

ESTUDO FASE II COM CARBOPLATINA E ETOPOSIDE VIA ORAL PARA CÂNCER DE PULMÃO DE PEQUENAS CÉLULAS

Carboplatin and Etoposide p.o. in the treatment of small cell lung cancer: A phase II study

OTÁVIO GAMPEL¹ JOÃO PAULO VERNIERI² EDUARDO CORAZZA³ WESLEY VERGAS DE MOURA³ RIAD NAIM YOUNES⁴

Os autores apresentam um estudo fase II de tratamento de câncer de pulmão de pequenas células com o uso de carboplatina (Carboplatina 300mg/m² EV 1º dia) e etoposide via oral (Etoposide 100mg VO 1º ao 10º dia). Vinte pacientes foram incluídos neste estudo, com idade variando de 47 a 69 anos (mediana 59 anos), performance status >60%. Oito pacientes se apresentavam com doença limitada e 12 com doença extensa. A taxa de resposta obtida foi de 55% (25% de resposta completa). Sete pacientes apresentaram progressão da doença durante o tratamento. O índice de resposta foi mais elevado nos pacientes com doença limitada (87,5%) comparado com os pacientes com doença extensa (33,2%). A toxicidade do esquema foi aceitável, ocorrendo neutropenia grau 3 ou 4 em 10% dos pacientes.

Unitermos: Câncer de pulmão - pequenas células - quimioterapia.

Keywords: Lung cancer - small cell - chemotherapy.

- 1 - Titular do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo.
- 2 - Residente do 3º ano do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo.
- 3 - Ex-Residentes do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo.
- 4 - Diretor do Depto de Cirurgia Torácica do Hospital A.C. Camargo.

Introdução

O câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) corresponde a 20% de todas as neoplasias pulmonares (15).

O tratamento dos pacientes com CPPC é diferente daquele com carcinoma de pulmão de não-pequenas células (epidermóide, adenocarcinoma e grandes células). Ele raramente pode ser curado através de uma ressecção cirúrgica devido a 2/3 dos pacientes já possuírem metástases à distância na época do diagnóstico. As metástases à distância são as causas mais comuns de falha no tratamento dos pacientes com doença limitada (13).

A quimioterapia aumenta a sobrevida dos pacientes portadores de CPPC e pode conseguir cura em uma pequena fração dos pacientes com doença limitada (13).

A primeira evidência do benefício da quimioterapia nos pacientes portadores de CPPC foi um estudo que mostrava aumento superior a duas vezes na sobrevida com a utilização de três ciclos de ciclofosfamida. Os agentes quimioterápicos

Endereço para correspondência: Dr. Riad Younes, Hospital A.C. Camargo - R. Prof. Antonio Prudente 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

como ciclofosfamida, etoposide, doxorrubicina, vincristina, cisplatina, metotrexate e carboplatina têm induzido regressão tumoral em cerca de 30% dos pacientes (13).

A superioridade das combinações de drogas no tratamento dos pacientes com CPPC foi confirmada em três estudos randomizados (1, 6, 12).

As associações mais comumente utilizadas são cisplatina e etoposide; ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina; e ciclofosfamida, doxorrubicina e etoposide.

A combinação cisplatina e etoposide tem sido preferida devido a menor incidência de granulocitopenia. Embora existam estudos mostrando que essa última associação produz taxa de resposta superior em relação à ciclofosfamida, doxorrubicina e vincristina, não existe diferença significativa na sobrevida (9, 16).

A carboplatina, um análogo da cisplatina, é significativamente menos nefrotóxica, neurotóxica, ototóxica e emetogênica (2, 3). Smith observou 41% de taxa de resposta em pacientes com CPPC quando a carboplatina era administrada na dose de 300 a 400mg/m² a cada 4 semanas (18).

Etoposide pode induzir regressão tumoral em 80% dos pacientes não tratados previamente (4). A eficácia dessa droga é dose-dependente, sendo mais ativa quando administrada em um número maior de dias (17). A administração oral tem provado ser eficaz e bem tolerada (5).

