



Revista Venezolana de Oncología

TRATAMIENTO NEO-ADYUVANTE CON GEMCITABINA Y CIS-PLATINO EN CÁNCER DE PULMÓN (NO CÉLULAS PEQUEÑAS)

DR. CARLOS W. MONTESINO A.*, DRA. SARA J. CORONEL V.*

RESUMEN: 25 pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) estadios III y IV recibieron tratamiento con Gemcitabina (Gemzar) 1000 mg/m² días 1 y 8, Cis-platino (platinol) 100 mg/m² día 2, Granisetron (Kytril) 3 mg días 1-2-8 como terapia neo-adyuvante, cada 18 días. El propósito del estudio fue evaluar respuesta y toxicidad del esquema propuesto. Se reevaluaron a los 30 días de finalizados el III ciclo. Edad promedio 57 años (35-82), Sexo M/F: 18/7, Estadio IIIa: 20%, IIIb: 60%, IV: 20%. Karnofsky: 50 o más. Resultados: muertes atribuidas al tratamiento: 0%, respuesta completa: 2 casos (8%), respuesta parcial: 5 casos (20%), estabilidad de la enfermedad: 15 casos (60%) y progresión: 3 casos (11%). Toxicidad: vómito 10%, alopecia 12%, renal 12%, astenia 80%, neurológica 8%, hematológica 60% (grado I-II). Conclusión: aunque la muestra es pequeña, en CPNCP, la combinación Gemcitabina y Cis-platino en la dosis indicada es una alternativa válida como terapia neo-adyuvante si se toma en cuenta la relación costo/efectividad/toxicidad.

Palabras Claves: **Cáncer de Pulmón, Quimioterapia Neo-adyuvante**

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón y vías aéreas representa la primera causa de muerte por cáncer en Venezuela. La mayoría de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad (estadios III y IV). Es en estos casos donde la quimioterapia neo-adyuvante ha demostrado mejores resultados. Numerosos esquemas de tratamiento se han desarrollado desde el uso de Antraciclina inicialmente, pasando por el Platino, y Vepeside.¹ Recientemente se han incorporado nuevos agentes como los Taxanes y la Gemcitabina entre otros². En una publicación reciente donde se comparan

distintos esquemas de tratamientos neo-adyuvantes, la combinación Gemcitabina/Cis-platino (G/C-P) demostró tener igual efectividad al resto de las combinaciones estudiadas en cuanto a respuesta inicial; sin embargo cuando se evalúa el tiempo para que la enfermedad progrese, hay una ventaja para esta combinación. Es de hacer notar que en los estudios iniciales con la combinación G/C-P, la Gemcitabina fue utilizada días 1, 8 y 15³. Posteriormente en Italia aparecen estudios donde dicho medicamento fue utilizado días 1 y 8, omitiendo el día 15^{4,5}. Esto representó una menor incidencia de toxicidad sin sacrificar significativamente los resultados iniciales; concomitantemente, un menor costo del esquema de tratamiento. En el presente trabajo se evalúa la efectividad y la toxicidad la combinación G/C-P en nuestro medio en pacientes con cáncer de pulmón.

* Internista-Oncólogo Médico, Departamento de Terapéutica Oncológica. Hospital Central de Maracay

MATERIALES Y MÉTODOS

En este estudio prospectivo, entre Junio de 1998 y Febrero de 2000, se incluyeron 25 pacientes con diagnóstico histológico de Cáncer de Pulmón que no incluyera la variedad de células pequeñas, es decir, sólo se tomaron aquellos casos con diagnóstico de Cáncer de Pulmón no células pequeñas (CPNCP) estadio III (a y b) y IV con enfermedad medible, quienes no hayan recibido tratamiento previo de quimioterapia o radioterapia y cuyo índice de Karnofsky fuera de 50 o más. A todos los pacientes se les practicó estudios de Tomografía Axial Computarizada de tórax y abdomen, gammagrama óseo, hematología completa, glicemia, depuración de creatinina (DC), transaminasas, bilirrubina, proteínas y fosfatasa alcalina así como otros estudios de acuerdo al caso. Antes de cada ciclo de quimioterapia, se solicitó: hematología completa, DC, funcionalismo hepático.

