

## CLINICA, CIRUGIA, ESPECIALIDADES

### ESTUDIO EN FASE II DE NAVELBINE + CISPLATINO + ETOPOSIDO EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE PULMON NO CELULAS PEQUEÑAS INOPERABLE.

Eduardo Richardet, Lucas Carranza, Agustín Uribe, Hugo Tolocka, Carlos Cresta, Elisa Uribe, Malisa Uribe.

Hospital Italiano de Córdoba.

Carrera de Postgrado en oncología, Universidad Católica de Córdoba. Argentina.

#### RESUMEN

40 pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas avanzado no tratados previamente fueron incluidos en un estudio en fase II con vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8, etoposido 60 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 c/28 días por 6 ciclos. Hubo 31 hombres y 9 mujeres, siendo de 54 años el promedio de edad con "performance status" grado 0-2. Todos fueron evaluables para toxicidad y 31 lo fueron para respuesta. 10 pacientes se encontraban en estadio IIIb y 21 en estadio IV. Se obtuvieron 42% de respuestas objetivas y una sobrevida global de 9 meses, lo que justifica estudios posteriores.

#### INTRODUCCION

El Cáncer de pulmón representa la neoplasia causante de muerte más común entre los hombres en EEUU y ha superado al cáncer de mama en la mujer como índice de mortalidad en el mismo país. La incidencia de cáncer de pulmón en EEUU excedió los 70 casos por cada 100.000 hombres con 161.000 nuevos casos y 146.000 muertes en 1992 (13).

El cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) representa el 82% del total, englobando varios tipos histológicos, entre los que se destacan el adenocarcinoma y el epidermoide (23). Actualmente, el estadio III B, que incluye pacientes con T4 o N3, usualmente se considera irreseccable como fue corroborado

en un amplio estudio retrospectivo donde se encontró una sobrevida global a 5 años del 6% en pacientes tratados con cirugía sola (27). Se considera por lo tanto a la Radioterapia y/o la Quimioterapia como los tratamientos estándar en esta situación (1, 9, 10, 18, 28).

En el momento del diagnóstico, aproximadamente un 70% de los pacientes tienen enfermedad locorregional avanzada o ya metástasis a distancia (5). Para este último caso el tratamiento instituido es la quimioterapia. Como monodroga los agentes de mayor actividad incluyen el cisplatino, la mitomicina, la vinblastina, la vindesina, la ifosfamida y el etoposido con respuestas objetivas en el orden del 15% (22).

Como poliquimioterapia podemos dividir los esquemas sin cisplatino y aquellos que sí lo incluyen. En el primer grupo se puede nombrar al CAMP (ciclofosfamida, doxorubicina, metotrexate y procarbazona) con respuestas globales que oscilan, según las distintas publicaciones, entre el 17-35% (3, 31, 32, 34) y al MACC (metotrexate, doxorubicina, ciclofosfamida y lomustine) también con respuestas variables del 12 al 44% (7, 35).

En los años 80, al desarrollarse el cisplatino para uso clínico, se introduce el CAP (ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino) con respuestas del 27-39% (11, 14, 21). Gralla y col. (17) combinan el cisplatino y la vindesina observando un 43% de respuestas objetivas; Mason y Catalano introducen el MVPE (mitomicina, vinblastina y cisplatino) con 53%

de respuestas objetivas (26). Más tarde la combinación de Cisplatino y Etopósido dió respuestas oscilantes entre el 20 - 38% según las distintas series (20, 24, 30, 31). Se están desarrollando nuevas drogas en el tratamiento del CPNCP entre las que se encuentra el Vinorelbine (Navelbine), que actúa sobre el ensamblaje de los microtúbulos celulares, con respuestas del 22%(15).

Considerando estos conceptos se decidió realizar un ensayo en fase II para evaluar el tratamiento quimioterapéutico con Navelbine, cisplatino y etopósido en el CPNCP avanzado.

