

Estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón no microcítico estadio avanzado tratados con la combinación gemcitabina y vinorelbina: valoración de la eficacia terapéutica y factores pronósticos

M. Luque, E. Esteban, N. Villanueva, N. Corral, P. Jiménez, M. Capelán, B. Llorente, G. Crespo, J. P. Berros, A. J. Lacave

Resumen

Introducción: La Gemcitabina (G), la vinorelbina (V) y su combinación (GV) han demostrado su utilidad en pacientes con Carcinoma de Pulmón no Microcítico (CPNM). El propósito del estudio ha sido confirmar la eficacia de GV e identificar factores pronósticos relacionados con los resultados terapéuticos.

Pacientes y Métodos: Se revisó de forma retrospectiva la historia de 144 pacientes con CPNM avanzado tratados entre octubre del 96 y abril del 05 con G (1.000-1.250 mg/m²) + V (25-30 mg/m²) administrados el día 1 y 8 cada 21 días.

Resultados: El tratamiento fue bien tolerado, desarrollando un 18% de los pacientes leucopenia grado 3-4 incluyendo un 7% de neutropenia febril como peor toxicidad. La tasa de respuestas objetivas fue del 36,8% (IC al 95: 28,9-44,7) y las medianas de supervivencia libre de progresión y global fueron de 21 (18-25) y 33 (26-40) semanas respectivamente. En el análisis multivariante sólo la histología de adenocarcinoma (HR 3; p<,0001), la enfermedad limitada a una o ninguna localización metastática (HR 1,7; p =,02) y el índice Karnofsky (IK) mayor a 70% (HR 1,5; p=,02) tuvieron una asociación significativa con mayor supervivencia.

Conclusiones: La combinación de GV se tolera bien y es eficaz en pacientes con CPNM avanzado. La histología de adenocarcinoma, la enfermedad limitada a una o ninguna localización metastática y un IK superior a 70% se han identificado como variables independientes relacionadas con una mejor supervivencia.

Palabras clave: Carcinoma de pulmón no microcítico. Gemcitabina. Vinorelbina. Factores pronósticos.

Oncología, 2007; 30 (2):60-71

Summary

Introduction: Gemcitabine (G), vinorelbine (V) and their combination (GV) have shown to be useful in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). The purpose of this study is to confirm the activity of GV administration and to identify prognostic factors related with the clinical outcome.

Methods: A retrospective analysis was carried out in relation to 144 patients with NSCLC treated between October 1996 and April 2005 with G (1000-1250 mg/m²) + V (25-30 mg/m²) both administered on days 1 and 8 every three weeks.

Results: Treatment was well tolerated, grade 3-4 neutropenia being registered as the worse toxic effect in 18% cases, including 7% of neutropenic fever. The objective response rate was 36.8% (95% CI: 28.9-44.7) and the median progression free survival and overall survival rates were 21 (18-25) and 33 (26-40) weeks respectively. In multivariate analysis only the histology of adenocarcinoma (HR 3; p<0.001), less than two metastatic sites (HR 1.7; p<0.02) and Karnofsky index (KI) above 70% (HR 1.5; p<0.02) showed a significant association with longer survival.

Conclusion: The GV combination therapy is well tolerated and active in patients with advanced NSCLC. The histology of adenocarcinoma, less than two metastatic sites and KI above 70% were identified as independent variables related with longer survival.

Key words: Non-small cell lung cancer. Gemcitabine. Vinorelbine. Prognostic factors.

Introducción

Los pacientes diagnosticados de carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) en estadios avanzados continúan teniendo un pronóstico adverso a corto plazo. A pesar de que la quimioterapia ha mejorado de forma significativa la supervivencia y la calidad de vida de dichos pacientes, la mediana de supervivencia raramente supera los 9 meses en la mayoría de los estudios con esquemas de quimioterapia que incorporan platino y agentes citotóxicos de tercera generación tales como los taxanos, la gemcitabina y la vinorelbina¹⁻⁵. Las combinaciones de estos últimos fármacos entre sí, principalmente las formadas por gemcitabina más vinorelbina o gemcitabina con taxanos, han demostrado en estudios comparativos⁶⁻¹² y en un reciente meta-análisis¹³ resultados similares en supervivencia global con un perfil de toxicidad favorable con respecto a las combinaciones de platino. En base a esos datos, la última guía de actuación de la Sociedad Americana

de Oncología Clínica ha incorporado la utilización de esquemas de quimioterapia de tercera generación sin platino como una alternativa para los pacientes con CPNM avanzado¹⁴.

De forma adicional e independientemente del tipo de quimioterapia utilizada, llama la atención el hecho de que la supervivencia varía entre los distintos trabajos y en la práctica clínica de unos pacientes a otros. Ello parece ser debido a la selección de pacientes y a la existencia de factores pronósticos que influyen en los resultados terapéuticos. Por esos motivos, se han llevado a cabo numerosos estudios tratando de identificar características de los pacientes o del propio tumor que puedan influir en la evolución de la enfermedad. Así, en términos generales la mayoría de los artículos publicados coinciden en describir el estadio TNM y el estado general del paciente por escalas de ECOG o Karnofsky como los factores pronósticos más relevantes¹⁴⁻¹⁷.