El esquema de tratamiento (ciclo) se basó en: Gemcitabina (Gemzar, Lab Lilly): 1000 mg/m² días 1 y 8, Cis-Platino (platinol, Lab Bristol-Myers Squibb): 100 mg/m² día 2, Granisetron (Kityrl, Lab SmithKline Beecham): 3 mg días 1, 2 y 8. El ciclo se repitió cada 28 días hasta un total de tres ciclos. Para la administración de estos medicamentos, se siguieron las recomendaciones de los fabricantes. A los 30 días del último ciclo, se solicitaron estudios de laboratorio solicitados antes del inicio del programa y estudio de TAC de tórax y abdomen como rutina; el resto de los estudios de acuerdo al caso.

Fueron evaluados los siguientes parámetros: Sexo, Edad, Procedencia, Motivo de Consulta, Tiempo con los Síntomas, Hábitos tabáquicos, Diagnóstico Histológico y Estadio. Al finalizar al estudio, se evaluaron los siguientes parámetros: Respuesta al tratamiento y toxicidad durante el mismo.

Los datos obtenidos fueron cuantificados y asentados en tablas y gráficos, siendo la proporción simple la metodología estadística utilizada. Por lo pequeño de la muestra, no se utilizaron otras determinaciones estadísticas.

Evaluación de las variables para la recolección de datos:

Edad: Se agruparon por clases estadísticas simples.

Procedencia: Rural aquellas poblaciones menores de 20 mil habitantes y Urbana mayor de 20 mil habitantes.

Motivo de Consulta: Síntoma(s) que llevaron al paciente a consultar al médico.

Tiempo con los Síntomas: se agruparon en meses por clases estadísticas simples.

Hábitos Tabáquicos: en aquellos pacientes que contestaron afirmativamente, se investigó la cantidad y el tiempo que han fumado en años.

Diagnóstico Histológico: se tomó en cuenta todas las variedades de cáncer primario de pulmón excepto la de Células Pequeñas; mayormente expresadas como Epidermoide. Adenocarcinoma e Indiferenciado.

Estadio: se utilizó el criterio de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC); en este caso Estadio IIIa, IIIb y IV.

Respuesta: se basa en la comparación imagenológica hecha antes y después de concluido el estudio. Completa, Parcial, Estable y Progresión de acuerdo a lo establecido por la O.M.S.

Toxicidad: basándose en los siguientes parámetros: Hematológica, Alopecia, Neurológica, Astenia, Vómito y Renal de acuerdo a lo establecido por la O.M.S.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes que conformaron la muestra (25), el sexo masculino representó el 72% (gráfico N° 1), la edad promedio se situó en 57 años, con un rango entre los 35 y 82 años. El mayor porcentaje correspondió al grupo etario entre los 50 y 59 años con un 32% de los casos (gráfico N° 2). El 84% de los pacientes proceden del medio urbano (gráfico N° 3).

El 84% de los pacientes refieren tener hábitos tabáquicos (gráfico N° 4), con cantidades entre 20 y 29 cigarrillos diario en el 42,9% (gráfico N° 5), habiendo fumado entre 20 y 29 años de su vida en un 47,6% (gráfico N° 6).

Esto demuestra una vez más la asociación entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón. La tos fue síntoma predominante

como causa de consulta con un 38,3% (gráfico N° 7). El tipo histológico predominante fue el Carcinoma Epidermoide con un 76% (gráfico N° 8), encontrándose para el momento del diagnóstico la mayoría con un estadio IIIB (60%), seguido por estadio IIIA y IV con un 20% cada uno (gráfico N° 9).

