



ORIGINAL

Perfil de toxicidad y adherencia del esquema farmacoterapéutico gemcitabina-carboplatino en cáncer de pulmón no microcítico

D. Gómez Herrero^{a,*}, A. Albert Marí^{a,b}, M. Merino Sanjuán^{b,c}, M.L. Boquera Ferrer^a y N. Víctor Jiménez Torres^{a,b}

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

^b Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, Valencia, España

^c Instituto de Reconocimiento Molecular y Desarrollo Tecnológico, Centro Mixto Universidad Politécnica de Valencia-Universidad de Valencia, Valencia, España

Recibido el 16 de junio de 2010; aceptado el 23 de septiembre de 2010

Disponible en Internet el 2 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Carboplatino;
Gemcitabina;
Cáncer de pulmón no
microcítico;
Toxicidad;
Adherencia

Resumen

Objetivo: Analizar la relación entre las dosis administradas de gemcitabina-carboplatino (GEM-CARBO) y la incidencia y grado de toxicidad, hematológica y renal, y la adherencia al tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Métodos: Estudio retrospectivo de 37 meses de duración. El conjunto mínimo de datos para realizar el seguimiento de los pacientes se obtuvo con ayuda del programa informático Farmis-Oncofarm[®] y de las historias clínicas y farmacoterapéuticas.

La toxicidad hematológica se evaluó de acuerdo con la Common Toxicity Criteria 3.0. La toxicidad renal se valoró a partir de los datos de concentración sérica de creatinina y el aclaramiento de creatinina.

Resultados: Se han incluido en el estudio 31 pacientes a los que se les administraron un total de 122 ciclos. La incidencia de anemia y neutropenia grado III fue de un 34,0 y un 30,8%, respectivamente, de trombocitopenia de grado III del 3,8% y de grado IV del 7,7%. No se ha identificado ningún caso de toxicidad renal. El 65,0% de los pacientes recibieron más del 85,0% de la dosis de carboplatino teórica planeada y el 58,0% de los pacientes recibieron más del 85,0% de la dosis de gemcitabina teórica planeada. Se retrasó la administración en el 18,0% de los ciclos prescritos.

Conclusiones: La indicación y prescripción del esquema GEM-CARBO se ha ajustado con unas evidencias científicas sólidas, pero su toxicidad hematológica ha limitado su uso y ha dificultado la administración de la intensidad de dosis prevista comprometiendo la efectividad del tratamiento.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gomez.die@gva.es (D. Gómez Herrero).

KEYWORDS

Carboplatin;
Gemcitabine;
Non-small cell lung
cancer;
Toxicity;
Adherence

Toxicity profile and adherence to the pharmacotherapeutic regimen of gemcitabine-carboplatin in non-small cell lung cancer**Abstract**

Objective: To analyse the relationship between doses of gemcitabine-carboplatin (GEM-CARBO) administered and incidence and level of haematological and renal toxicity, and the adherence to the treatment in patients with non-small cell lung cancer.

Methods: Retrospective study which lasted for 37 months. We were able to obtain the minimum set of data needed to carry out the follow-up with the help of Farmis-Oncofarm® software and the medical and pharmacotherapeutic records.

The haematological toxicity was assessed in accordance with the Common Toxicity Criteria 3.0. Renal toxicity was evaluated using serum creatinine levels and creatinine clearance.

Results: Thirty-one patients were included in the study who were administered a total of 122 cycles. There was a 34.0% and 30.8% incidence of anaemia and grade 3 neutropaenia, respectively. There was also a 3.8% and 7.7% incidence of grade 3 and grade 4 thrombocytopenia, respectively. No cases of renal toxicity were found. 65.0% of patients received more than 85.0% of the planned theoretical dosage of carboplatin and 58% of patients received more than 85.0% of the planned theoretical dosage of gemcitabine. Administration was delayed in 18.0% of the cycles prescribed.

Conclusions: The indication and prescription of the GEM-CARBO regimen was adjusted in accordance with solid scientific evidence, but its haematological toxicity limited its use and made it difficult to maintain the dose intensity foreseen in the study. This compromised the effectiveness of the treatment.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de pulmón es el más frecuente del mundo, se estima que su incidencia global se incrementa un 0,5% anualmente y se establece como la principal causa de muerte relacionada con cáncer tanto en hombres como en mujeres, razón hombre:mujer de 11:1^{1,2}.

Entre el 75-80% de los casos diagnosticados de cáncer de pulmón pertenecen al tipo histológico no microcítico (CPNM) y en el momento del diagnóstico más de la mitad de los pacientes presentan enfermedad metastásica no operable o en estadio IV³. La mediana de la supervivencia de estos pacientes si no reciben tratamiento antineoplásico varía entre 4 y 5 meses^{4,5}.