Basados en todos los datos previamente mencionados, el motivo del estudio presente ha sido

analizar de manera retrospectiva la eficacia de la combinación de gemcitabina y vinorelbina (GV) en los pacientes diagnosticados de CPNM avanzado tratados en nuestro servicio así como determinar la existencia de características clínicas e histológicas que pudieran influir en los resultados terapéuticos.

Pacientes y métodos

Para este estudio se analizaron los datos de aquellos pacientes con CPNM avanzado tratados con GV dentro de 3 ensayos clínicos realizados en nuestro servicio o bien de manera asistencial desde Octubre de 1999 hasta Abril de 2005. De este modo, en el análisis se incluyeron a 41 pacientes de un primer ensayo con un diseño fase I/II¹⁸. Otros 57 fueron tratados dentro de un ensayo fase II con asignación aleatoria comparando la misma combinación asociada o no a cisplatino¹⁹. Un tercer ensayo también con asignación aleatoria y diseño fase II con intención de analizar la eficacia de gemcitabina asociada bien a vinorelbina o docetaxel, incorporó a otros 20 pacientes en el primer esquema²⁰. Los 26 pacientes restantes hasta un total de 144 analizados de forma retrospectiva, fueron tratados con la combinación de GV de forma asistencial durante ese mismo periodo de tiempo. En todos los casos el esquema fue similar utilizando una dosis de 1.000-1.250 mg/m² con gemcitabina y 25-30 mg/m² en el caso de vinorelbina, ambos administrados por vía intravenosa los días 1 y 8 repetido cada 21 días hasta progresión o aparición de toxicidad no tolerable.

Todos los pacientes incluidos en el análisis habían sido diagnosticados de CPNM en estadio IIIB sin opciones de tratamiento local radical o tenían un estadio IV de inicio, eran mayores de 18 años, tenían un estado general con índice Karnofsky mayor o igual al 60% y una enfermedad medible o evaluable. Se permitió la inclusión de pacientes que hubiesen recibido una línea de quimioterapia neo-adyuvante a un tratamiento radical con cirugía y/o radioterapia en el contexto de un estadio inicial IIIA-B, siempre que hubiese un intervalo libre de enfermedad superior a los 6 meses que descartase resistencia a la quimioterapia.

La evaluación basal de los pacientes incluyó una

historia clínica completa, recuento hematológico, bioquímica con función hepática y renal, electrocardiograma y métodos de radiodiagnóstico consistentes en radiografía de tórax y Tomografía Computerizada (TC) torácico-abdominal. La exploración física y análisis de bioquímica y recuento hematológico se actualizaron antes de cada ciclo, repitiendo este último análisis previo a la administración del tratamiento en el día 8 de cada ciclo. La evaluación de la respuesta fue realizada por imagen radiológica cada 6 semanas o 2 ciclos de tratamiento, o previamente en caso de sospecha clínica de progresión. Los criterios de respuesta utilizados fueron aquellos recomendados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)²¹. La tasa de respuestas se calculó por intención de tratar, por tanto en el denominador se incluyeron a todos los pacientes tratados con la combinación independientemente de cumplir o no criterios para ser evaluables.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 8.0²². Las supervivencias libre de progresión (SLP) y global (SG) se calcularon desde el día de inicio de tratamiento hasta el día de progresión y muerte o pérdida de seguimiento del paciente respectivamente. Aquellos pacientes que en el momento del análisis no presentaban ninguno de esos eventos fueron censurados en las curvas de supervivencia. Los datos y curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier²³. La elección de las variables clínicas recogidas se basó en la revisión bibliográfica de estudios sobre factores pronósticos en CPNM¹⁵⁻¹⁷. La influencia de los distintos factores clínicos (variables independientes) en la supervivencia fue estudiada por análisis univariante y multivariante. Para ese propósito, dado el tamaño de la muestra, las variables cuantitativas fueron agrupadas usando puntos de corte basados en estudios previos de factores pronósticos (edad, Karnofsky y número de localizaciones metastásicas). El análisis univariante de cada factor se realizó mediante el análisis de Kaplan-Meier y el test log-rank²³.

El análisis multivariante con la supervivencia global como variable dependiente se realizó utilizando la Regresión de Cox²⁴. Se evaluó también la influencia de los mismos factores en la probabilidad de respuesta versus no respuesta, empleando para ello la regresión logística.

Resultados

Características de los pacientes

Entre Octubre de 1996 y Abril de 2005, 144 pacientes diagnosticados de CPNM en estadio avanzado recibieron tratamiento con la combinación de GV en nuestro servicio con unas características generales no seleccionadas como queda reflejado en la Tabla I. La mayoría de los pacientes eran varones (86% de los casos) con una mediana de edad de 63 años (límites 38-77) e Índice de Karnofsky (IK) del 70% (60-100) aunque más de un tercio de los casos tenían un IK del 60% y la mayoría contaba con un antecedente de hábito tabáquico y un estadio IV de inicio. Aproximadamente la mitad presentaba algún tipo de co-morbilidad asociada y referían síndrome general. Se constató además una proporción similar de pacientes con histologías de carcinoma epidermoide y adenocarcinoma y el hecho de que un 11% de los casos hubiesen recibido previamente quimioterapia neo-adyuvante.