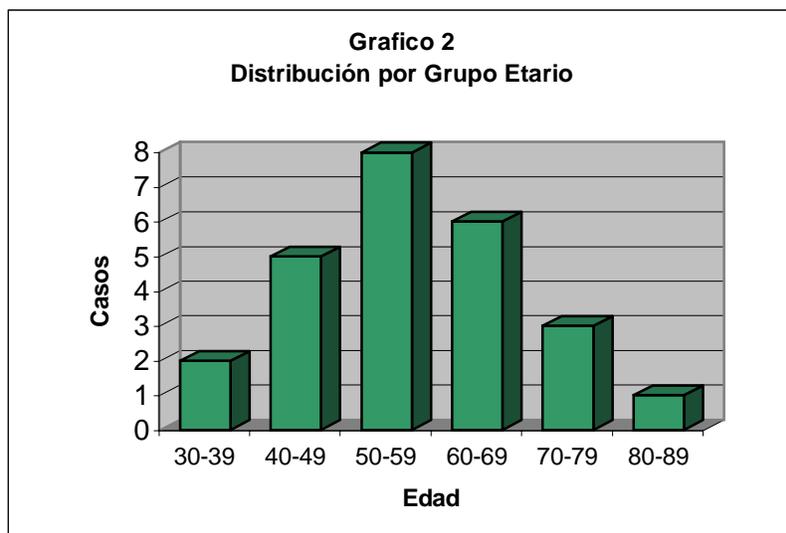
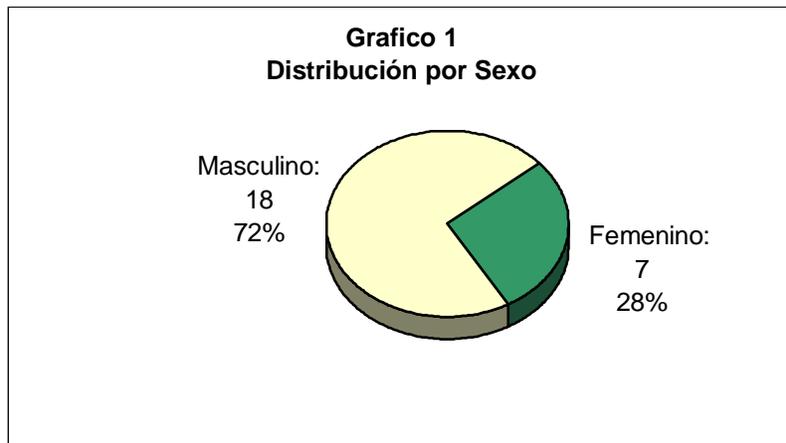


Grafico 3
Distribución según procedencia

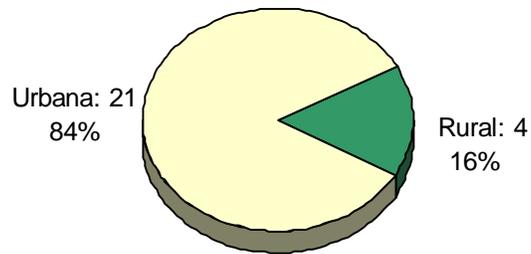


Grafico 4
Hábitos Tabáquicos

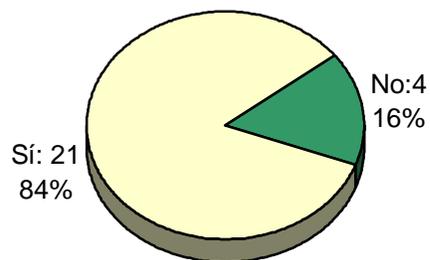


Gráfico 5
Cantidad de Cigarillos al Día

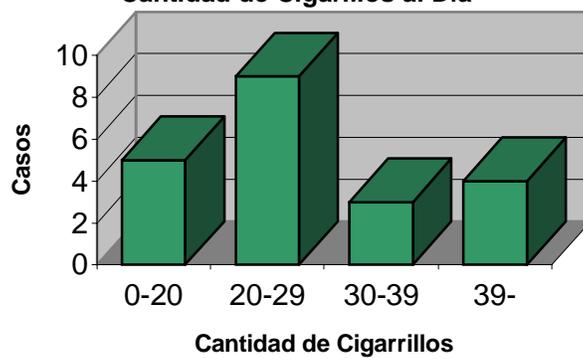
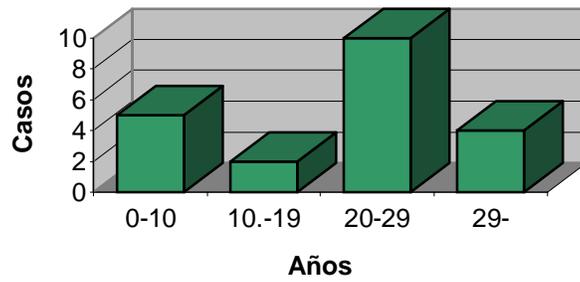