La cirugía es la mejor opción curativa cuando la enfermedad se diagnostica en un estadio precoz (I-II) y en algunos casos seleccionados de enfermedad localmente avanzada (estadio IIIa)⁶. En el momento del diagnóstico más del 40% de los pacientes no son candidatos a cirugía bien porque presentan metástasis a distancia o porque la enfermedad está avanzada (estadio IIIb-IV). En estos últimos la opción terapéutica es la quimioterapia antineoplásica que ha mostrado ser superior a los mejores cuidados de soporte⁷. La disponibilidad de un número elevado de esquemas oncológicos y la variabilidad y complejidad en su utilización exigen la participación de un equipo interdisciplinario como garantía de una mejora de la calidad de la terapia que recibe el paciente^{1,8}.

Los dobles constituidos por las sales de platino, cisplatino o carboplatino (CARBO), en combinación con gemcitabina (GEM), paclitaxel, vinorelbina, docetaxel o pemetrexed, constituyen los esquemas farmacoterapéuticos más utilizados en el CPNM avanzado, siendo la combinación con cisplatino la primera línea de tratamiento⁶⁻¹⁰. Estos

dobletes han sido comparados entre sí y los resultados obtenidos indican que su eficacia es equivalente pero ocasionan diferente perfil de toxicidad⁶⁻¹⁵. Del análisis de los estudios se desprende que las combinaciones con CARBO son menos tóxicas y tienen un grado de aceptación mayor por parte de los pacientes que las combinaciones con cisplatino¹⁶.

Los estudios realizados en pacientes con CPNM avanzado o metastásico tratados con el doblete quimioterápico de GEM-CARBO demuestran una eficacia medida como respuesta global, supervivencia, tiempo medio de progresión y supervivencia a un año similar cuando se mantiene la periodicidad entre ciclos (21 días) y se administran las dosis plenas de CARBO (área bajo la curva concentración plasmática-tiempo [AUC] objetivo de 5 mg/ml/min) y GEM (días 1 y 8 del ciclo a la dosis de 1.200 mg/m²). Sin embargo, el perfil y el grado de toxicidad hematológica derivado varía según la fuente bibliográfica consultada, así, la incidencia de anemia de grados III y IV varía entre el 2,1 y el 18%, la de neutropenia de grados III y IV entre el 2,6 y el 34% y la de trombocitopenia de grados III y IV entre el 13,8 y el 32,6%¹³⁻¹⁵.

El objetivo de este estudio es analizar la relación entre las dosis de GEM-CARBO administradas y la incidencia y grado de toxicidad hematológica y renal derivados del tratamiento en pacientes con CPNM avanzado (IIIb-IV), y la adherencia al mismo.

Métodos

Estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia con los pacientes diagnosticados de CPNM avanzado que durante el período comprendido

entre enero de 2006 y enero de 2009 (37 meses) iniciaron tratamiento con el esquema GEM-CARBO. Este esquema constituye en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia la primera línea de tratamiento para los pacientes diagnosticados de CPNM de edad avanzada, con intolerancia confirmada a cisplatino y/o pacientes con insuficiencia renal¹⁶⁻¹⁹.

El esquema GEM-CARBO está formado por GEM 1250 mg/m², administrado en perfusión intravenosa durante 30 min los días 1 y 8 del ciclo, y CARBO dosificado para alcanzar un AUC objetivo de 5 mg/ml/min, administrado en perfusión continua de 60 min el día 1 del ciclo. A los pacientes mayores de 65 años con un bajo estadió funcional según protocolo en el marco de un estudio asistencial igual o mayor que 2 (Escala Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG])²⁰ se les dosificó para obtener un AUC objetivo de 4 mg/ml/min para disminuir la probabilidad de aparición de morbilidad asociada a carboplatino^{19,21,22}.

La selección de dosis de CARBO se realizó con la fórmula de Calvert²³: $D = AUC_{\text{objetivo}} \times (TFG + 25)$, en la que la ecuación de Cockcroft-Gault (CG)²⁴ se utiliza como estándar de práctica en el cálculo de la tasa de filtración glomerular (TFG).

El máximo número de ciclos predefinidos para este esquema, con una periodicidad interciclo predefinida de 21 días, es de 4 si se estabiliza la enfermedad, o de 6 ciclos en caso de respuesta al tratamiento^{6,9,19}. En aquellos pacientes con progresión de la enfermedad durante el tratamiento o elevada toxicidad se suspendió el tratamiento con este esquema.

La toxicidad hematológica se manejó con retrasos en la periodicidad de la quimioterapia para recuperación hematológica, individualización posológica y profilaxis secundaria con eritropoyetina y factores estimuladores de colonias (CSF)^{13-19,22}.