Tratamiento

En este análisis la mediana de ciclos por paciente fue de 3,5 (límites de 0,5-32) con un total de 683,5 administrados. Las dosis empleadas de inicio oscilaron entre 1.000-1.250 mg/m² de gemcitabina y 25-30 mg/m² de vinorelbina, ambos administrados los días 1 y 8 de cada ciclo de tratamiento, con intervalos de 3 semanas.

Considerando 1.250 mg/m² de gemcitabina y 30 mg/m² de vinorelbina como el 100% de la dosis planeada, se calculó la intensidad de dosis recibida en cada paciente en términos de mg/m²/semana. Así, el 100% de la dosis se corresponde con una intensidad de 833 mg/m²/semana para la gemcitabina y de 20 mg/m² para la vinorelbina. Los resultados de intensidad de dosis absoluta y relativa (porcentaje de intensidad de dosis respecto a la considerada como 100%) fueron respectivamente de 623 mg/m²/semana (IC 95%: 300-946) y 75% (36-114) para la gemcitabina y de 15 mg/m²/semana (7-23) y 77% (38-116) en el caso de la vinorelbina.

Toxicidad

El efecto adverso más frecuente observado con la combinación de GV fue la leucopenia, que presenta-

TABLA I

Características de los pacientes del estudio

| Variable | Número (%) |
|---------------------------------------|----------------|
| Género | |
| Hombre/mujer | 124/20 (86/14) |
| Edad (años) | |
| Mediana (límites) | 62 (38-77) |
| Índice de Karnofsky | |
| Mediana (límites) | 70 (60-100) |
| 100 | 2 (1,4) |
| 90 | 12 (8,3) |
| 80 | 35 (24,3) |
| 70 | 38 (26,4) |
| 60 | 57 (39,6) |
| Fumador | |
| Sí | 129 (89,6) |
| No | 15 (10,4) |
| Co-morbilidad | |
| Sin Co-morbilidad | 86 (59,3) |
| EPOC | 26 (18) |
| Cardiopatía | 11 (7,6) |
| Enfermedad vascular cerebral | 4 (2,8) |
| Otras | 26 (18) |
| Síndrome general | |
| Sí | 63 (43,8) |
| No | 81 (56,2) |
| Estadio | |
| IIIB | 21 (14,6) |
| IV | 123 (85,4) |
| Histología | |
| Adenocarcinoma | 66 (45,8) |
| Epidermoide | 65 (45,1) |
| Anaplásico de célula grande | 8 (5,6) |
| Indiferenciado | 5 (3,5) |
| Número de localizaciones metastáticas | |
| Mediana (límites) | 1 (1-4) |
| 1 | 76 (52,7) |
| 2 | 39 (27,1) |
| 3 | 5 (3,5) |
| 4 | 3 (2,1) |
| Localizaciones metastáticas | |
| Pulmón bilateral | 56 (38,9) |
| Pleural | 15 (10,4) |
| Hígado | 14 (9,7) |
| Hueso | 27 (18,7) |
| SNC | 8 (5,6) |
| Suprarrenal | 23 (16) |
| Adenopatías extramediastínicas | 35 (24,3) |
| Otros | 3 (2,1) |
| Tratamiento previo | |
| Cirugía/Radioterapia | 41 (28,5) |
| Quimioterapia | 17 (11,8) |

ron el 31,1% de los pacientes aunque solo en el 18% de los casos tuvieron neutropenia grado III-IV, con una tasa de neutropenia febril cercana al 7%. En referencia a las series roja y plaquetaria, los porcentajes de anemia y trombopenia grado 1-2 fueron 13,2% y 7,7% respectivamente, apreciándose únicamente en 2 casos trombopenia grado 3-4 (1,4%). La tolerancia digestiva fue satisfactoria, con un 14,6% de pacientes con náuseas grado 1-2 y un 5,6% de vómitos grado 1-2. Se constató así mismo la presencia de fiebre en los días siguientes a la infusión del tratamiento en el 20% de los mismos. Otras toxicidades menos frecuentes aparecen recogidas en la Tabla II, siendo excepcional la aparición de alopecia, mucositis, diarrea o estreñimiento. Se debe destacar que hubo 2 muertes tóxicas (MT) una de ellas en relación con neutropenia febril y en otro caso por toxicidad hepática.

Eficacia

La tasa de respuesta global (RG) objetiva recogida en este estudio retrospectivo con la combinación de GV fue del 36,8% (IC al 95%: 28,9-44,7), incluyendo cuatro respuestas completas (RC). Sesenta y tres pacientes (43,8%) lograron estabilización de la enfermedad (EE) durante 2 o más ciclos y 20 pacientes (13,9%) presentaron enfermedad progresiva (EP) dentro de los 2 primeros ciclos de tratamiento. En seis casos la enfermedad no fue evaluable, dado que se perdió el seguimiento y no existía información en la historia clínica sobre la evolución con la quimioterapia aunque todos fueron incluidos en el denominador en la valoración de la respuesta (Tabla III).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 21 semanas (IC al 95%: 18-25) y la mediana de supervivencia global de 33 semanas (26-40), con un 30,5% y 9% de supervivencia a 1 y 2 años, respectivamente (Figuras 1 y 2).

