

ESTUDO RANDOMIZADO DE QUIMIOTERAPIA PARA CARCINOMA DE PULMÃO NÃO-PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC) USANDO DOIS REGIMES DE QUIMIOTERÁPICOS: IFOSFAMIDA + EPIRRUBICINA + MITOMICINA E IFOSFAMIDA + EPIRRUBICINA

Two chemotherapy regimens for non-small cell lung cancer (NSCLC), a randomized study with ifosfamide + epirubicine + mitomycin and ifosfamide + epirubicine

SÉRGIO JAMNIK¹ ILKA LOPES SANTORO¹ LILIAN SERRASQUEIRO BALLINI¹
HAKARU TADOKORO² CESAR UEHARA³

Nas últimas décadas, o tratamento com quimioterapia antineoplásica tem apresentado melhores resultados no carcinoma de pulmão não-pequenas células (CPNPC). Neste estudo o tratamento quimioterápico foi administrado em 50 pacientes, todos eles apresentando índice de Karnofsky acima de 70 pontos. Os 2 esquemas terapêuticos propostos foram:

I - Ifo - 2,5 g/m²: dia 1, 2; Epi - 70 mg/m²: dia 2 e Mito - 6,0 mg/m²: dia 1, a cada 32 dias.

II - Ifo - 2,5 g/m²: dia 1, 2 e Epi - 70 mg/m²: dia 2, a cada 32 dias, totalizando 4 ciclos.

A média de idade era 54,8 anos para o grupo I e de 60,9 anos no grupo II. Os estádios clínicos eram: 2% EC I; 2% EC II; 42% EC III e 54% EC IV. Nos estádios clínicos I e II a quimioterapia era administrada depois da realização de cirurgia, onde não foi feita a avaliação das médias de resposta. Quando avaliada a resposta foi:

Grupo I - CR - 17,4%, PR - 30,4%, SD - 47,8% e PD 4,3%.

No grupo II - CR - 8%, PR - 24%, SD - 52% e PD - 16%. Os 2 regimes foram bem tolerados nos 2 grupos de pacientes com toxicidade hematológica grau 0, 1 e 2 (WHO) predominante nos 3 primeiros ciclos. No grupo I o índice de toxicidade hematológica foi maior, chegando a 3 e 4 (WHO). A distribuição foi de 34,8% (1º ciclo); 52,1% (2º ciclo), 26,1% (3º ciclo) e 34,7% (4º ciclo). No grupo II foi de 22,2% (1º ciclo); 22,2% (2º ciclo); 22,2% (3º ciclo) e 7,4% (4º ciclo).

Unitermos: Carcinoma pulmonar - quimioterapia. Carcinomas pulmonares não-pequenas células.

Keywords: Lung carcinoma - chemotherapy. Non-small cell lung carcinoma.

1 - Médico da Divisão de Oncopneumologia - Unifesp.

2 - Titular da Divisão de Oncopneumologia e Coord. do Grupo Multidisciplinar de Oncologia da Unifesp. Chefe do Setor de Oncopneumologia, Secretário Executivo do Grupo Multidisciplinar de Oncologia - Unifesp.

3 - Médico do Depto de Pneumologia da Unifesp, Professor Adjunto da Unifesp.

Introdução

O câncer de pulmão continua a ser um sério problema de saúde pública na maioria dos países, principalmente levando-se em conta que o principal fator de risco para a doença é o tabaco e este poderia ser evitado.

O câncer de pulmão tem alta taxa de morbidade e mortalidade, sendo a primeira causa de morte entre os tumores malignos nos Estados Unidos, tanto no sexo masculino quanto no feminino. No Brasil, o câncer de pulmão é a primeira causa de óbito entre os pacientes do sexo masculino com neoplasia.

A grande maioria dos pacientes acometidos pela doença procura serviço de saúde somente na forma de doença avançada, e mais de 75% deles são carcinoma de pulmão não-pequenas células. Portanto, apresentam contra-indicação cirúrgica, restando apenas as modalidades paliativas de tratamento, ou seja, quimioterapia (QT), radioterapia (RD) e imunoterapia (IM) (1, 2).

Nas últimas décadas, vários agentes quimioterápicos fo-

Endereço para correspondência: Unifesp - Setor de Oncopneumologia - R. Botucatu, 740 - V. Clementino - CEP 04023-100 - São Paulo - SP.

ram testados em fase II, nos pacientes portadores de carcinoma de pulmão não-pequenas células, não tratados previamente. Mas somente alguns apresentaram taxa de resposta (Tx R) superior a 15%, quando usados como droga única. Entre estas drogas citamos a ifosfamida, mitomicina C, cisplatino, vimblastina e vindesina (3).