Gráfico 6
Años con Hábitos Tabáquicos



Gráficos 7
Síntomas en el momeno de la Consulta

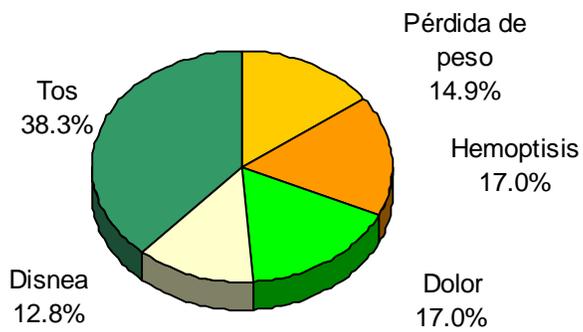
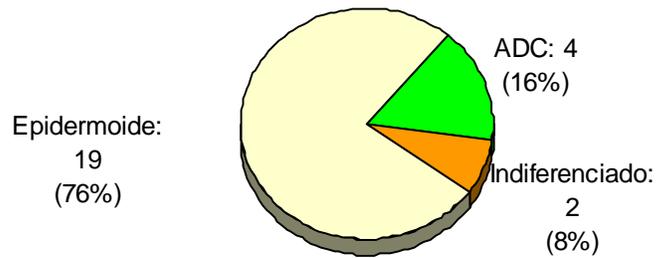
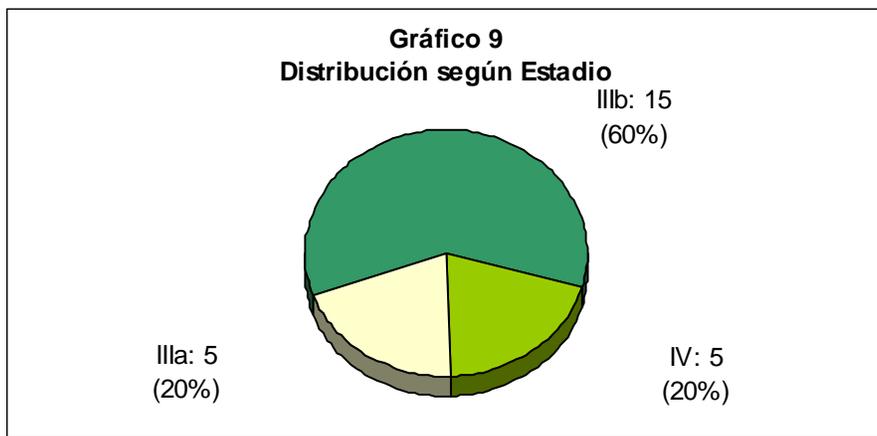


Gráfico 8
Distribucción según Variedad Histológica



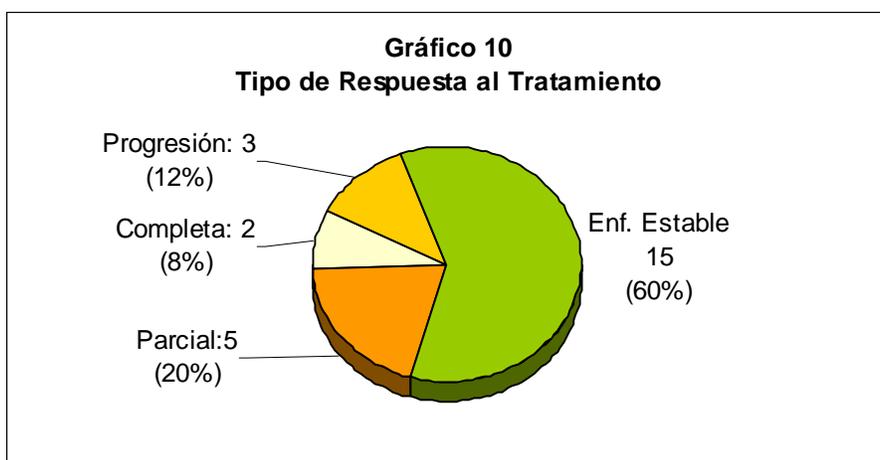


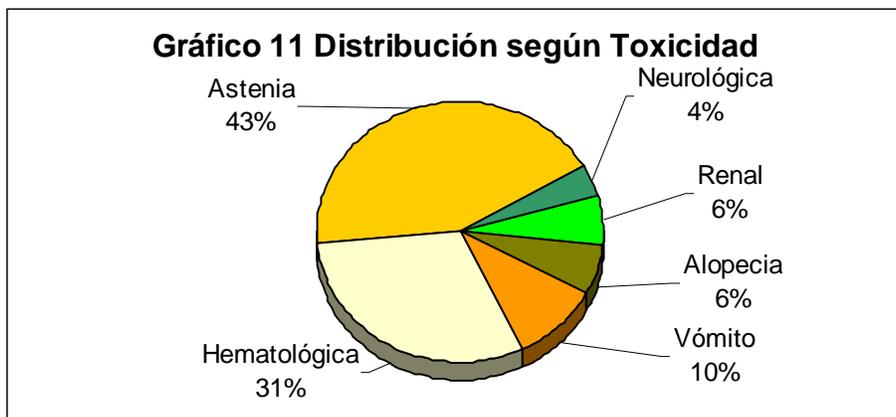
Se obtuvo respuesta completa (por imagenología) en 2 casos (8%), respuesta parcial en 5 casos (20%), se logró mantener la enfermedad estable en 15 casos (60%) y la enfermedad progresó en 3 casos (12%). Si sumamos respuesta completa y parcial, se obtienen 7 casos que representan 28% lo cual está dentro de las estadísticas publicadas internacionales (gráfico N° 10).