Factores pronósticos

En este estudio retrospectivo se llevaron a cabo dos tipos de análisis de variables con potencial valor pronóstico, uno de tipo univariante seguido de otro multivariante más restringido.

Análisis univariante

Este análisis mostró como factores pronósticos

TABLA II

Toxicidades registradas con la combinación de gemcitabina y vinorelbina

| Toxicidad | Número (%) |
|---|------------|
| Anemia | |
| Grado 1-2 | 19 (13,2) |
| Neutropenia | |
| Grado 1-2 | 20 (13,9) |
| Grado 3-4 | 26 (18) |
| Neutropenia febril | 10 (6,9) |
| Trombopenia | |
| Grado 1-2 | 11 (7,7) |
| Grado 3-4 | 2 (1,4) |
| Náuseas | |
| Grado 1-2 | 21 (14,6) |
| Grado 3 | 1 (0,7) |
| Vómitos | |
| Grado 1-2 | 8 (5,6) |
| Grado 3 | 1 (0,7) |
| Astenia | |
| Grado 1-2 | 16 (11,1) |
| Grado 3 | 5 (3,5) |
| Anorexia | |
| Grado 1-2 | 10 (7) |
| Alopecia | |
| Grado 1-2 | 7 (4,9) |
| Fiebre en las 72 horas posteriores al tratamiento | 29 (20,1) |
| Mucositis | |
| Grado 1-2 | 4 (2,8) |
| Grado 4 | 1 (0,7) |
| Hepatotoxicidad | |
| Grado 1-2 | 9 (6,3) |
| Grado 3 | 1 (0,7) |
| Nefrotoxicidad | |
| Grado 4 | 1 (0,7) |
| Neuropatía periférica | |
| Grado 1 | 6 (4,2) |
| Grado 4 | 2 (1,4) |
| Neumonitis tóxica | |
| Grado 1 | 1 (0,7) |
| Grado 3 | 1 (0,7) |
| Diarrea | |
| Grado 2 | 1 (0,7) |
| Estreñimiento | |
| Grado 1 | 1 (0,7) |
| Rash cutáneo | 6 (4,2) |
| Muertes tóxicas | 2 (1,4) |

significativos ($p < ,05$) para supervivencia más prolongada las siguientes características pre-tratamiento: sexo femenino (61 vs 29 semanas, $p = ,0139$), índice Karnofsky mayor a 70% (40 vs 29 semanas, $p = ,0100$), ausencia de hábito tabáquico (65 vs 31

TABLA III

Respuesta al tratamiento con la combinación de gemcitabina y vinorelbina

| Tipo de respuesta | Porcentaje (IC al 95%) |
|----------------------------|------------------------|
| Respuesta Global (RC + RP) | 36,8% (28,9-44,7) |
| Respuesta Completa (RC) | 2,8% |
| Respuesta Parcial (RP) | 34% |
| Sin Cambios (SC) | 43,8% |
| Enfermedad Progresiva (EP) | 13,9% |
| No evaluable (NE) | 4,2% |
| Muertes Tóxicas (MT) | 1,3% |

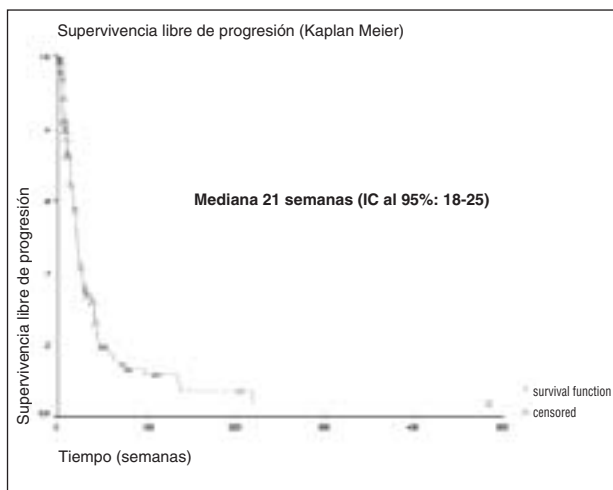


Figura 1. Representación de la supervivencia libre de progresión de los pacientes tratados con la combinación de gemcitabina y vinorelbina, curvas Kaplan-Meier; mediana 21 semanas (IC al 95%: 18-25).