## MATERIAL Y METODOS

Pacientes elegibles para este estudio requerían confirmación histopatológica de CPNCP que fueran estadificados como IIIb y IV de acuerdo al sistema TNM de la UICC/AJCC (33). Los estudios previos a esta estadificación fueron: examen físico, Rx de Tórax, TAC de tórax y abdomen, centellograma óseo corporal total, broncofibroscopía. Los pacientes no debían haber recibido ningún tratamiento quirúrgico, radioterápico ni quimioterápico previos al ingreso ni tampoco modificadores de la respuesta biológica. Antes del ingreso se requirió un Performance Status de 0-2 según la escala de la OMS, recuentos de glóbulos blancos superior a 4000, neutrófilos absolutos > 2000, plaquetas > 100.000 y valores institucionales normales de hemoglobina, uremia, creatininemia, bilirrubinemia, GOT, GPT, fosfatasa alcalina y uricemia.

El esquema de tratamiento fue el siguiente: Navelbine 20 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8, Etopósido 60 mg/m<sup>2</sup> días 1-3 y Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1, repetidos cada 28 días, a lo que se adicionó tratamiento antiemético con ondansetron y dexametasona y la administración de hiperhidratación y manitol previos al Cisplatino. Los pacientes fueron evaluados a los 10 y 21 días de comenzado cada ciclo. Luego de completar el 3er. ciclo los pacientes fueron evaluados con TAC de Tórax y Abdomen y el estudio que permitió la medición previa de la enfermedad (para metástasis ósea fue la radiología). Posteriormente se tasó la respuesta tumoral de acuerdo al siguiente criterio:

**Respuesta Completa (RC):** desaparición de toda evidencia de lesión medible sin aparición de nuevas lesiones por un periodo no menor de 4 semanas.

**Respuesta Parcial (RP):** disminución de >50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones medibles sin progresión de ninguna.

**Progresión de la enfermedad (P):** al aumento de más del 50% de la suma de los productos de las lesiones medibles.

**Enfermedad Estable (EE):** fue definida a aquella que no califica en ninguna de las anteriores.

Luego del 3er. ciclo y de la evaluación de respuestas, aquellos pacientes con RC, RP y EE continuaron con 3 ciclos más y a los que progresaron se los retiró del protocolo. Los pacientes que no completaron los 3 primeros ciclos fueron considerados aptos para medir toxicidad.

## RESULTADOS

Entre Octubre de 1991 y Mayo de 1994 fueron incluidos en el Servicio de Oncología del Hospital Italiano de Córdoba 40 pacientes con diagnóstico histológico de CPNCP. El promedio de edad fue de 54 años (37-70 años) de los cuales 77,5% fueron hombres y 25% tuvieron pérdida de peso mayor al 10% del peso corporal total. El Performance Status fue 27,5% grado 0, 35% grado 1 y 37,5% grado 2.

La distribución por tipos histológicos fue: adenocarcinoma 35%, epidermoide 37,5%, células grandes 10%, adenoescamoso 2,5% y citología 15%. Hubo 29 pacientes (72,5%) en estadio IV y el resto fueron IIIb. Estas características se presentan en la tabla I.

Tabla I - Características de los pacientes

Nº registrado	40
Edad media (años)	54
variación (años)	37-70
Sexo (hombre/mujer)	31/9
Pérdida de peso :	
<10% P. Corporal	30 ptes. (75%)
>10% P. Corporal	10 ptes. (25%)
"Performance Status" :	
Grado 0	27,5%
Grado 1	35%
Grado 2	37,5%

Tabla I - Características de los pacientes (cont.)

Nº registrado	40
Estadio :	
IIIb	11 ptes. (27,5%)
IV	29 ptes. (72,5%)
Histología :	
Epidermoide	15 ptes. (37,5%)
Adenocarcinoma	14 ptes. (35%)
Citología	6 ptes. (15%)
Céls. Grandes	4 ptes. (10%)
Adenoescamoso	1 pte. (2,5%)

De estos 40 pacientes, 31 fueron considerados evaluables para respuesta y todos lo fueron para toxicidad luego de haberse realizado un promedio de 4,6 ciclos de quimioterapia para ambos grupos. Dentro de los 31 evaluables 32,2% fueron estadio IIIb (10 ptes.) y 67,8% estadio IV (21 ptes.) La distribución de las metástasis se presentan en las Tablas II y III.