A combinação de agentes quimioterápicos produz aumento na taxa de resposta e melhora da sobrevida dos pacientes, quando comparada com o uso de drogas únicas, estimulando assim os pesquisadores a procurar novos agentes ativos, em busca de regimes mais efetivos contra a doença e com menores efeitos colaterais (4, 5).

O objetivo deste trabalho foi investigar as taxas de respostas, índice de toxicidade de dois regimes de drogas ministradas para dois grupos de pacientes portadores de carcinoma de pulmão não-pequenas células, divididos de maneira randomizada: ifosfamida + epirrubicina + mitomicina e ifosfamida + epirrubicina.

Métodos e casuística

Foram estudados 50 pacientes portadores de carcinoma de pulmão não-pequenas células, sem tratamento prévio, com confirmação por exame anatomopatológico, sendo que os espécimes citológicos obtidos, quer seja por escovado ou lavado brônquico, também foram considerados. Havia 37 pacientes do sexo masculino e 13 pacientes do sexo feminino, apresentando média de idade de 56,8 anos e 59,7 anos, respectivamente. A seguinte distribuição foi verificada em função do tipo histológico: 48%, que correspondem a 24 pacientes, portadores de carcinoma espinocelular (CEC), 44% correspondendo a 22 pacientes, portadores de adenocarcinoma (adenoca), 4%, correspondendo a 4 pacientes, portadores de carcinomas de grandes células (CGC) e 4%, correspondendo a 4 pacientes, portadores de carcinoma sem outra especificação.

Todos os pacientes obedeceram aos critérios de inclusão e apresentaram índice de Karnofsky superior ou igual a 70, contagem de leucócitos igual ou superior a 4000 mm³, contagem de plaquetas igual ou superior a 100000 mm³ e dosagem de bilirrubina menor ou igual a 25 mg/dl.

Foram excluídos os pacientes portadores de carcinoma de pulmão pequenas células, doença não-mensurável e quando havia a presença de infecção bacteriana ou fúngica.

A distribuição do estadiamento desses pacientes foi: 2%, que correspondem

Tabela 1 - Distribuição dos pacientes do grupo I e do grupo II segundo o estadiamento para carcinoma de pulmão não-pequenas células

Estádio	Total de Pacientes	Grupo I	Grupo II
I	1 (2%)	0	1 *
II	1 (2%)	0	1 *
III	21 (42%)	10	11
IV	27 (54%)	14	14

* pacientes cirúrgicos

a 1 paciente no estágio clínico I (EC I), 2% correspondendo a 1 paciente no estágio clínico II (EC II), 42% correspondendo a 21 pacientes no estágio clínico III (EC III) e 54% correspondendo a 27 pacientes em estágio clínico IV (EC IV), tendo a ressalva de que os pacientes no EC I e EC II eram pacientes cirúrgicos e portanto não foram computados no cálculo da taxa de resposta (tabela 1).

Os pacientes foram randomizados e distribuídos em 2 grupos:

Grupo I - Receberam ifosfamida + epirrubicina + mitomicina C. Esse grupo foi composto por 23 pacientes, sendo 18 do sexo masculino e 5 do sexo feminino. Receberam 2,5 g/m² de ifosfamida, diluída em 1000 mL de solução fisiológica a 0,9% e infundida em 3 horas, no dia 1, 2; 70 mg/m² de epirrubicina, diluída em 250 mL de solução glicosada a 5% e infundida em 30 minutos, no dia 2; 6 mg/m² de mitomicina C, diluída em 100 mL de solução glicosada a 5%, infundida em 15 minutos, no dia 1 e 500 mg/m² de mesna, administrada em "bolo", imediatamente antes e depois do início da quimioterapia, 6 horas e 9 horas após o término da quimioterapia, nos dias de uso de ifosfamida.