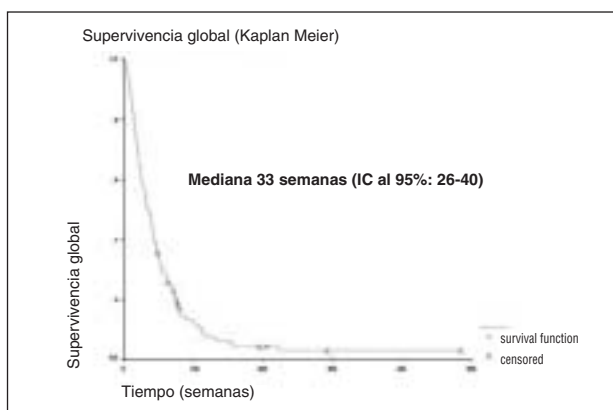


Figura 2. Representación de la supervivencia global de los pacientes tratados con la combinación de gemcitabina y vinorelbina, curvas Kaplan-Meier; mediana 33 semanas (IC al 95%: 26-40).

semanas, $p = ,0155$) e histología de adenocarcinoma frente a epidermoide, anaplásico de célula grande e indiferenciado (52 vs 25, 14 y 16 semanas respectivamente, $p = ,0001$). Para el resto de variables analizadas como la edad, presencia de co-morbilidad, síndrome general, estadio, número de localizaciones metastásicas, presencia de afectación pulmonar múltiple, metástasis en Sistema Nervioso Central (SNC), óseas, hepáticas y tratamiento previo local o quimioterápico, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla IV).

Análisis Multivariante

La influencia de todas las variables anteriormente mencionadas fue evaluada en un análisis multivariante, utilizando el modelo de regresión de Cox con la hipótesis de los Hazard Ratios (HR) proporcionales. Todas las variables continuas fueron agrupadas con los mismos criterios utilizados previamente, y dado que no se encontraron diferencias significativas entre las histologías distintas de adenocarcinoma, la variable de tipo histológico fue dividida en “adenocarcinoma” versus “no adenocarcinoma”. De forma adicional, para evaluar el efecto sobre la probabilidad de respuesta versus no respuesta al tratamiento de las variables estudiadas, se empleó la regresión logística.

Como queda descrito en la Tabla V, los únicos factores con valor pronóstico independiente para mayor supervivencia encontrados en nuestra muestra fueron el estado general (índice Karnofsky $>70\%$, HR 1,5; $p = ,02$), el menor número de localizaciones de la enfermedad (estadios IIIB o IV con 1 localización metastásica, HR 1,7; $p = ,02$) y la histología adenocarcinoma (HR 3; $p < ,0001$). Esta última variable fue la única que demostró tener un valor independiente predictivo de respuesta (HR 2,9; $p = 0,01$) en un análisis adicional como queda reflejado en la Tabla VI.

Discusión

La combinación GV ha sido ampliamente utilizada en el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado demostrando su eficacia y mejor perfil de toxicidad en estudios comparativos con respecto a esquemas de tercera generación basados en platino⁹⁻¹².

TABLA IV

Análisis univariante de factores pronósticos en relación con la supervivencia global

| <i>Variable</i> | <i>Categorías</i> | <i>N</i> | <i>Mediana Supervivencia (semanas)</i> | <i>P (Log Rank)</i> |
|------------------------------------|--------------------------|----------|--|---------------------|
| Género | Hombre | 124 | 29 | .0139 |
| | Mujer | 20 | 61 | |
| Edad | ≤ 60 años | 64 | 32 | .6952 |
| | > 60 años | 80 | 35 | |
| Karnofsky | > 70 % | 49 | 40 | .0100 |
| | ≤ 70 % | 95 | 29 | |
| Fumador | No | 15 | 65 | .0155 |
| | Sí | 129 | 31 | |
| Comorbilidad | No | 86 | 38 | .1276 |
| | Sí | 58 | 30 | |
| Síndrome general | No | 81 | 40.7 | .1363 |
| | Sí | 63 | 25.4 | |
| Estadio | IIIB | 21 | 41 | .1289 |
| | IV | 124 | 25 | |
| Histología | Adenocarcinoma | 66 | 52 | <.0001 } .5589 |
| | Epidermoide | 65 | 25 | |
| | Anaplásico célula grande | 14 | 14 | |
| | Desconocida | 5 | 16 | |
| Número localizaciones metastáticas | ≤ 1 | 97 | 37 | .2083 |
| | >1 | 47 | 30 | |
| Afectación pulmonar múltiple | No | 88 | 31 | .5890 |
| | Sí | 56 | 38 | |
| Metástasis SNC | No | 136 | 36 | .2313 |
| | Sí | 8 | 12 | |
| Metástasis óseas | No | 117 | 32 | .9660 |
| | Sí | 27 | 36 | |
| Metástasis hepáticas | No | 130 | 36 | .0660 |
| | Sí | 14 | 23 | |
| Cirugía o RT previas | No | 103 | 33 | .4543 |
| | Sí | 41 | 38 | |
| QT previa | No | 127 | 33 | .4991 |
| | Sí | 17 | 38 | |

En el estudio presente se llevó a cabo un análisis retrospectivo de la combinación GV utilizada en el tratamiento de 144 pacientes dentro de ensayos clínicos y de manera asistencial. Los resultados obtenidos

en tasa de respuestas objetivas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global se encuentran dentro de los intervalos descritos en ensayos prospectivos de la literatura. De esta for-