Los datos necesarios para el seguimiento clínico y farmacoterapéutico de los pacientes se obtuvieron del programa informático Farmis-Oncofarm®, y de las historias clínicas y farmacoterapéuticas.

Se registraron las variables antropométricas, edad, peso y talla, y estadió funcional.

Se calcularon de forma individualizada las dosis de antineoplásicos teóricas (Dt) para el primer ciclo del esquema GEM-CARBO con el fin de evaluar la variabilidad con la dosis prescrita (Dp), aceptándose diferencias de dosis (DD) de $\pm 10\%$ para el CARBO debido a la utilización de varias fórmulas para su cálculo y a la aproximación realizada de FGR en ClCr, y de $\pm 5\%$ para la GEM^{16,25-27}. La DD se calculó utilizando la expresión siguiente: $DD = [(Dp - Dt) / Dt] \times 100$.

La toxicidad hematológica se evaluó de acuerdo con la Common Toxicity Criteria (CTC) 3.0 a partir de los registros realizados durante el tratamiento de la hemoglobina (Hb), recuento absoluto de neutrófilos (RAN) y el recuento de plaquetas (Pt). El ámbito de normalidad definido en este hospital para la Hb está comprendido entre 11,5 y 16,5 g/dl, para el RAN entre 2 y 8×10^9 cél./l y para las Pt valores comprendidos entre 120 y 450×10^9 cél./l.

La toxicidad renal se valoró a partir de los datos de concentración sérica de creatinina (Cr) y el aclaramiento de creatinina (ClCr) calculado de acuerdo con la fórmula de CG. Un incremento de la Cr basal en 0,5 mg/dl o superior se valoró como toxicidad renal positiva.

Tabla 1 Variables antropométricas, bioquímicas y posológicas en el ciclo 1

Variabes	Media (IC 95%)
Edad (años)	66,5 (60,2-72,8)
Peso (kg)	72,8 (68,6-77,0)
Talla (cm)	166,8 (164,5-169,1)
Cr (mg/dl)	1,1 (1,0-1,2)
ClCr (ml/min)	71,4 (61,7-81,1)
Dosis carboplatino prescrita (mg)	468,6 (419,9-517,3)
Dosis carboplatino teórica (mg)	477,8 (422,3-533,3)
DD de carboplatino en ciclo 1 (%)	-0,85 (-3,69-1,99)
Dosis gemcitabina prescrita (mg)	2.220 (2.088,5-2.351,5)
Dosis gemcitabina teórica (mg)	2.262,5 (2.191,5-2.333,5)
DD de gemcitabina en el ciclo 1 (%)	-2,16 (-6,78-2,46)

DD: diferencia de dosis; IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

La toxicidad inherente al esquema farmacoterapéutico GEM-CARBO se determinó mediante la evaluación de la toxicidad hematológica y renal, tras la administración del primer ciclo, en aquellos pacientes a los que se les administraron las dosis de antineoplásicos acordes al estándar predefinido del esquema y no recibieron factores eritropoyéticos ni CSF como tratamiento de soporte.

La evaluación de la adherencia al tratamiento se ha realizado a partir de los parámetros descritos en los 4 puntos siguientes²⁵⁻²⁷:

1. Número de pacientes que recibieron la totalidad de ciclos del esquema.
2. Intensidad de dosis; porcentaje de dosis administrada en los pacientes de un antineoplásico en un plazo de tiempo determinado (hasta progresión y/o ciclos predefinidos según respuesta), respecto a la dosis total teórica²⁶.
3. Número de pacientes cuya intensidad de dosis es mayor al 85%, ya que dosis inferiores comprometen la eficacia del tratamiento. El límite del 85% se establece en los ensayos clínicos para analizar la adherencia o cumplimiento adecuado²⁵⁻²⁷.
4. Retrasos en la periodicidad interciclos mayores a ± 3 días. El equipo asistencial estableció que diferencias de 3 días por encima o por debajo de la fecha prevista no alteran el cumplimiento en la periodicidad del esquema.

Resultados

Pacientes y tratamiento

De los 31 pacientes incluidos en el estudio, 30 eran varones y el 55% de la población (17/31) de edad superior a 65 años, 5/31 presentaban bajo estadió funcional (escala ECOG igual o superior a 2). Recibieron un total de 122 ciclos (122 días 1 y 115 días 8).