Tabla II - Ubicación de las metástasis

Nro. de pacientes	21	/	100%
Suprarrenal	7	/	33,3%
Oseas	5	/	23,8%
Pulmonar	5	/	23,8%
Hepáticas	3	/	14,2%
Subcutáneas	2	/	9,5%
Ganglionar	2	/	9,5%
Cerebral	1	/	4,7%
Páncreas	1	/	4,7%
Bazo	1	/	4,7%

Tabla III - Distribución por número de sitios metastásicos

Nro de pacientes	21	/	100%
1 sitio	16	/	76,2%
2 sitios	4	/	19 %
4 sitios	1	/	4,7%

Se obtuvieron 1 RC (3,2%), 12 RP (38,7%), 13 EE (42%) y 5 P (16,1%) con un 42% de respuestas objetivas (RC+RP).

La distribución de las respuestas según el estadio y según el número de sitios metastásicos se presentan en las Tablas IV y V respectivamente.

Tabla IV - Respuestas según el estadio

Estadio IIIb		(10 pacientes)	
RC	0	/	0%
RP	5	/	60%
EE	4	/	40%
P	0	/	0%
Estadio IV		(21 pacientes)	
RC	1	/	4,7%
RP	6	/	28,6%
EE	9	/	42,8%
P	5	/	23,8%

Tabla V - Respuestas según el número de sitios metastásicos

1 sitio: 16 pacientes			
RC	1	/	6,2%
RP	7	/	43,7%
EE	6	/	37,5%
P	2	/	12,5%
2 sitios: 4 pacientes			
EE	2	/	50%
P	2	/	50%
4 sitios: 1 paciente			
P	1	/	100%

El tiempo libre de progresión (TLP) fue 143,2 días (28-841) para el total de los evaluables con un valor de 198,5 días en los estadios IIIb (28-841 días) y 88 días (30-192) para los estadios IV. En cuanto a la supervivencia media global (SG) fue, para todos los pacientes, 267,6 días (28-871 días) y discriminando por estadios: 349,7 días (28-871) para los IIIb y 185,5 días (65-462 días) para los IV. Entre los IIIb hay 2 pacientes vivos y 2 perdidos de la consulta; dentro de los IV 18 han fallecido mientras que 2 permanecen vivos.

Se evaluó la toxicidad en donde se destacó la leucopenia grado III-IV (12,5%), neutropenia grado III-IV (12,5%) y la flebitis química grado II (22,5%). Hubo 2 muertes relacionadas al tratamiento por neutropenia febril y sepsis (5%). (Tabla VI).

Tabla VI - Toxicidad

Tipo	Grado III		Grado IV	
	n	%	n	%
Leucopenia	3	7,5	2	5
Neutropenia	3	7,5	2	5
Trombocitopenia			1	2,5
Renal	2	5		
Vómitos	2	5		
Infiltración	9	22,5		

Muertes por toxicidad: 2 pacientes (5%)

## DISCUSION

Numerosos ensayos randomizados han comparado la quimioterapia versus el tratamiento de soporte en CPNCP en estadio IV. Entre éstos está el trabajo multicéntrico canadiense (28) en el que se encontraron diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión (vindesina + CDDP vs. soporte) y en la sobrevida media (vindesina + CDDP vs. soporte y CAP vs. soporte). Hallazgos que confirmaron Cellerino y col (6), Ganz y col (16) y Kaasa y col (19). Basados en estos estudios se comenzaron a desarrollar ensayos en fase II y III para evaluar la efectividad de los distintos regímenes de quimioterapia, algunos de los cuales fueron citados en la introducción.

De las distintas combinaciones terapéuticas posiblemente el Cisplatino + el etopósido ha sido la más extensamente evaluada con índices de respuestas objetivas entre un 20-38% (20, 24, 29, 31).

Uno de los grupos que más ha estudiado la quimioterapia del cáncer de pulmón es el ECOG. En 1986 este grupo presentó los resultados del estudio EST 1581, el cual comparaba 4 regímenes diferentes con probada eficacia en fase II; en los resultados no se observaron diferencias significativas en los índices de respuestas: CAMP 17%, MVP 31%, Etopósido + Cisplatino 20% y vindesina + Cisplatino 25% (31). Este y otros ensayos randomizados por el ECOG (4) han mostrado que las respuestas obtenidas en fases previas no se reprodujeron en fase III. Generalmente las distintas combinaciones de agentes quimioterápicos dieron rangos de respuestas objetivas de no más del 30%. Así también, la inclusión de nuevas drogas como la Ifosfamida mostró similares resultados con respuestas objetivas del 20-27% (12, 25, 29).