TABLA V

Análisis multivariante de factores pronósticos en relación con la supervivencia global

| <i>Variable</i> | β | <i>D.E.</i> | <i>HR</i> | <i>IC 95 %</i> | <i>p</i> |
|---|---------|-------------|-----------|-----------------|----------|
| Género Hombre Mujer | ,1159 | ,3821 | 1,1229 | ,5310 - 2,3749 | ,7616 |
| Edad ≤ 60 años > 60 años | -,1095 | ,1927 | ,8963 | ,6144 - 1,3076 | ,5700 |
| Karnofsky > 70 % ≤ 70 % | ,4502 | ,2071 | 1,5686 | 1,0452 - 2,3541 | ,0297 |
| Fumador No Sí | -,1759 | ,4429 | ,8387 | ,3521 - 1,9982 | ,6913 |
| Comorbilidad No Sí | -,1818 | ,2042 | ,8337 | ,5587 - 1,2441 | ,3732 |
| Síndrome general No Sí | -,2356 | ,1959 | ,7901 | ,5382 - 1,1600 | ,2292 |
| Estadio IIIB IV | ,3882 | ,3109 | 1,4744 | ,8015 - 2,7120 | ,2118 |
| Histología Adenocarcinoma Otras | 1,1313 | ,2374 | 3,0997 | 1,9465 - 4,9363 | < ,0001 |
| Número de localizaciones metastáticas < 1 > 1 | ,5332 | ,2420 | 1,7044 | 1,0606 - 2,7391 | ,0276 |
| Afectación pulmonar múltiple No Sí | -,4546 | ,2420 | ,6347 | ,3970 - 1,0147 | ,0576 |
| Metástasis SNC No Sí | ,3942 | ,4263 | 1,4832 | ,6431 - 3,4207 | ,3551 |
| Metástasis óseas No Sí | -,1382 | ,2804 | ,8709 | ,5027 - 1,5089 | ,6220 |
| Metástasis hepáticas No Sí | -,4083 | ,3202 | ,6648 | ,3549 - 1,2453 | ,2023 |
| Cirugía y/o Radioterapia previas No Sí | -,2807 | ,2326 | ,7553 | ,4787 - 1,1915 | ,2275 |
| Quimioterapia previa No Sí | -,1286 | ,3341 | ,8793 | ,4569 - 1,6924 | ,7003 |

TABLA VI

Análisis multivariante de factores pronósticos en relación con la respuesta a la combinación de GV

| <i>Variable</i> | β | <i>D.E.</i> | <i>HR</i> | <i>IC 95 %</i> | <i>p</i> |
|---|---------|-------------|-----------|-----------------|----------|
| Género Hombre Mujer | ,4763 | ,7980 | 1,6101 | ,3770 – 7,6936 | ,5506 |
| Edad ≤ 60 años > 60 años | ,0587 | ,4124 | 1,0605 | ,4726 – 2,3800 | ,8867 |
| Karnofsky > 70 % ≤ 70 % | -,1736 | ,4211 | ,8407 | ,3683 – 1,9189 | ,6802 |
| Fumador No Sí | -,9145 | ,9074 | ,4007 | ,0677 – 2,3723 | ,3135 |
| Co-morbilidad No Sí | -,5318 | ,4244 | ,5876 | ,2558 – 1,3498 | ,2102 |
| Síndrome general No Sí | -,5912 | ,4148 | ,5537 | ,2456 – 1,2483 | ,1541 |
| Estadio IIIB IV | ,9793 | ,6722 | 2,6626 | ,7130 – 9,9423 | ,1452 |
| Histología Adenocarcinoma Otras | 1,0694 | ,4485 | 2,9136 | 1,2096 – 7,0180 | ,0171 |
| Número de localizaciones metastásicas < 1 > 1 | ,4013 | ,4791 | 1,4938 | ,5840 – 3,8204 | ,4023 |
| Afectación pulmonar múltiple No Sí | -,4957 | ,4951 | ,6091 | ,2308 – 1,6076 | ,3167 |
| Metástasis SNC No Sí | 1,5322 | 1,2053 | 4,6283 | ,4360 – 49,1331 | ,2037 |
| Metástasis óseas No Sí | ,0876 | ,5747 | 1,0916 | ,3539 – 3,3670 | ,8788 |
| Metástasis hepáticas No Sí | -,0926 | ,7136 | ,9115 | ,2251 – 3,6915 | ,8967 |
| Cirugía y/o Radioterapia previas No Sí | ,1760 | ,5209 | 1,1924 | ,4296 – 3,3099 | ,7355 |
| Quimioterapia previa No Sí | ,6021 | ,7174 | 1,8260 | ,4475 – 7,4501 | ,4013 |

ma se cumplió uno de los cometidos de nuestro análisis al confirmar la eficacia terapéutica de la combinación GV asociada a una toxicidad aceptable en un grupo de pacientes no seleccionados con CPNM avanzado.