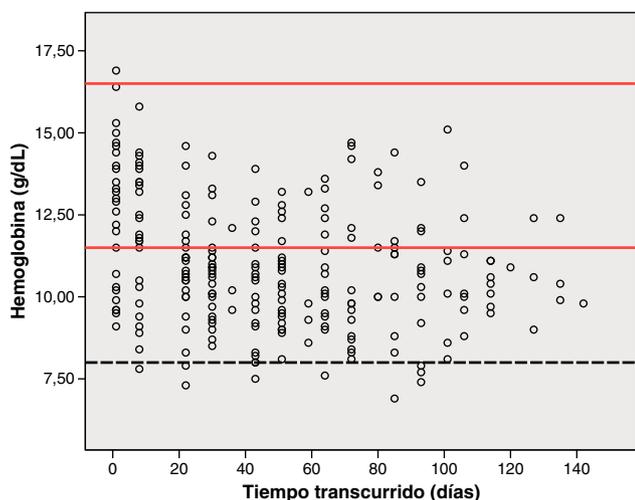


Figura 1 Diagrama de dispersión de las determinaciones de Hb. Las líneas horizontales continuas indican el ámbito de valores normales (11,5-16,5g/dl). La línea horizontal discontinua indica el límite para clasificar la gravedad del efecto de anemia en grado III (< 8g/dl).

En la **tabla 1** se muestran las medidas de tendencia central y de dispersión de las variables antropométricas, bioquímicas y posológicas, medidas en el ciclo 1 del tratamiento.

Al inicio del tratamiento con el esquema GEM-CARBO todos los pacientes presentaron valores de Hb, Pt y RAN en el ámbito de normalidad. El 19% de la población (6/31) había recibido un tratamiento previo con otro esquema mielosupresor y recibía tratamiento con eritropoyetina y CSF como profilaxis secundaria de anemia y neutropenia a la quimioterapia al inicio del tratamiento con el esquema GEM-CARBO.

La individualización de la dosis de CARBO se realizó para obtener un AUC objetivo de 5 mg/ml/min en un 84% de la población (26/31 pacientes). En el 16% restante (5/31) se seleccionó un AUC objetivo de 4 mg/ml/min. Para estos 5 pacientes la dosis mediana de CARBO prescrita en el ciclo 1 fue de 380 mg y la mediana teórica calculada de 372 mg.

En el primer ciclo de tratamiento, para un 97% de los pacientes (30/31), la variación entre la dosis de GEM prescrita y la teórica calculada fue menor a un $\pm 5\%$. El paciente que no cumple esta condición es porque presentaba un estadio funcional bajo y tras la administración del ciclo 1 día 1 del esquema GEM-CARBO se definió para éste un plan farmacoterapéutico excluyendo la administración de GEM el día 8 de cada ciclo.

Cinco pacientes fallecieron antes de recibir el segundo ciclo del esquema, por lo que se excluyeron para el posterior análisis de toxicidad y adherencia, quedando una muestra de 26 pacientes para estos estudios.

Análisis de toxicidad

La **figura 1** muestra el gráfico de dispersión de las determinaciones de Hb de los pacientes, desde que iniciaron la quimioterapia con el esquema GEM-CARBO (día 1) hasta el día que finalizaron. Las **figuras 2, 3 y 4** reproducen los gráficos de dispersión de las determinaciones de RAN, Pt y de las determinaciones de Cr, respectivamente.

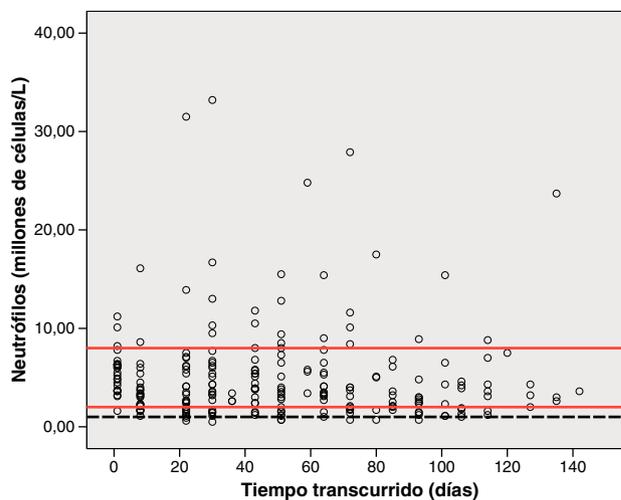


Figura 2 Diagrama de dispersión del RAN. Las líneas horizontales continuas indican el ámbito de valores normales (2,0-8,0 x 10⁹ cél./l). La línea horizontal discontinua indica el límite para clasificar la gravedad de neutropenia en grado III (< 1 x 10⁹ cél./l).

La incidencia de toxicidad hematológica grados III y IV del esquema GEM-CARBO en los pacientes incluidos en el estudio fue del 53,8% (14/26) pacientes. La **tabla 2** muestra los distintos episodios de toxicidad hematológica registrados en la población estudiada por ciclo.