Por lo tanto, la conducta de buena parte de los grupos terapéuticos es optar por el régimen menos tóxico a igual respuesta. Las toxicidades más a menudo observadas en los trabajos citados previamente fueron la mielosupresión y la emesis, aunque los mismos fueron realizados antes de la introducción de los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (G-CSF y GM-CSF) y de los antagonistas de la serotonina (ondansetron y granisetron).

El Vinorelbine (Navelbine), un nuevo alcaloide de la vinca semisintético, está siendo evaluado en CPNCP avanzado ya en fases II y III, con respuestas objetivas entre un 26-44% a dosis semanales de 30 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa (36). Un 33% de respuestas objetivas ha sido reportado en 69 pacientes previamente no tratados (26% para los estadios IV y 29% para la suma de los IIIb y IV) en otro trabajo a igual esquema, en donde la toxicidad limitante fue la neutropenia (8).

Con respecto al vinorelbine (V) en combinación con Cisplatino (P), Berthaud y col (2) evaluaron en fase I y II este regimen con 30 mg/m<sup>2</sup> de V semanal y P 120 mg/m<sup>2</sup> cada 4-6 semanas en 32 pacientes (13 localmente avanzados y 19 metastásicos), obteniéndose un 33% de respuestas parciales con una duración media de las mismas de 30 semanas y una sobrevida media de 11 meses. De nuevo la toxicidad limitante fue la neutropenia, por lo que los autores sugieren una dosis útil de 25 mg/m<sup>2</sup> de vinorelbine en posteriores estudios.

## CONCLUSION

Creemos que los resultados obtenidos en el presente trabajo en estadio IV son concordantes con la literatura en cuanto a respuesta y sobrevida, pero consideramos necesario evaluar el aumento de la dosis de vinorelbine o de vinorelbine y cisplatino. Por otra parte es lícito comparar este esquema con la combinación cisplatino y etopósido en un estudio randomizado. Con respecto al estadio IIIb sería útil la evaluación de este regimen seguido por radioterapia.

La toxicidad fue aceptable con neutropenia como toxicidad limitante. La alta incidencia de flebitis hace necesario la utilización de catéteres implantables.

## ABSTRACT

40 patients with advanced non-small cell lung cancer not previously treated were included in a study at phase II with vinorelbine 20 mg/Sq.m days 1 and 8, etoposide 60 mg/sq.m days 1-3 and cisplatin 75 mg/sq.m day 1 each 28 days for 6 cycles.

There were 31 men and 9 women, being the average age of 54 years, with "performance Status" grade 0-2. All of them could be evaluated for toxicity and 31 for responsiveness. 10 patients were in stage IIIb and 21 at stage IV. 42% of objective responses were obtained and an overall survival of 9 months, which justifies further studies.