A pesar de los resultados, un porcentaje elevado de pacientes siguen sin beneficiarse de ese u otro tipo de tratamiento citotóxico con una mediana de supervivencia en la mayoría de los casos menor al año, lo que traduce la heterogeneidad de la patología tumoral. En ese sentido, en el momento actual no existe un criterio unánime para definir factores predictivos y pronósticos relacionados con unos mejores resultados terapéuticos. Esta disyuntiva se manifestó claramente en una revisión de 887 publicaciones referentes a factores pronósticos en cáncer de pulmón, en la que el abanico de características estudiadas (169 en total), el bajo tamaño de la muestra en la mayoría de los estudios, la heterogeneidad en el diseño y la escasa reproducibilidad dieron lugar a la ausencia de conclusiones definitivas²⁵. Quizás por ello, la guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) del año 2003 propuso únicamente como factores pronósticos principales el estadio de la enfermedad por TNM y el estado general del paciente¹⁴. Otro dato a tener en cuenta es la aplicabilidad que pueden tener los estudios realizados en las décadas de los años 80 y 90, en los que se analizaron poblaciones tratadas con esquemas antiguos y no todos basados en platino. Dos de esos trabajos coinciden en identificar al estado general y el sexo masculino como factores pronósticos asociados a una menor supervivencia^{15,16}. Además, en el de Finkelstein y cols.¹⁵ también se recogieron la presencia de metástasis óseas, hepáticas y/o subcutáneas, la pérdida de peso, el dolor en hombros/miembros superiores y el carcinoma anaplásico de célula grande como factores de mal pronóstico, mientras que en el de Albain y cols.¹⁶ se añadieron el tratamiento sin platino y la edad mayor de 70 años como otros factores adversos. Una publicación posterior realizada por Paesmans y cols.¹⁷ en la que todos los pacientes recibieron esquemas basados en platino, coincide con las conclusiones de los dos trabajos previos describiendo como factores independientes de mal pronóstico el sexo masculino y el índice Karnofsky menor o igual al 70%, a los que se incorporaron también el estadio IV, recuento leucocitario anormal, metástasis cutáneas, hipercal-

cemia y edad mayor de 60 años. Un trabajo más reciente de Hoang y cols.²⁵ llevado a cabo sobre pacientes tratados con combinaciones de tercera generación con platino, describió además del estado general, otros 5 factores clínicos relacionados con peor supervivencia como la presencia de metástasis subcutáneas, hepáticas, cuatro o más localizaciones metastásicas, pérdida de apetito y ausencia de cirugía previa.

La aparición en los últimos años de nuevos fármacos activos en CPNM y el desarrollo de esquemas sin platino de tercera generación plantean la duda sobre si las conclusiones expuestas en las publicaciones anteriores pueden ser aplicables a esta nueva situación. Por ello, en nuestro trabajo se pretendió identificar características clínicas asociadas a un mejor pronóstico en pacientes tratados con la combinación de GV e intentar determinar si son equiparables a las ya citadas en la literatura, teniendo en cuenta y como diferencia con los anteriores estudios que el tratamiento utilizado fue uniforme.

Tomando como orientación las variables clínicas más estudiadas en la bibliografía, en nuestro análisis univariante se encontraron varias características asociadas a mejor supervivencia coincidiendo con otros trabajos, como el índice Karnofsky mayor a 70% y el sexo femenino. Otros dos factores como la ausencia de tabaquismo y la histología de adenocarcinoma fueron también significativos, no descritos en otros trabajos citados con anterioridad^{15-17,25}, aunque se debe destacar que el antecedente del hábito tabáquico sólo estaba recogido en el estudio de Albain y cols.¹⁶. No obstante, otros autores como Nordquist y cols.²⁷ sí relacionaron la existencia del antecedente de hábito tabáquico con un pronóstico adverso en un análisis de pacientes con diagnóstico exclusivamente de adenocarcinoma de pulmón. Haciendo referencia a la histología como factor pronóstico, existe otro estudio previamente mencionado y que coincide con nuestro dato, aunque en su caso relaciona una menor supervivencia con el subtipo anaplásico de célula grande¹⁵.

En el análisis multivariante realizado, los factores que se relacionaron con mayor supervivencia de manera significativa fueron la histología, la enfermedad limitada a 1 o ninguna localización metastásica y el estado general. El primero de ellos obtuvo el HR más significativo (HR=3; IC 95% 1,9-4,9; $p < 0,0001$) a favor de la histología de adenocarcino-

ma y fue además la única variable con valor predictivo independiente sobre la probabilidad de respuesta (HR=2,9; IC 95% 1,2-7; p=, 01) lo que podría sugerir una mayor sensibilidad de este tipo histológico a la combinación GV. Esos datos coinciden con los descritos en el trabajo realizado en Taiwan y publicado por Chen y cols.²⁸ en el que vieron exclusivamente una relación significativa de respuesta entre la histología de adenocarcinoma y la combinación de GV. Existe otro estudio llevado a cabo por el Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES study)²⁹ utilizando la gemcitabina o la vinorelbina como agentes únicos o su combinación en pacientes mayores de 70 años en el que se analizó de forma retrospectiva factores relacionados con la supervivencia. En el mismo, no se describió a ningún subgrupo histológico con valor pronóstico pero sí el número de localizaciones metastáticas y el estado general de los pacientes coincidiendo con nuestros hallazgos. En ese sentido, la descripción del estado general como factor pronóstico independiente está en la línea de lo descrito en la mayoría de los estudios y con la Guía de ASCO ya mencionados, catalogándolo por ello quizás, como el más relevante y a tener en cuenta en los pacientes con esta patología.