Quadro 1 - Esquema do protocolo

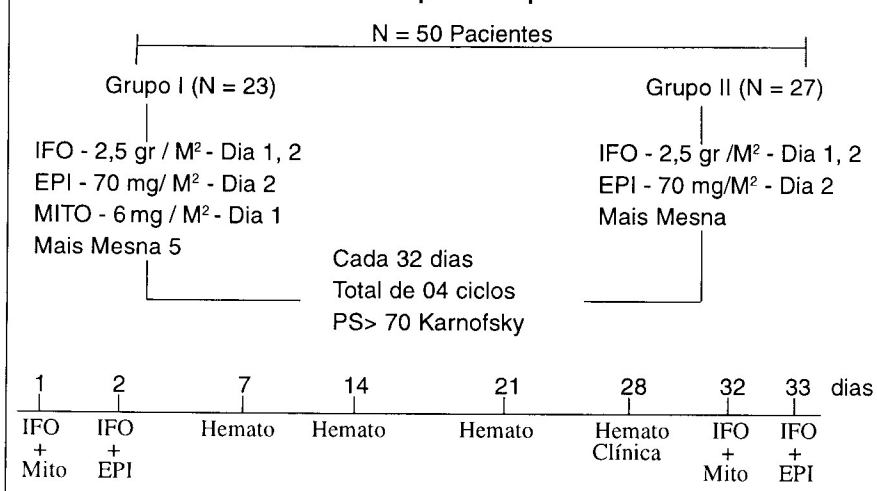


Tabela 2 - Distribuição dos pacientes dos grupos I e II segundo taxa de resposta

Taxa de resposta	Grupo I	Grupo II
Resposta completa	4 (17,4%)	2 (8%)
Resposta parcial	7 (30,4%)	6 (24%)
Doença estável	11 (47,8%)	13 (52%)
Doença progressiva	1 (4,3%)	4 (16%)

A distribuição por tipo histológico foi de 43,5% de CEC; 47,8% de adenoca; 4,3% de CGC e 4,3% de carcinoma não especificado.

Grupo II - Receberam ifosfamida + epirrubicina.

Este grupo foi composto por 27 pacientes, sendo 19 do sexo masculino e 8 do sexo feminino. Receberam 2,5 g/m² de ifosfamida no dia 1, 2; 70 mg/m² de epirrubicina no dia 2 e 500 mg/m² de mesna nos dias de uso da ifosfamida. Todas as drogas foram diluídas e administradas da mesma maneira como acima descrito.

A distribuição por tipo histológico neste grupo foi de 51,9% de CEC; 40,7% de adenoca; 3,7% de CGC e 3,7% de carcinoma não especificado.

Os pacientes foram submetidos de 3 a 4 ciclos com intervalo de 32 dias entre os ciclos (quadro 1).

Durante o período do protocolo os pacientes foram submetidos aos seguintes exames de rotina, segundo esquema demonstrado no quadro 1: hemograma completo com plaquetas, transaminase-glutamil-oxalacética, transaminase-glutamil-pirúvica, fosfatase alcalina (FA), creatinina (C), bilirrubinas totais e frações (BT), sódio (Na), potássio (K) e rX de tórax (rX).

No final do protocolo os pacientes foram avaliados quanto a taxa de resposta, ou seja, a somatória das respostas completas e das respostas parciais. Consideramos como resposta parcial a diminuição de pelo menos 50% do volume do tumor, enquanto a resposta completa foi considerada no desa-

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes dos grupos I e II segundo efeitos colaterais (hematotoxicidade de grau III e IV)

Ciclo do esquema	Grupo I - efeitos colaterais*	Grupo II - efeitos colaterais*
Ciclo 1	34,8%	22,2%
Ciclo 2	52,1%	22,2%
Ciclo 3	26,1%	22,2%
Ciclo 4	34,7%	7,4%

* χ^2 ($p < 0,05$)

parecimento completo do tumor clínica, radiológica, tomográfica e broncoscopicamente.

Resultados

Analisando a taxa de resposta (tabela II) observou-se que:

Grupo I - obteve-se resposta completa (RC) em 4 pacientes, correspondendo a 17,4%; resposta parcial (RP) em 7 pacientes, correspondendo a 30,4%; doença estável (DE) em 11 pacientes, correspondendo a 47,8% e doença progressiva (DP) em 1 paciente, correspondendo a 4,3%.

Grupo II - obteve-se resposta completa (RC) em 2 pacientes, que correspondeu a 8%; resposta parcial (RP) em 6 pacientes, correspondendo a 24%; doença estável (DE) em 13 pacientes, correspondendo a 52% e doença progressiva (DP) em 4 pacientes, correspondendo a 16%.

Em relação aos efeitos colaterais observou-se que tiveram toxicidade hematológica variando entre grau III e IV (tabela 3) a distribuição a seguir:

Grupo I - 34,8% dos pacientes deste grupo no ciclo 1; 52,1% dos pacientes no ciclo 2; 26,1% dos pacientes no ciclo 3 e 34,7% dos pacientes no ciclo 4.

Grupo II - 22,2% dos pacientes deste grupo no ciclo 1; 22,2% dos pacientes no ciclo 2; 22,2% dos pacientes no ciclo 3 e 7,4% dos pacientes no ciclo 4.