Al inicio del segundo ciclo de tratamiento se evaluaron las variables hematológicas únicamente en aquellos pacientes que recibieron en el primer ciclo del esquema una dosis de CARBO que no se diferenciaba más de un $\pm 10\%$ de la dosis teórica calculada y además no habían iniciado tratamiento con eritropoyetina ni CSF. Esta situación la presentaron 19 pacientes y ha permitido evaluar la incidencia de toxicidad hematológica tras la administración del primer ciclo del estándar del esquema GEM-CARBO en pacientes con CPNM

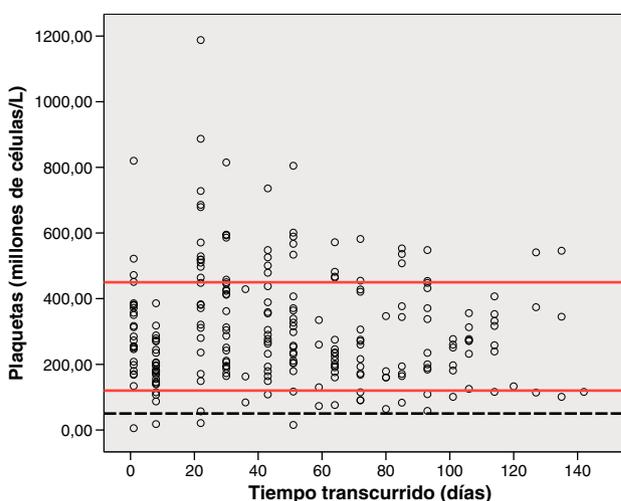


Figura 3 Diagrama de dispersión de las determinaciones de Pt. Las líneas horizontales indican el ámbito de valores normales (120-450 x 10⁹ cél./l). La línea horizontal discontinua indica el límite para clasificar la plaquetopenia en gravedad grado III (< 50 x 10⁹ cél./l).

Tabla 2 Incidencia de toxicidad hematológica de grados III y IV por ciclo ocasionada por el tratamiento con el esquema GEM-CARBO en la población en estudio

Toxicidad hematológica	Ciclo 1 (n=26)	Ciclo 2 (n=26)	Ciclo 3 (n=25)	Ciclo 4 (n=20)	Ciclo 5 (n=12)	Ciclo 6 (n=8)	Total (%)
Anemia							
Grado III	1	2	1	1	4	-	9 (34,6)
Grado IV	-	-	-	-	-	-	-
Neutropenia							
Grado III	-	3	2	2	1	-	8 (30,8)
Grado IV	-	-	-	-	-	-	-
Trombocitopenia							
Grado III	-	1	-	-	-	-	1 (3,8)
Grado IV	1	-	1	-	-	-	2 (7,7)

en estadio avanzado. En esta situación se ha identificado neutropenia de grado III en un paciente (5,3%) y trombocitopenia de grado IV en otro (5,3%).

Un paciente (1/26, 4% de la población) presentó un aumento de Cr superior a 0,5 mg/dl entre 2 ciclos sucesivos. No obstante, este aumento no tuvo significación clínica ya que al tratarse de un paciente con insuficiencia renal crónica, el ClCr y la dosis de CARBO no se modificaron significativamente.

Evaluación de adherencia

En el primer ciclo de tratamiento, la DD de CARBO prescrita y la teórica calculada en el 90% de los pacientes (28/31) fue menor a $\pm 10\%$. En 2 pacientes (7%) la dosis de CARBO administrada fue inferior a la dosis teórica calculada en un 17 y un 28%, respectivamente. Esta decisión se adoptó como medida preventiva, ya que los pacientes en el tratamiento previo con otros esquemas farmacoterapéuticos mielosupresores habían desarrollado toxicidad hematológica^{18,19,22}. Un paciente (3%) recibió sobredosificación de un 15% respecto a la dosis teórica calculada ya que en el momento de la prescripción se utilizó un valor de Cr no actualizado.

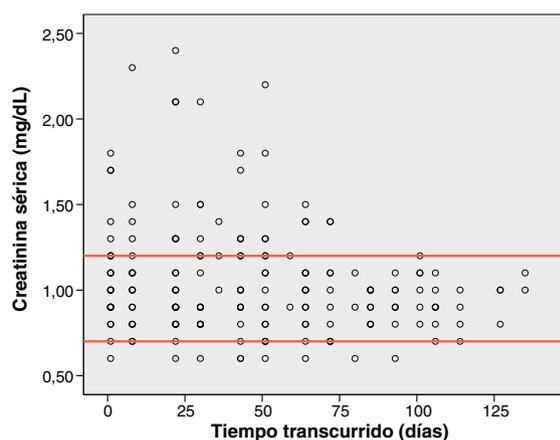


Figura 4 Diagrama de dispersión de las determinaciones de Cr. Las líneas horizontales marcan el ámbito de valores normales (0,7-1,2 mg/dl).