En el caso de otras variables que no alcanzaron significación estadística pronostica como el estadio de la enfermedad, y la localización metastática, pudo deberse a las limitaciones del tamaño de la muestra o el carácter retrospectivo de nuestro análisis. No obstante, esas discrepancias dan soporte para la búsqueda de otros factores moleculares que puedan explicar mejor la variabilidad de resultados obtenidos con distintos agentes citostáticos y citotóxicos así como en el pronóstico de los pacientes con CPNM y que en la actualidad están empezando a desarrollarse³⁰⁻³².

Para concluir, se puede decir que la combinación de GV representa una adecuada opción terapéutica en la práctica clínica para el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de CPNM avanzado. Los hallazgos de nuestro trabajo retrospectivo realizado sobre un grupo de pacientes tratados con la misma combinación, coinciden con el resto de la bibliografía en definir al estado general como un factor pronóstico independiente. El mayor porcentaje de respuestas y mejor supervivencia hallado en la histología de adenocarcinoma, sugiere una posible ventaja

en ese subgrupo de pacientes tratados con gemcitabina y vinorelbina. Este tipo de análisis clínico, además de la aportación actual de la biología molecular, serán los que en un futuro inmediato permitirán definir el mejor y más específico tratamiento asociado a una menor toxicidad para cada tipo de paciente.

Correspondencia:

Dra. M. Luque Cabal
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Central de Asturias
Julián Clavería, s/n
E-33006 Oviedo
malucab@hotmail.com

Bibliografía

1. Kelly K, Crowley J, Bunn PA Jr, 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;19:3210-3218
2. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M, et al. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4285-4291
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002;346:92-98
4. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3016-3024
5. Smit EF, Van Meerbeeck JP, Lianes P, et al. Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small cell lung cancer: A phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group - EORTC 08975. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3909-3917
6. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001; 357: 1478-1484
7. Pujol JL, Breton JL, Gervais R et al. Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a phase III study addressing the case for cisplatin. *Ann Oncol* 2005; 16: 602-610
8. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3578-3585

9. Gridelli C, Gallo C, Shepherd FA, et al. Gemcitabine plus vinorelbine compared with cisplatin plus vinorelbine or cisplatin plus gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the Italian GEMVIN Investigators and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3025-3034
10. Alberola V, Camps C, Provencio M, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3207-3213
11. Tan EH, Szczesna A, Krzakowski et al. Randomized study of vinorelbine-gemcitabine versus vinorelbine-carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 49: 233-240
12. Laack E, Dickgreber N, Muller T et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2348-2356
13. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB, Feld RD, Cerny T, Shepherd FA. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2926-2936
14. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology Treatment of unresectable non-small cell lung cancer Guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22(2): 330-353
15. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small cell lung cancer: An eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-709.
16. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small cell lung cancer: The Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9:1618-1626
17. Paesmans M, Sculier JP, Libert P et al. Prognostic factors for survival in advanced non-small cell lung cancer: Univariate and multivariate analyses including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1,052 patients_The European Lung Cancer Working Party. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1221-1230
18. Esteban E, Fra J, Corral N et al. Phase I/II study of gemcitabine plus vinorelbine in non-small cell lung cancer. *Invest New Drugs* 2002; 20: 73-82
19. Esteban E, Fra J, Fernández Y et al. Gemcitabine and vinorelbine versus cisplatin, gemcitabine and vinorelbine as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: Results of a prospective randomized phase II study. *Invest New Drugs* 2006; 24: 241-248
20. Fernández Y, Esteban E, Villanueva N et al. Prospective randomized phase II study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine and docetaxel combination in patients with previously untreated advanced non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24: Abstract 17052
21. Miller AB, Hooqstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214
22. Nie NH, Hull CH, Jenkins JG et al. Statistical Package for the Social Sciences. Chicago, IL SPSS Inc, 1988
23. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481
24. Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London, United Kingdom. Chapman & Hall, 1984
25. Brundage M, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002; 122:1037-1057
26. Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on Eastern Cooperative Oncology Group data. *J Clin Oncol* 2005; 23:175-183.
27. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A. Improved Survival in Never-Smokers vs Current Smokers With Primary Adenocarcinoma of the Lung. *Chest*. 2004; 126:347-351
28. Chen YM, Perng RP, Yang KY et al. A multicenter phase II trial of vinorelbine plus gemcitabine in previously untreated inoperable (stage IIIB/IV) non-small cell lung cancer. *Chest* 2000; 117: 1583-1589
29. Maione P, Perrone F, Gallo C et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study. *J Clin Oncol* 2005; 28: 6865-6872
30. Gurubhagatula S, Liu G, Park S et al. XPD y XRCC1 genetic polymorphisms are prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22:2594-2601
31. Taron M, Rosell R, Felip E et al. BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Human Molecular Genetics* 2004; 13: 2443-2449
32. Ramírez JL, Rosell R, Taron M et al. 14-3-3 _ methylation in pretreatment serum circulating DNA of Cisplatin-plus-gemcitabine-treated advanced non-small cell lung cancer patients predict survival: The Spanish Lung Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:9105-9112