Tabela 3a - Distribuição dos pacientes do grupo I segundo hematotoxicidade (classificação da OMS)

Hematotoxicidade Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4
Grau 0	4 (17,4%)	6 (26,1%)	2 (8,7%)	1 (4,3%)
Grau 1	4 (17,4%)	0	2 (8,7%)	0
Grau 2	7 (30,4%)	3 (13,0%)	5 (21,7%)	2 (8,7%)
Grau 3	8 (34,8%)	7 (30,4%)	6 (26,1%)	7 (30,4%)
Grau 4	0	5 (21,7%)	0	1 (4,3%)

Tabela 3b - Distribuição dos pacientes do grupo II segundo hematotoxicidade (classificação da OMS)

Hematotoxicidade Ciclo	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4
Grau 0	5 (18,5%)	3 (11,1%)	2 (7,4%)	2 (7,4%)
Grau 1	2 (7,4%)	0	4 (14,8%)	2 (7,4%)
Grau 2	4 (14,8%)	5 (18,5%)	4 (14,8%)	1 (3,7%)
Grau 3	5 (18,5%)	5 (18,5%)	6 (22,2%)	2 (7,4%)
Grau 4	1 (3,7%)	1 (3,7%)	0	0

O grupo I apresentou maior toxicidade hematológica que o grupo II.

Nas tabelas 3a e 3b podemos observar com maior detalhe os diferentes graus de hematotoxicidade (segundo a OMS), nos vários ciclos dos 2 grupos.

Outros efeitos colaterais mais freqüentemente encontrados foram:

Grupo I - Alopecia em 100% dos pacientes, náuseas em 100% dos pacientes e vômitos em 86,4% dos pacientes desse grupo.

Não observamos alteração significativa na rotina de bioquímica.

Grupo II - Náuseas em 68% dos pacientes, vômitos em 64% dos pacientes e alopecia em 52% dos pacientes desse grupo.

Discussão

A utilização de poliquimioterapia em carcinoma de pulmão não-pequenas células avançado ainda permanece controversa na literatura mundial. Os esquemas considerados de primeira linha para carcinoma de pulmão não-pequenas células apresentam taxa de resposta variando de 10% a 30% (7, 8).

Ifosfamida é um agente alquilante análogo à ciclofosfamida, sendo droga fase não-específica do ciclo celular, com grande atividade antitumoral clínica e experimental. É metabolizado e ativado através de enzimas microssomais hepáticas, e o metabólito ativo antitumoral é a mostarda ifosfamida, indicada para carcinoma broncogênico, tumores de testículo, sarcoma de tecido mole e sarcoma osteogênico. Os principais efeitos colaterais citados são: urotoxicidade, hematotoxicidade, náuseas, vômitos, sendo que a urotoxicidade diminui para taxa de 2% a 4% se associada a mesna (2-mercapto-etano-sulfonato de sódio). Mesna inativa a acroleína, tem baixa penetração tissular e, sendo rapidamente excretada pelos rins, apresenta baixa toxicidade. A taxa de resposta da ifosfamida é de 26%, quando usada como droga

única. Mitomicina é um antibiótico com atividade antitumoral contra várias neoplasias malignas, entre elas: pulmão, cólon, bexiga, próstata e de cabeça-pescoço. Quando usada isoladamente atinge taxa de resposta de 20%. O seu principal efeito colateral é a mielossupressão, causando, portanto, a leucopenia e trombocitopenia (7, 8). Epirrubicina é uma antraciclina com atividade antitumoral, com baixa toxicidade gastrointestinal e cardíaca quando comparada com a doxorubicina (7, 8). A sua maior eficácia é descrita em linfomas malignos, câncer de mama e câncer de ovário. Os principais efeitos colaterais descritos são leucopenia e cardiotoxicidade (7, 8).

Analisando 6 protocolos clínicos, randomizados, que compararam tratamento de suporte contra tratamento de suporte e poliquimioterapia, tendo cisplatino como droga base (4, 9, 10, 11, 12, 13), apenas 2 deles mostraram melhora da sobrevida, nos pacientes com bom índice de "performance status", embora modesta. *Rapp* e cols. obtiveram 17 semanas de sobrevida no grupo de pacientes em tratamento de suporte e 33 semanas no grupo de tratamento de suporte mais quimioterapia (4), enquanto que *Cartei* e cols. obtiveram 16 semanas no primeiro e 34 semanas no segundo grupo (13). Atualmente, os regimes quimioterápicos, considerados de primeira linha, têm como droga base o platino, com taxa de resposta próxima de 50%, apesar de grande número de efeitos colaterais.

