclometasona → 1 paciente

Rèmi C. J Pain Sym Man 2016; 51: 916-925

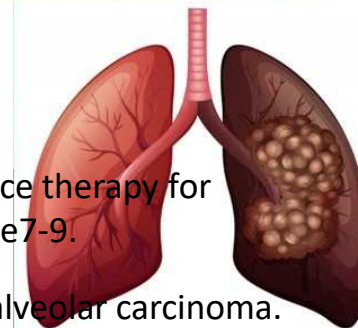


TKIs (gefitinib y erlotinib)

Alivio sintomático de broncorrea:

- Efecto antitumoral
- Inhibir la producción de mucina en carcinoma bronquioloalveolar
 - Inhibición de la síntesis de proteína MUC5AC³
- ¿Actividad en adenocarcinomas sin mutación EGFR?
- Tratamiento de elección en la broncorrea del carcinoma bronquioloalveolar.

Rèmi C. J Pain Sym Man 2016; 51: 916-925



Bibliografía:

1. Sanz Rubiales A, de la Cruz V, Berezo JÁ, Torres MÁ. Erlotinib or gefitinib as first-choice therapy for bronchorrhea in bronchioloalveolar carcinoma. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jun;47(6):e7-9.
2. Popat N, Raghavan N, Mclvor RA. Severe bronchorrhea in a patient with bronchioloalveolar carcinoma. *Chest*. 2012 Feb;141(2):513-514.
3. Kitazaki T, Soda H, Doi S, Nakano H, Nakamura Y, Kohno S. Gefitinib inhibits MUC5AC synthesis in mucin-secreting non-small cell lung cancer cells. *Lung Cancer*. 2005 Oct;50(1):19-24.
4. Milton DT, Kris MG, Gomez JE, Feinstein MB. Prompt control of bronchorrhea in patients with bronchioloalveolar carcinoma treated with gefitinib (Iressa). *Support Care Cancer*. 2005 Jan;13(1):70-2.
5. Rémi C, Rémi J, Bausewein C. Pharmacological Management of Bronchorrhea in Malignant Disease: A Systematic Literature Review. *J Pain Symptom Manage*. 2016 May;51(5):916-25
6. Svoboda M, Fabian P, Slabý O, Stanková M, Lakomý R, Nemecek R, Vyzula R. [EGFR tyrosine kinase inhibitors as a targeted therapy for bronchioloalveolar carcinoma of the lung: a case report of a clinically prompt and intensive response and literature review]. *Klin Onkol*. 2010;23(4):224-30.
7. Thotathil Z, Long J. Erlotinib effective against refractory bronchorrhea from advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007 Sep;2(9):881-2.



HOSPITAL UNIVERSITARIO
RÍO HORTEGA

¡Muchas gracias!

