

## Ensaio Terapêutico Controlado no Carcinoma Primitivo Avançado de Pulmão

- (1) Antonio Pedro Mirra
- (2) Itiel Bubman
- (3) Normando De Bellis
- (4) Nivaldo Trippe
- (5) José Elias Abrão Miziara

- (5) Carlos A. R. Schneider
- (6) Alfonso Jimenez
- (7) Bindo Guida F.º
- (8) Eloi Parisi

**UNITERMOS:** Pulmão — Carcinoma. Ensaio Terapêutico Controlado.  
**KEY WORDS:** Lung — carcinoma. Controlled clinical trial.

**RESUMO:** Os AA. apresentam os resultados de ensaio terapêutico controlado no carcinoma primitivo de pulmão avançado, em que foram incluídos 39 pacientes atendidos no Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil.

Os grupos usados foram: 1) Telecobaltoterapia + Quimioterapia e 2) Quimioterapia. A técnica usada no tratamento pelas irradiações foi "split dose" (6.000 rads, em 3 séries de 2.000 rads cada uma).

A terapêutica pelas drogas antitumorais constou de 16 séries (5 Fluoro-uracil, Metilhidrazina, Metotrexate, Actinomicina D, Vincristina, Ciclofosfamida), visando um bloqueio sucessivo, sincrônico e funcional da população celular neoplásica (base citodinâmica).

Não houve diferenças significativas, do ponto de vista estatístico, na comparação das sobrevidas dos pacientes submetidos aos tratamentos propostos:  $TECO + Qt = 19,3$  semanas e  $Qt = 14,6$  semanas.

### Introdução

O câncer de pulmão é uma das localizações tumorais mais comum no homem.

Entretanto, apenas uma minoria dos casos é passível de ressecção cirúrgica, com finalidade curativa.

O grande contingente dos casos é inoperável, quando do seu diagnóstico.

Assim, esses pacientes devem ser tratados por outras armas terapêuticas, como as radiações e as drogas quimioterápicas. Inúmeros esquemas de tratamento, utilizando-as isolada ou conjuntamente, tem sido propostos, com sucesso limitado.

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Torácica, Departamento de Medicina e Departamento de Radioterapia do Hospital A. C. Camargo, Instituto Central da Fundação Antonio Prudente.

1. Diretor de Departamento de Cirurgia Torácica.
2. Chefe de Serviço de Clínica Médica.
3. Diretor de Departamento de Medicina.
4. Chefe de Serviço de Radioterapia.
5. Titular do Departamento de Cirurgia Torácica.
6. Titular do Departamento de Medicina.
7. Ex Diretor do Departamento de Cirurgia Torácica.
8. Ex Diretor do Departamento de Medicina.

O objetivo deste trabalho é verificar se a associação da quimioterapia à radioterapia melhora a sobrevida dos pacientes portadores de carcinoma primitivo do pulmão avançado, com base no bloqueio sucessivo, sincrônico e funcional da população celular neoplásica pelas drogas quimioterápicas (associação de quimioterapia antineoplásica com base citodinâmica).

## Material e Métodos

Neste estudo foram incluídos 39 pacientes do sexo masculino, de todas as idades, com diagnóstico de carcinoma primitivo do pulmão, confirmados histologicamente ou por citologia oncológica de escarro, sem qualquer tratamento anterior, atendidos no Departamento de Cirurgia Torácica do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente, no período de 01/01/71 a 31/12/71.

A extensão tumoral foi determinada, segundo o estadiamento clínico (EC) proposto pela União Internacional Contra o Câncer <sup>(2)</sup>.

Foram incluídos os casos irresssecáveis (após toracotomia exploradora) e os inoperáveis à primeira consulta, cujo EC era III.

Os pacientes foram distribuídos, ao acaso (sorteio), em 2 grupos:

1.º Grupo: Telecobaltoterapia (TECO) + Quimioterapia (QT).

2.º Grupo: Quimioterapia (QT).

No 1.º grupo foram incluídos 19 pacientes, cuja idade média foi de 58,7 anos, com os limites mínimo e máximo de 48 e 73 anos respectivamente.

No 2.º grupo foram incluídos 20 pacientes, cuja idade média foi de 59,7 anos, com os limites mínimo e máximo de 40 e 73 anos respectivamente.

As modalidades de tratamento tiveram os seguintes esquemas:

Telecobaltoterapia (Técnica "split dose"): a dose total foi de 6.000 rads, em 3 séries de 2.000 rads cada uma, em campos paralelos e opostos, com dose semanal de 1.000 rads; houve intervalos de 10 a 15 dias entre as séries. Os campos de radiação abrangeram: lesão primária, mediastino, gânglios linfáticos regionais e fossas supraclaviculares (nos carcinomas indiferenciados).