El número de pacientes que recibió el máximo de ciclos indicados del esquema GEM-CARBO fue de 16/26 (61,5%). Ocho de 26 pacientes recibieron un máximo de 4 ciclos por estabilización de su enfermedad, y 8 de 26 pacientes, 6 ciclos por respuesta de su enfermedad al tratamiento. La mediana de ciclos administrados fue de 4 (rango intercuartílico 3,0-5,5).

La intensidad de dosis de CARBO para los 26 pacientes del estudio fue del 82,8% (IC 95% 74,3-91,3), 17/26 pacientes (65,0%) recibieron más del 85% de la dosis de CARBO teórica planeada. En la figura 5 se comparan las dosis medias de CARBO reales prescritas frente a las teóricas calculadas en cada uno de los ciclos del esquema GEM-CARBO, observándose una diferencia significativa a partir del cuarto ciclo; momento en el que se inicia una reducción de las dosis, individualizándolas según toxicidad hematológica ya que previamente esta toxicidad se había manejado con retrasos en la periodicidad interciclos.

Se retrasó la administración de los fármacos en su primer día de ciclo en 16 de los 91 potenciales ciclos del esquema prescritos (18,0%) y 13 de éstos se produjeron antes del ciclo 4 de tratamiento.

Se modificó la dosis de CARBO respecto de la prescrita en el primer ciclo debido a toxicidad hematológica en 10/91

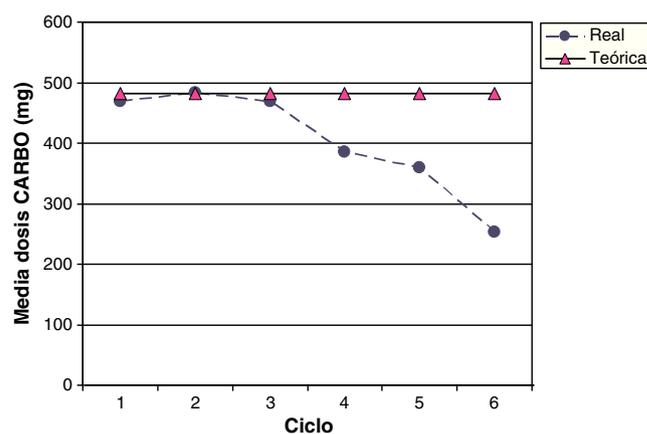


Figura 5 Dosis reales de CARBO prescritas frente a las teóricas planeadas y calculadas por la fórmula de Calvert en cada ciclo.

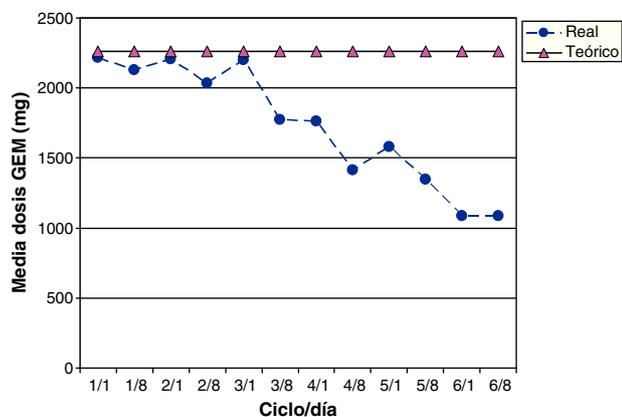


Figura 6 Dosis reales de GEM prescritas frente a las teóricas calculadas en cada ciclo.

ciclos prescritos (11,0%). La dosis reducida en todos los casos se calculó un AUC objetivo de 4 mg/ml/min.

La intensidad de dosis de GEM fue del 78,0% (IC 95% 67,1-88,9), 15 de 26 pacientes (58,0%) recibieron más del 85% de la dosis de GEM teórica acumulada. En la figura 6 se comparan las dosis medias de GEM reales prescritas frente a las teóricas calculadas por ciclo. Las reducciones de dosis de GEM son más abundantes a partir del ciclo 4 de tratamiento coincidiendo con las reducciones de dosis de CARBO. Se modificó la dosis de GEM debido a toxicidad hematológica, obviando la administración del día 8 del ciclo correspondiente, en 19 de 213 posibles (9,0%).