Novos esquemas quimioterápicos estão sendo estudados com o objetivo de causar maior impacto na sobrevida. Este presente estudo faz parte desse grupo onde usamos ifosfamida, epirrubicina e mitomicina como esquema de primeira linha para câncer de pulmão não-pequenas células, sendo distribuídos em 2 grupos como anteriormente descrito. Observamos que a taxa de resposta no grupo I foi de 47,8%, enquanto que no grupo II de 32%, sendo que 17,4% dos pacientes do grupo I tiveram resposta completa, enquanto que do grupo II apenas 8%. Portanto a associação de mitomicina C ao esquema de base (ifosfamida + epirrubicina) foi benéfica, o que também se confirma pelo fato de um percentual menor de

pacientes com doença progressiva. Estes dados estão de acordo com a literatura mundial, como já demonstram outros protocolos acima citados.

A taxa de efeitos colaterais foi maior para os pacientes pertencentes ao grupo I, e esta diferença foi estatisticamente significativa, porém mostrou-se um esquema bem tolerado.

Não pudemos observar tendência acumulativa na hematotoxicidade de grau III e IV, com a associação da mitomicina C. Também a alopecia, náuseas e vômitos foram mais frequentes no grupo I. Pode-se dizer que os dois regimes quimioterápicos podem ser usados como de primeira linha no tratamento de carcinoma de pulmão não-pequenas células.

Summary

In the last decade, chemotherapy has been developed with better results in the treatment of NSCLC. In this trial, chemotherapy was administered in 50 patients with NSCLC, all of them presenting a performance status of Karnofsky over 70 points. The 2 arms were:

I - Ifo - 2,5 g/m² day 1,2; Epi - 70 mg/m² day 2 and Mito - 6,0 mg/m² day 1, every 32 days.

II - Ifo - 2,5 g/m² day 1, 2 and Epi - 70 mg/m² day 2, every 32 days. Total of 4 cycles. The mean age was 54,8 years for group I and 60,9 years for group II. The stages were: 2% stage I; 2% stage II; 42% stage III and 54% stage IV. In stage I and II the chemotherapy was administered after surgery, though, we didn't evaluate the response rate. The response rate was:

Group I - CR - 17,4%; PR - 30,4%; SD - 47,8% and PD 4,3%.

Group II - CR - 8%, PR - 24%; SD 52% and PD 16%.

The 2 regimens were well tolerated with hematological toxicities grade 0, 1 and 2 (WHO) predominantly in the 3 first cycles. Group I showed greater hematological toxicities, grade 3 and 4 (WHO): 34,8% (cycle 1); 52,1% (cycle 2); 26,1% (cycle 3) and 34,7% (cycle 4) - compared to group II: 22,2% (cycle 1); 22,2% (cycle 2); 22,2% (cycle 3) and 7,4% (cycle 4).

Referências bibliográficas

- 1 - CARTEI, G. et al. - Cisplatin - cyclophosphamide - mitomicin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 85:794-800, 1993.
- 2 - CELLERINO, R. et al. - A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol.*, 9:1.453-61, 1991.
- 3 - GANZ, P. A. et al. - Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in non-small cell lung cancer: does chemotherapy make a difference? *Cancer*, 63: 1.271-8, 1989.
- 4 - GRALLA, R. J.; KRIS, M. G. - Management on non-small cell lung cancer. In: Williams, C. J.; Whitehouse, J. M. A. (eds.) - Recent advances in clinical oncology. New York, Churchill Livingstone, p.167-80, 1986.
- 5 - JHDE, C. - Chemotherapy of lung cancer. *N Engl J Med.*, 327:1.434-41, 1992.
- 6 - KAARA, S. et al. - Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer*, 67:2.443-7, 1991.
- 7 - KRIS, M.; COHEN, E.; GRALLA, R. - An analysis of 134 phase II trials in non-small cell lung cancer. In: IV World Conf Lung Cancer. Toronto, p.39, 1985 (abstracts).
- 8 - LIU, R. - Chemotherapy outcomes in advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol.*, 20:296-301, 1993.
- 9 - QUOIX, E. et al. - Disseminated non-small cell lung cancer: a randomized trial of chemotherapy versus palliative care. *Lung Cancer*, 4:A-127, 1988.
- 10 - RAPP, E. et al. - Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. Report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol.*, 6: 633-41, 1998.
- 11 - STANLEY, K. E. - Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst.*, 65:23-32, 1980.
- 12 - WOODS, R. L. et al. - A randomized trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small lung cancer. *Br J Cancer*, 6:608-11, 1995.
- 13 - ZALUPSKI, M.; BAKER - Ifosfamide. *J Natl Cancer Inst.*, 80:556-66, 1988.