Quimioterapia: o esquema de tratamento consistiu de 2 tipos de séries, aplicadas alternativamente, totalizando o máximo de 16 séries; não houve intervalo entre as séries.

### 1.ª série:

1.º dia: 5 fluoro-uracil (2,5 mg/kg peso/dia) em infusão endovenosa de 500 ml de soro glicosado a 5% durante 12 horas.

Cloridrato metil-hidrazina (50 mg/dia) por via oral

Dexametasona (0,5 mg/kg peso/dia) por via intramuscular

Propionato de testosterona (50 mg/dia) por via intramuscular

2.º dia: Metotrexate (1 mg/kg peso/dia) em infusão endovenosa de 500 ml de soro glicosado a 5% durante 12 horas

Cloridrato metil-hidrazina (50 mg/dia) por via oral

Dexametasona (0,5 mg/kg peso/dia) por via intramuscular

Propionato de testosterona (50 mg/dia) por via intramuscular

3.º dia: Actinomicina D (0,05 mg/kg peso/dia) em infusão endovenosa de 500 ml de soro glicosado a 5% durante 12 horas

Dexametasona (0,5 mg/kg peso/dia) por via intramuscular

Propionato de testosterona (50 mg/dia) por via intramuscular

4.º dia: Solução de Morishita (solução de aminoácidos e polipeptídeos) (200 ml/dia) em infusão endovenosa. Ácido fólico (Leucovorim) (24 mg/dia), 12 mg cada 12 horas por via intramuscular.

Vit B12 (10 mg/dia, 5 mg cada 12 horas) por via intramuscular

Cloridrato metil-hidrazina (50 mg/dia) por via oral

Dexametasona (0,5 mg/kg peso/dia) por via intramuscular

Propionato de testosterona (50 mg/dia) por via intramuscular

5.º dia: Sulfato de Vincristina (0,01 mg/kg peso/dia) em infusão endovenosa de 500 ml de soro glicosado a 5% durante 8 horas

Cloridrato metil-hidrazina (50 mg/dia) por via oral

Dexametasona (0,5 mg/kg peso/dia) por via intramuscular

Propionato de testosterona (50 mg/dia) por via intramuscular

6.º dia: Sulfato de Vincristina (0,01 mg/kg peso/dia) em infusão endovenosa de 500 ml de soro glicosado a 5% durante 8 horas

Cloridrato metil-hidrazina (50 mg/dia) por via oral

Dexametasona (0,5 mg/kg peso/dia) por via intramuscular

Propionato de testosterona (50 mg/dia) por via intramuscular

7.º dia: Adenosina trifosfato (25 mg/dia), em 2 ampolas cada 6 horas por via intramuscular

Cloridrato metil-hidrazina (50 mg/dia) por via oral

Dexametasona (0,5 mg/kg peso/dia) por via intramuscular

Propionato de testosterona (50 mg/dia) por via intramuscular

8.º dia: Ciclofosfamida (30 mg/kg peso/dia) em infusão endovenosa de 500 ml de soro glicosado a 5% durante 10 horas

Cloridrato metil-hidrazina (50 mg/dia) por via oral

Dexametasona (0,5 mg/kg peso/dia) por via intramuscular

via intramuscular

Propionato de testosterona (50 mg/dia) por via intramuscular

2.<sup>a</sup> série:

1.<sup>a</sup> ao

8.<sup>o</sup> dia: Cloridrato metil-hidrazina (50 mg/dia) por via oral

Propionato de testosterona (50 mg/kg/dia) por via intramuscular

A quimioterapia, no 1.<sup>o</sup> grupo, foi feita em seguida ao tratamento pelas radiações.

As dosagens das drogas obedecem à contagem de leucócitos e plaquetas:

Leucócitos:

5.000 ou mais — 100% das doses

4.999 a 4.000 — Vincristina — 100% da dose.

5 Fluoro-uracil, Metotrexate, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Cloridrato metilhidrazina — 50% da dose

3.999 a 3.000 — Vincristina — 100% da dose.

5 Fluoro-uracil, Metotrexate, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Cloridrato metilhidrazina — 25% da dose.

Abaixo de 3.000 — suspender o esquema terapêutico e aplicar antibioticoterapia, gamaglobulina e sangue oxigenado.