En 3 de 26 pacientes (11%), que recibieron desde el ciclo 1 una dosis de CARBO calculada para alcanzar un AUC objetivo de 4 mg/ml/min por tratarse de pacientes con una edad superior a 65 años y estadio funcional bajo, no se registró toxicidad hematológica grados III y IV y se les administró el número máximo de ciclos predefinidos del esquema sin sufrir éste ningún retraso en la periodicidad ni modificaciones en las dosis de ambos fármacos.

Discusión

El predominio de varones incluidos en el estudio está en concordancia con la mayor incidencia de CPNM descrita en este sexo².

La prescripción de los antineoplásicos que componen el estándar del esquema GEM-CARBO en el ciclo 1 se ha ajustado a las características descritas en la bibliografía^{6,7,17,18}. Se ha determinado que la probabilidad de producir toxicidad hematológica en los pacientes sin tratamiento mielosupresor previo y sin tratamiento con eritropoyetina y CSF tras la administración completa del primer ciclo es baja pero de elevada gravedad, siendo la neutropenia de grado III y la trombocitopenia de grado IV las de más pronta aparición. En la población estudiada la incidencia de toxicidad hematológica de grados III y IV ha aumentado a medida que han aumentado las dosis de antineoplásicos acumuladas en los pacientes, destacando la aparición de anemia y neutropenia de grado III en un 34,0 y un 30,8% de los pacientes, respectivamente, frente al 18,0% de anemia y el 34,0% de neutropenia, grados III y IV descritos en la bibliografía¹³⁻¹⁵, y una incidencia inferior pero más grave de trombocitopenia

grado III del 3,8% y de grado IV del 7,7%, frente a la incidencia del 32,6% de trombocitopenia de grados III y IV de algunos estudios consultados¹³⁻¹⁵.

En la práctica asistencial la toxicidad hematológica se ha manejado de acuerdo con las recomendaciones descritas^{13-19,22}: administración de eritropoyetina y factores estimuladores de colonias, transfusiones de sangre y plaquetas, retrasos en la periodicidad interciclos para favorecer la recuperación hematológica del paciente y reducciones de dosis de los antineoplásicos. Con todo, el cumplimiento del plan terapéutico ha sido pobre, el estándar del esquema GEM-CARBO no ha sido bien tolerado por los pacientes debido principalmente a la toxicidad hematológica desarrollada. Estos resultados contrastan con la buena tolerabilidad de ambos antineoplásicos descrita en los estudios consultados desarrollados en fase II y en fase III del esquema GEM-CARBO; estas diferencias podrían explicarse por la menor edad y comorbilidades de la población incluida en los ensayos clínicos¹²⁻¹⁴. En este estudio poco más de la mitad de los pacientes (61,5%) recibieron la totalidad de los ciclos del esquema previstos al inicio del tratamiento y la media de la intensidad de dosis de los antineoplásicos en los pacientes fue para ambos inferiores al 85%, siendo éste el valor límite de dosis que seleccionan los ensayos clínicos para considerar una adherencia o cumplimiento adecuada, ya que dosis acumuladas inferiores al 85% de las teóricas comprometen la eficacia del tratamiento²⁵⁻²⁷.

No se ha identificado ningún caso significativo de toxicidad renal. Por esta razón se justifica la elección del esquema evaluado para pacientes con CPNM e insuficiencia renal asociada en los que la utilización de cisplatino podría producir toxicidad renal y agravar su morbilidad.

La mayor seguridad en la administración de CARBO para un AUC objetivo de 4 concuerda con los diferentes estudios realizados con la combinación GEM-CARBO en los que este último se dosificó para un AUC objetivo de 4 mg/ml/min en los que se identificó una importante reducción de toxicidad hematológica de grados III y IV²¹. En los pacientes incluidos en este estudio dosificados para un AUC objetivo de 4 no se identificó toxicidad hematológica grado III-IV, tampoco fue necesario retrasar la administración de ninguno de sus ciclos y los pacientes completaron la totalidad de los ciclos programados de acuerdo con la respuesta clínica individual al tratamiento quimioterápico recibido. Así mismo, los pacientes a los que inicialmente se les dosificó el CARBO para un AUC objetivo de 5 mg/ml/min y posteriormente requirieron reducciones de dosis debido a la aparición de toxicidad hematológica, estas reducciones se ajustaron a una individualización de CARBO para un AUC objetivo de 4 mg/ml/min.