## REFERENCIAS

1. Belani Ch: Multimodality Management of Regionally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Semin Oncol* 4:302-314, 1993.
2. Berthaud P, Le Chevalier T, Ruffie P: Phase I-II study of Vinorelbine (Navelbine) plus Cisplatin in Advanced non small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 28(11):1863-1865, 1992.
3. Bitran J D, Desser R K, De Meester T: Metastatic non-coat cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 62:1595-1597, 1978.
4. Bonomi P D, Finkelstein D M, Ruckdeschel J C: Combination chemotherapy versus single agent followed by combination chemotherapy in stage IV non-small cell lung cancer: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 7:1602-1613, 1989.
5. Boring C C, Squires T S, Tong T: Cancer Statistics CA. *Cancer J Clin* 42:19-43, 1992.
6. Cellerino R, Tummarello D, Porfiri E: Non-small cell lung cancer. A prospective randomized trial with alternating chemotherapy CEP/MEC' versus non treatment. *Eur J Cancer Clin Oncol* 24:1839-1843, 1988.
7. Chainian A P, Mandel E M, Holland J F: MACC (methotrexate adriamicyn, cyclophosphamide, and CCNU) in advanced lung cancer. *Cancer* 43:1590-1597, 1979.
8. Depierre A, Lemarié E, Dabouis G: A phase II study of Navelbin (vinorelbine) in the treatment of non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 14:115-119, 1991.
9. Dillman R, Seagren S, Propert K A: Randomized trial of induction chemotherapy plus high dose radiation versus radiation alone in stage III non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 940-945, 1990.
10. Donnadieu N, Paesmans M, Sculier J: Chemotherapy of non-small cancer according to disease extent: A meta-analysis of the literature. *Lung Cancer* 7:243-252, 1991.
11. Eagan R F, Ingle J N, Frytak S: Platinum-based polychemotherapy versus dianhydrogalactitol in advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 61:1339-1345, 1977.
12. Einhorn L H, Loerher P J, Williams S D: Random prospective study of vindesine versus vindesine plus high-dose cisplatin plus mitomycin C in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 7:1037-1043, 1986.
13. *Epidemiology Cancer Statistics*. CA, 41:19-36, 1991.
14. Evans W K, Feld R, DeBoer G: Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of non-small cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 65:941-945, 1981.
15. Fernandez O, Bruno J, Mickiewicz E: Randomized comparison of navelbin (NVB) and cisplatin (CDDP) versus navelin alone in patients with inoperable non-small cell lung carcinoma (NSCLC). *Proc 15th International Cancer Congress. J Cancer Res Clin Oncol.* V 116:Suppl, 1990.
16. Ganz P A, Figlin R A, Haskell C M: Supportive versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer* 63:1271-1278, 1989.
17. Gralla R J, Casper E S, Kelsen D P: Cisplatin and vindesin combination chemotherapy for advanced carcinoma of lung: A randomized trial investigating two schedules. *Ann Intern Med* 95:414-420, 1981.
18. Green M, Stoopler M, Anderson J: Vinblastine (V) and cisplatin (CDDP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Clin Oncol* 4:176, 1985.
19. Kaasa S, Lund E, Thorud E: Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer* 67:2443-2447, 1991.
20. Klastersky J: Therapy with cisplatin and etoposide for non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1 (suppl 3) 13:104-114, 1986.
21. Knost J A, Greco F A, Hande K R: Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 61:1339-1345, 1977.
22. Kris M, Cohen E, Gralla R: An analysis of 134 phase II trials in non-small cell lung cancer. *Proc IV World Conf Lung Cancer* 4:39, 1985 (abstr.).

23. Linnoila I: Pathology of non-small cell lung cancer: New diagnostic approaches. *Hematol Oncol Clin North Am*: 1027-1051, 1990.
24. Longeval E, Klastersky J: Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. A study by the EORTC lung cancer working party. *Cancer* 50:2751-2756, 1982.
25. Luedke D W, Einhorn L, Omura G A: Randomized comparison of regimen versus minimal chemotherapy in non-small cell lung cancer: A southeastern cancer study group trial. *J Clin Oncol* 8:886-891, 1990.
26. Mason B A, Catalano R B: Mitomycin, vinblastine and Cisplatin combination chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:447, 1980.
27. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K: Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 96:440-447, 1988.
28. Rapp E, Pater J L, Willan A: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer-Report of Canadian Multicenter Trial. *J Clin Oncol* 6:633-641, 1988.
29. Rosell R, Abad-Esteve A, Morenno I: A randomized study of two vindesine plus cisplatin-containing regimens with the addition of mitomycin C or Ifosfamide in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 65:1692-1699, 1990.
30. Rosso R, Salvati F, Ardizzoni A: Etoposide versus etoposide plus high-dose cisplatin in the management of advanced non-small cell lung cancer. *Cancer* 66:130-134, 1990.
31. Ruckdeschel J C, Finkelstein D M, Ettinger D S: A randomized trial of the most active regimens for metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 4:14-22, 1986.
32. Shepard K V, Golomb H M, Bitrand J D: CAMP chemotherapy for metastatic non-oat cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 56:2385-2390, 1985.
33. TNM staging system. UICC/AJCC, 1988.
34. Vogelzang N J, Bonomi P D, Rossof A H: Cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate, and procarbazine (CAMP) treatment of non-oat cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep* 62:1595-1597, 1978.
35. Vogl S E, Mehta C R, Cohen M H: MACC chemotherapy for adenocarcinoma and epidermoid carcinoma of the lung. Low response rate in a cooperative group study. *Cancer* 44:864-868, 1979.
36. Yokoyama A, Furuse K, Niitani H: Multiinstitutional phase II study of Navelbin (vinorelbine) in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 14:115-119, 1991.