Plaquetas: 100.000 ou mais — 100% das doses

99.000 a 50.000 — Vincristina — 100% da dose.

se. 5 Fluoro-uracil, Metotrexate, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Cloridrato metil-hidrazina — 50% da dose

Abaixo de 50.000 — suspender o esquema terapêutico e aplicar sangue fresco ou siliconizado e proibir medicação por via intramuscular

A avaliação da toxicidade das drogas quimioterápicas usadas foi feita através dos "Critérios de Avaliação de Toxicidade de Karnofsky":

0 — não houve toxicidade;

1 — toxicidade fraca, porém evidente;

2 — toxicidade moderada;

3 — toxicidade grave, em que há perigo de vida, porém, o paciente se recupera;

4 — toxicidade que leva a óbito

A redução tumoral foi definida como completa, quando houve desaparecimento de toda evidência clínica do tumor; como parcial, quando houve uma resposta de 50% ou maior, na diminuição do tumor (medidas dos 2 diâmetros perpendiculares) e ausência de aparecimento ou de aumento de novas lesões; como inalterada, quando houve uma resposta menor do que 50% na diminuição do tumor (medidas dos 2 diâmetros perpendiculares) e ausência de aparecimento de novas lesões; e tumor progressivo foi definido como tendo um aumento de lesão maior do que 50% (em qualquer uma das medidas) e/ou desenvolvimento de novas lesões durante o período de estudo. Todos os pacientes foram preservados.

A análise estatística foi feita através dos testes de  $X^2$  com  $\alpha = 5\%$  e  $t$  Student.

## Resultados

Os pacientes incluídos no 1.<sup>o</sup> grupo (Telecobaltoterapia + Quimioterapia) tiveram uma sobrevida média de 135,1 dias (19,3 semanas), com os valores máximo e mínimo de 607 dias (86,7 semanas) e 21 dias (3,0 semanas) respectivamente. O número de séries de quimioterapia aplicadas foi de 1 a 6.

Os resultados em função das medidas de regressão tumoral neste grupo, foram: regressão completa — 0, regressão parcial — 3 (15,8%), regressão inalterada — 8 (42,1%) e tumor progressivo — 8 (42,1%).

Os pacientes incluídos no 2.<sup>o</sup> grupo (Quimioterapia) tiveram uma sobrevida média de 102,0 dias (14,6 semanas), com os valores máximo e mínimo de 536 dias (76,6 semanas) e 15 (2,1 semanas) respectivamente. O número de séries de quimioterapia aplicadas foi de 1 a 16.

Os resultados em função das medidas de regressão tumoral, neste grupo, foram: regressão completa — 0, regressão parcial 4 (20%), regressão inalterada — 6 (30%) e tumor progressivo — 10 (50%).

Não houve diferenças significativas, do ponto de vista estatístico, na comparação das médias aritméticas das sobrevidas ( $t < 2,03$ ).

Comparando-se os casos com regressão parcial + regressão inalterada com os casos com tumor progressivo, em ambos os grupos, não houve diferenças significativas ( $\chi^2 < 3,842$ ).

Em ambos os grupos não houve interferência da feitura da toracotomia exploradora, que foi praticada em 22 dos pacientes.

Considerando-se o tipo histológico dos casos de ambos os grupos estudados, obtivemos os seguintes resultados: no 1.<sup>o</sup> grupo: carcinoma epidermóide (12 casos) — sobrevida média 134,2 dias; adenocarcinoma (4 casos) — 200 dias; carcinoma indiferenciado (2 casos) — 57 dias; carcinoma indiferenciado "oat cell" (1 caso) — 43 dias. No 2.<sup>o</sup> grupo: carcinoma epidermóide (7 casos) — 130,3 dias; adenocarcinoma (1 caso) — 316 dias; carcinoma indiferenciado (7 casos) — 49,6 dias; carcinoma indiferenciado "oat cell" (5 casos) — 93,8 dias. Comparando-se os casos de carcinoma epidermóide com os aqueles de outros tipos histológicos, em ambos os grupos, não houve diferenças significativas ( $t = 2,11$ ).

A telecobaltoterapia não foi responsável por qualquer alteração hematológica.

A quimioterapia (aplicada em 26 casos em ambos os grupos) foi responsável pelos seguintes sinais tóxicos: leucopenia ( $< 3.000$  leucócitos/ $m^3$ ) em 6 casos e plaquetopenia em 1 caso, que levaram à interrupção da terapêutica.

Outros sintomas e sinais ocorreram: dor epigástrica — 4; diarreia — 3; náuseas — 2; retite grau I — 1, vômitos — 1; estomatite — 1 e melena — 1. Houve 1 caso de óbito.

Segundo os critérios de avaliação de toxicidade de Karnofsky tivemos: 0 = 15 casos; 1 = 7 casos; 2 = 3 casos; 3 = 0 casos e 4 = 1 caso.