La toxicidad no fue motivo para suspender el tratamiento (gráfico N° 11); tampoco hubo

muerres asociadas a la administración del esquema de tratamiento.

El principal efecto secundario encontrado fue astenia en el 80% de los casos, seguido por toxicidad hematológica grado I-II en el 60% de los casos; un 20% presentó vómito los cuales en su mayoría no pasó de 3 episodios. Un 12% presentaron alopecia y trastornos renales caracterizados por disminución de la DC (no mayor del 25%) y un 8% presentó toxicidad neurológica caracterizada por acufeno y tinnitus.





DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Si bien la muestra es pequeña como para establecer parámetros estadísticos contundentes, es posible tomarla en cuenta para nuestro medio. El perfil epidemiológico de los pacientes no difiere de aquel presente en la mayoría de los centros oncológicos de Venezuela. Hay que tomar en cuenta que se incluyeron pacientes con estadio avanzado, si se suman al estadio IIIb y IV, se obtiene el 40% de la muestra; la mayoría con un índice de Karnofsky de 50. El esquema de tratamiento a base de Gemcitabina días 1 y 8, Cis-Platino día 2 y Granisetrón días 1, 2 y 8 cada 28 días por 3 ciclos en este grupo de pacientes es una alternativa válida a la luz de los resultados. Al omitir el día 15 de Gemcitabina, disminuye la toxicidad sobre todo la hematológica la cual ha sido causa para que se presente neutropenia febril y/o trombocitopenia con el consecuente retraso en el cumplimiento del tratamiento y aumento de los costos de atención. La Astenia se presentó mayormente a los 2 días posteriores a la administración del Cis-Platino; no se observó después de la administración de la Gemcitabina el día 8. El vómito en general fue leve (1-2 episodios) casi siempre después de la administración del Cis-Platino; no hubo vómito después del día 8 de Gemcitabina. El porcentaje de respuesta (completa + parcial) de 28% en este caso no es peor que otros regímenes con mayores efectos secundarios y que incluyen el día 15 de la Gemcitabina. No fue el objeto del presente trabajo al evaluar el tiempo de la respuesta, la conducta posterior a los 3 ciclos de tratamiento, ni la sobrevida; quedará para una futura revisión.

Se puede considerar, aunque la muestra es pequeña, que el presente esquema de tratamiento es una alternativa válida como terapia neo-adyuvante en CPNCP tomando en cuenta la relación costo/efectividad/toxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brett, S. Gemcitabine and Cis-platin combination regimen in locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. A phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol, 1999 (abstr 1841).
2. Cartei, C. Cisplatin and Gemcitabine in non-small cell lung cancer. Ann Oncol 1999;10 Suppl 5:S57-62.
3. Jonson≈ B. Integration of New Agents Into the Treatment of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. American Society of Clinical Oncology≈ 2000 Educational Book.
4. Rinaldini. M, A new schedule of Gemcitabine-Cisplatin in advanced non-small cell Lung Cancer with two different Cisplatin dose levels. A phase n randomized trial. Proc Am Soc Clin Oncol, 1998 (abstr 1807).
5. Pallarés.C. Analysis of response, Karnofsky, index maintenance and survival in non-small cell lung cancer patients treated with Gemcitabine. Proc Am Soc Clin Oncol≈ 1999 (abstr 1915).
6. Sandler, A, First-line combination chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: the Easter Cooperative Group and Semin Oncol 1999≈ Oct, 26(5 Suppl 15), 44-51.

7. Van Zandwijk, N. Phase II study of Gemcitabine plus Cisplatin as induction regimen for patients with Stage m-A non-small cell lung cancer by the EORTC Lung Cancer Cooperative Group (EOTC 08955). Proc Am Soc Clin Oncol, 1999 (abstr 1799).