En conclusión, la indicación y prescripción del esquema GEM-CARBO se ha ajustado con unas evidencias científicas sólidas^{16-19,21}, pero su perfil de seguridad, debido principalmente a la aparición de toxicidad hematológica de grados III y IV, ha limitado su uso y ha dificultado la administración de la intensidad de dosis prevista comprometiendo la efectividad del tratamiento. Se hace necesario pues el estudio dosis-respuesta del esquema GEM-CARBO modificando el estándar de prescripción del CARBO para un AUC objetivo de 4 mg/ml/min en pacientes con CPNM avanzado, ya que por presentar un perfil de toxicidad hematológica menor la adherencia al tratamiento es mayor.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Jiménez Torres NV. Ed. Albert Marí A, Almenar Cubells D, Merino Sanjuán V, Pérez Ruixó JJ, editores. *Oncología Farmacéutica*. 1.ª edición. Valencia: Universidad de Valencia; 2006.
2. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. Informe sobre la salud de los españoles. Cáncer. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003 [consultado 1/3/2008]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/salud-cancer-2003.pdf>.
3. Brabender J, Park J, Metzger R, Schneider PM, Lord RV, Holscher AH, et al. Prognostic significance of cyclooxygenase 2 mRNA expresión in non-small cell lung cancer. *Ann Surg*. 2002;235:440-3.
4. Open database: International Agency for Research on Cancer [base de datos en Internet]. Lyon: Worldwide cancer mortality statistics [consultado 6/1/2010]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>.
5. Evans WE, Relling MV, Rodman JH, Crom WR, Boyett JM, Pui CH. Conventional compared with individualized chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med*. 1998;338:499-505.
6. Miyahara E, Tsuni Y, Suzuki T, Minami K, Kameda A, Noso Y. Combination of carboplatin and gemcitabine is a safe and feasible regimen in adjuvant therapy for stage II and IIIa NSCLC. *Gan To Kagay Ryoho*. 2008;35:483-5.
7. Bidoli P, Zilembo N, Cortinovis D, Mariani L, Isa L, Aitini E, et al. Randomized phase II three-arm trial with three platinum-based doublets in metastatic non-small-cell lung cancer. An Italian Trials in Medical Oncology study. *Ann Oncol*. 2007;18:461-7.
8. Schiller J, Harrington D, Belani C. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:92-8.
9. Isla D, Lastra R, Aguirre E, Ortega E, Lambea J, Andrés R. Abordaje terapéutico del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado ¿estamos avanzando? *Oncología*. 2005;28:311-20.
10. le Chevalier T, Scagliotti G, Natale R. Efficacy of gemcitabine plus platinum chemotherapy compared with other platinum containing regimens in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;47:69-80.
11. Scagliotti G, de Marinis F, Rinaldi M. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced no-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:4285-91.
12. Kelly K, Crowley J, Bunn PA. 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;19:3210-8.
13. Mazzanti P, Massacesi C, Rocchi M. Randomized, multicenter, phase II study of gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung cancer*. 2003;41:81-9.
14. Zatlouka IP, Petruzelka L, Zemanova M. Gemcitabine plus cisplatin versus gemcitabine plus carboplatin in stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomised trial. *Lung Cancer*. 2003;41:321-31.
15. Rudd RM, Gower NH, Spiro SG, Eisen TG, Harper PG, Littler JA, et al. Gemcitabine plus carboplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in patients with stage IIIB or IV non-small-cell lung cancer: a phase III randomized study of the London Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:142-53.
16. García M, Castellanos Y, Díez R, Martínez JM, Iglesias AM, Hernández B. Análisis retrospectivo de la dosificación de carboplatino y relación con su toxicidad en pacientes oncológicos. *Farm Hosp*. 2007;31:218-22.
17. Nagel S, Califano R, Thatcher N, Blackhall F. Gemcitabine and carboplatin in combination for the treatment of advanced, metastatic, non-small cell lung cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:3265-75.
18. Kosmidis PA, Kalofonos HP, Christodoulou C, Syrigos K, Makatsoris T, Skarlos D, et al. Paclitaxel and gemcitabine versus carboplatin and gemcitabine in patients with advanced non-small cell lung cancer. A phase III study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol*. 2008;19:115-22.
19. Azzoli CG, Baker S, Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:6251-66.
20. Dasanu CA, Herzog TJ, Alexandrescu DT. Carboplatin-gemcitabine in the therapy of advanced ovarian cancer: Dose reduction consideration. *J Oncol Pharm Practice*. 2009;0:1-4.
21. Repetto L, CIPOMO investigators. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: an observational retrospective survey. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72:170-9.
22. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649-55.
23. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, O'Reilly S, Burnell M, Boxall FE, et al. Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*. 1989;7:1748-56.
24. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
25. Quiñones C, Pontón JL, Margelí M, Cirauqui B, Modamio P, Mariño EL, et al. Intensidad de dosis recibida en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama. *Farm Hosp*. 2007;31:270-5.
26. Lyman GH. Impact of chemotherapy dose intensity on cancer patient outcomes. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:99-108.
27. Lyman GH. Chemotherapy dose intensity and quality cancer care. *Oncology*. 2006;20(14 Suppl 9):16-25.