## Discussão e Conclusão

O ensaio terapêutico controlado prospectivo desenvolvido com 39 pacientes portadores de carcinoma primitivo de pulmão avançado (EC III), em que duas modalidades de tratamento (1.º grupo = TECO + Qt e 2.º grupo = Qt), permitiu avaliar as dificuldades que se apresentam, quando procuramos desenvolver esse tipo de estudo, mesmo num hospital especializado como o nosso.

Estas dificuldades que foram desde a inclusão de pacientes, a continuidade dos tratamentos propostos, a regularidade na obtenção das drogas usadas, bem como a disponibilidade de leitos hospitalares para serem utilizados no momento oportuno, se evidenciaram por se tratar de um primeiro ensaio terapêutico controlado desenvolvido por nós.

A proposta inicial foi de se realizar um ensaio terapêutico controlado multicêntrico, com a participação de quatorze hospitais, que não pôde ser concretizada, não somente devido às dificuldades enumeradas, como também pela não familiarização com essa modalidade de pesquisa.

Os esquemas terapêuticos utilizados visaram o controle da neoplasia maligna, através da obtenção de uma redução completa, parcial ou da inalterabilidade da massa tumoral pulmonar (loco-regionalmente), como também o controle das metástases distantes, com a ausência ou um mínimo de repercussões clínicas e hematológicas secundárias.

Esses objetivos foram alcançados: com o tratamento irradiante, houve piora do tumor loco-regionalmente apenas em 2 casos e houve uma toxicidade aceitável às drogas quimioterápicas antineoplásicas.

Com este esquema de quimioterápicos antitumorais procurou-se obter uma sincronização da população celular neoplásica (1), de maneira que, num dado momento, um alto índice de células se encontrasse numa mesma fase do ciclo celular, permitindo a sua destruição.

As drogas usadas tiveram a seguinte ação:

A dexametasona e a adenosina trifosfato agem como estimulantes (disparadores) do bloqueio mitótico; o propionato de testosterona como anabolisante; a solução de Morishita (solução de aminoácidos e polipeptídeos formados) permitiu o fígado sintetizar proteínas a partir desses polipeptídeos e aminoácidos essenciais oferecidos.

| Agente                     | Fase      | Função      | Efeito                           |
|----------------------------|-----------|-------------|----------------------------------|
| 5 Fluoro-uracil            | S         | síntese DNA | bloqueio S                       |
| Cloridrato metil-hidrazina | G2        | alquilante  | bloqueio G2                      |
| Actinomicina D             | início G2 | síntese RNA | bloqueio G2                      |
| Vincristina                | M         | síntese RNA | bloqueio de metáfase             |
| Ciclofosfamida             | S         | alquilante  | G2 prolongado                    |
| Metotrexate                | S         | síntese RNA | alteração síntese proteica e DNA |

O ácido folínico agiu como liberador (disparador) do bloqueio mitótico produzido a partir do Metotrexate; a vitamina B12 como fator de maturação, de modo que as células sofram um amadurecimento e diferenciação, a fim de se tornar mais sensível a quimioterapia.

O ensaio terapêutico controlado desenvolvido não mostrou diferenças significativas, do ponto de vista estatístico, na comparação das sobrevidas dos pacientes submetidos à telecobaltoterapia + quimioterapia e à quimioterapia isoladamente.

## SUMMARY

The authors present the results of a controlled clinical trial in the treatment of advanced primary lung cancer. There were 39 patients who entered the present study that was conducted at the Thoracic Surgery Department of the A.C. Camargo Hospital of the Antonio Prudente Foundation of São Paulo, Brazil.

The patients were divided in two groups

- 1) — Radiotherapy with Cobalt 60 plus Chemotherapy.
- 2) — Chemotherapy only.

The radiotherapy was provided by the split dose technic (6.000 rads in 3 cycles of 2.000 rads each).

The chemotherapy consisted of the following drugs (5 FU, Metil hidrazina, Methotrexate, Actinomycin D, Oncovin, Cytosan) administered in 16 cycles, aiming the synchronous functional blockade.

There was no statistically significant difference in survival of the two groups, ie, the first with 19,3 weeks and the second group with 14,6 weeks.

NOTA: Agradecemos aos Drs. José Maria Pacheco de Souza e Sabina Lea Davidson Gotlieb (Departamento de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública USP) pela análise estatística dos nossos dados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CHAGON, R. D. & ESTEVEZ, R. A. — Bloqueio quimioterápico sucessivo, sincrônico, funcional sobre una población celular neoplásica. *Rev. Latinoam. Quimiot. Antineop.* 2 (1-2): 23-40, 1969.
2. União Internacional Contra o Câncer — TNM Classificação dos Tumores Malignos, Edição portuguesa, Brasília, 1978.