Esses achados nos estimularam a iniciação de um estudo fase II, com associação de carboplatina e etoposide via oral com o objetivo de avaliarmos a eficácia e tolerabilidade desse esquema.

Material e método

Durante o período de maio/1992 até julho/1994, 20 pacientes portadores de CPPC entraram nesse estudo.

Os critérios de elegibilidade eram os seguintes:

- Histologia confirmada pela patologia do Hospital A.C. Camargo
- Nenhum tratamento quimioterápico ou radiológico prévio
- Doença mensurável ou avaliável
- Idade inferior a 70 anos
- Índice de Karnofsky $\geq$ 50%
- Expectativa de vida superior a 4 semanas
- Contagem de glóbulos brancos $>$ 4.000 e de plaquetas $>$ 100.000

- Bilirrubina total $<$ 2.0mg%

- Clearance creatinina $>$ 60mg/min

- Sem evidência de insuficiência cardíaca e coronária

- Metástase cerebral assintomática

Quanto à avaliação prévia ao tratamento, todos os pacientes foram submetidos aos seguintes exames:

- História completa e exame físico
- Hemograma completo e plaquetas
- Clearance creatinina, urina, creatinina, Na e K
- Provas de função hepática
- RX Tórax e tomografia computadorizada de tórax e abdome superior
- Broncoscopia
- Tomografia computadorizada de crânio e
- Biópsia de crista ilíaca bilateral.

O esquema de quimioterapia era o seguinte:

- Carboplatina 300mg/m² EV 1º dia
- Etoposide 100mg VO 1º ao 10º dia.

A carboplatina era administrada em infusão endovenosa de 15 a 60 minutos diluída em soro glicorado a 5% ao soro fisiológico a 0.9%.

Ciclos repetidos a cada 21 a 28 dias de acordo com a contagem de leucócitos $>$ 4.000 cells/mm³ e plaquetas $>$ 100.000 cells/mm².

Caso após 4 semanas a contagem de leucócitos fosse inferior a 4.000/mm³ e de plaquetas inferior a 100.000/mm³, as doses eram modificadas de acordo com o quadro 1.

Os pacientes eram reavaliados antes de cada ciclo com: exame físico, hemograma completo e plaquetas, uréia, creatinina, provas de função hepática e exames de imagens necessários para a documentação da doença avaliável ou mensurável.

Os critérios para avaliação de resposta eram aqueles preconizados pela OMS:

Resposta completa - desaparecimento completo do tumor por um período mínimo de 4 semanas.

Paciente assintomático da doença.

Resposta parcial - involução de 50% ou mais das lesões avaliáveis ou mensuráveis por um período mínimo de 4 semanas.

Nenhum aumento ou aparecimento de novas lesões.

Resposta mínima - involução menor de 50% das lesões avaliáveis ou mensuráveis por um período mínimo de 4 semanas.

Doença estável - nenhuma alteração das lesões avaliáveis por um período mínimo de 4 semanas.

Quadro 1

6 lóbulos brancos/mm ³	carboplatina	etoposide
3.500-3.999	75%	7 dias
3.000-3.499	50%	5 dias
$<$ 2.999	suspenso	suspenso
Plaquetas/mm ³	carboplatina	etoposide
75.000-99.000	50%	5 dias
$<$ 75.000	suspenso	suspenso

Tabela 1

Idade mediana	59 (47-69) anos
Sexo	masculino - 17
	feminino - 3
Performance status	- todos > 70%
Estadiamento	- doença limitada 8
	- doença extensa 12

Progressão - aumento de 25% das lesões ou aparecimento de novas lesões.

Os critérios para avaliação da toxicidade eram aqueles preconizados pela OMS.

Os pacientes eram removidos do estudo quando houvesse: progressão da doença, nenhuma resposta das lesões avaliáveis ou mensuráveis após dez semanas de tratamento, toxicidade inaceitável à quimioterapia, morte precoce e acompanhamento irregular.

Resultados

A tabela 1 mostra as características dos 20 pacientes que entraram no estudo.

A taxa de resposta obtida foi de 55%, 5(25%) pacientes tiveram resposta completa e 6(30%) resposta parcial. Sete pacientes apresentaram progressão da doença durante o tratamento e dois ficaram com doença estável. Separando os pacientes em relação ao estadiamento, observamos os seguintes resultados de acordo com a tabela 2.

A sobrevida mediana do estudo foi de 10 meses, variando de um mês até 36 meses. Quatro pacientes estão vivos com um tempo de observação de 14, 17, 20 e 36 meses. Somente um paciente com doença limitada e resposta completa está vivo há 17 meses e sem doença. Todos os outros 4 pacientes que tiveram resposta completa recidivaram em 4, 6, 8 e 9 meses e morreram da doença.

A toxicidade hematológica do esquema foi aceitável.

Neutropenia grau 3 e 4 ocorreu em 2(10%) pacientes, plaquetopenia grau 3 em 1(5%) pacientes e não houve nenhum episódio de neutropenia febril.

A toxicidade gastrointestinal foi prevista muito pequena, somente 1(5%) pacientes apresentou grau 3.

Tabela 2

	D. limitada N = 8	D. extensa N = 12
R. completa	3 (37.5%)	2 (16.6%)
R. parcial	4 (50.0%)	2 (16.6%)
Total	7 (87.5%)	4 (33.2%)

Discussão

O CPPC é uma neoplasia muito agressiva devido ao rápido tempo de duplicação e disseminação precoce para linfonodos, fígado, ossos, medula óssea e cérebro.

Os programas com combinações de quimioterapia para essa doença tornaram a sobrevida mediana dos pacientes 4 a 5 vezes mais longa, comparados com a cirurgia ou radioterapia em doença limitada, e com o suporte clínico na doença extensa (13).

Aproximadamente 5% a 10% dos pacientes com doença limitada permanecem vivos e livres de doença por 5 anos. Tendo em vista que a recidiva é infreqüente após este período, eles podem ser considerados curados (11, 14).

A quimioterapia padrão, utilizando vários esquemas de agentes ativos contra esta neoplasia, causa uma regressão tumoral na maioria dos casos. Resposta completa ou parcial ocorre em 85% a 95% dos pacientes com doença limitada e 65% a 85% dos casos de doença extensa. A resposta completa é observada em 50% a 60% e 15% a 30%, respectivamente (13).

O esquema de quimioterapia relatado no presente estudo mostrou ser eficaz, de fácil administração e bem tolerado. A taxa de resposta global de 55% é inferior aos outros esquemas mais comumente utilizados (ciclofosfamida, doxorubicina e vincristina; etoposide e cisplatina) (7).

Isto pode ser devido a um maior número de pacientes com doença extensa que entraram em nosso estudo.

A taxa de resposta em doença limitada de 87.5% (com 37.5% de resposta completa) é muito promissora, o que torna o esquema de carboplatina e etoposide via oral uma opção adequada e bem tolerada para pacientes que possuem uma contra-indicação clínica para a quimioterapia padrão. Os pacientes idosos (> 65 anos) com CPPC e doença extensa, onde o tratamento na maioria das vezes é paliativo, poderiam ter uma nova alternativa com essa associação conforme publicado recentemente por Evans (8).

Summary

The authors present a phase II study of a combination of carboplatin (Carboplatin 300mg/m² IV ist day) and oral etoposide (Etoposide 100mg po ist-10th day) for the treatment of small cell lung cancer. Twenty patients were included in the present study with median age of 59 years (range 47-69), performance status > 60%. Eight patients presented with disease limited to the thorax, and 12 patients with extensive disease. Overall response rate was 55% (25% CR). Seven patients presented with

progressive disease during the treatment protocol. Response rate was significantly higher in patients with limited disease (87.5%), compared to extensive disease (33.2%). Toxicity of this combination was acceptable, with neutropenia (III or IV) occurring in 10% of the patients.

Referências bibliográficas

- 1 - ALBERTO, P. et al. - Treatment of bronchogenic carcinoma with simultaneous or sequential combination chemotherapy, including methotrexate, cyclophosphamide, procarbazine e vincristine. *Cancer*, 38:2208-16, 1976.
- 2 - CALVERT, A. H. et al. - Early Clinical Studies with cis-diammine, 1,1 - cyclobutane dicarboxylate platinum II - *Cancer Chemother Pharmacol.*, 9:140-7, 1982.
- 3 - CANETTA, R.; ROSENCEWIG, M.; CARTER, S. K. - Carboplatin the clinical spectrum todate. - *Cancer Trat Rev.*, 12 (suppl A): 125-36, 1985.
- 4 - CARVEY, D. N. et al. - Single-agent oral etoposide for elderly small cell lung cancer patients. *Semin Oncol.*, 17 (supply) 49-53, 1990.
- 5 - CLARK, P.; JOEL, S.; SLEVIN, M. - Two prolonged schedules of single-agent oral etoposide of differing duration and dose in patients with untreated small cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol.*, 10:268, 1991.
- 6 - EDMONSON, J. H.; LAGAKOS, S. W.; SELAWRY, O. S. - Cyclophosphamide and CCNU in the treatment of inoperable small cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung. *Cancer Treat Report.*, 60: 925-32, 1976.
- 7 - EVANS, W. K. et al. - Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. *Ann Intern Med.*, 107: 451-8, 1987.
- 8 - EVANS, W. K. et al. - Oral etoposide and carboplatin. Effective therapy for Elderly Patients with small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol.*, 18:12:149-155, 1995.
- 9 - FUKUOKA, M. et al. - Randomizes trial of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus cisplatina and etoposide versus alternation of these regimens in small cell lung cancer. *J Nat Cancer Inst.*, 83:855-61, 1991.
- 10 - GREEN, R. A. et al. - Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med.*, 46:516-25, 1969.
- 11 - JOHNSON, B. E. et al. - Ten-year survival of patients with small cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol.*, 396-401, 1990.
- 12 - LOWENBRAUN, S. et al. - The superiority of combination chemotherapy over single agent chemotherapy in small cell lung carcinoma: a randomized study of two intensive regimens. *Cancer*, 54: 2344-50, 1984.
- 13 - MiNNA, J. D. et al. - Cancer of the lung. In - De Vita, U. T. Jr, Hellman, S.; Rosenberg, S. A. (eds.). *Cancer principles and practice of oncology*. 3 ed. vol. 1. Philadelphia, J B Lippincott, 591-705, 1989.
- 14 - OSTERLIND, K. et al. - Mortality and morbidity in long-term surviving patients treated with chemotherapy with or without irradiation small cell lung cancer. *J Clin Oncol.*, 4:1044-52, 1986.
- 15 - RIES, L. A. G. et al. - Cancer statistic review 1973-1988 - Bethesda end: National Cancer Institute, 1991.
- 16 - ROTH, B. J. et al. - Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small cell lung cancer; a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.*, 10:282-91, 1991.
- 17 - SLEVIN, M. L. et al. - A randomized trial to evaluate the effect of schedule on the activity of etoposide in small cell lung cancer. *J Clin Oncol.*, 7:1333-40, 1989.
- 18 - SMITH, I. E.; HARLAND, S. J.; ROBINSON, B. A. - Carboplatin: a very active new cisplatin analogue in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep.*, 69: 3-6, 1985.
- 19 - STEWART, D. J. et al. - Bioavailability, pharmacokinetics and clinical effects of an oral preparation of etoposide. *Cancer Treat Rep.*, 69:269-73, 1985.