

Baixas doses incrementais de amrubicina para o tratamento de metástase na medula óssea, proveniente de câncer de pulmão de pequenas células

Incremental low doses of amrubicin for the treatment of bone marrow metastasis in small cell lung cancer

Nobuhiro Asai, Yoshihiro Ohkuni, Masanori Matsuda, Makoto Narita, Norihiro Kaneko

Ao Editor:

O câncer de pulmão ainda é a principal causa de morte por câncer, e aproximadamente 13% de todos os pacientes com câncer de pulmão recebem diagnóstico de câncer de pulmão de pequenas células (CPPC).⁽¹⁾ Embora o CPPC seja altamente sensível à quimioterapia de primeira linha e à radioterapia, a maioria dos pacientes com CPPC apresenta recidiva dentro de dois anos e morre de metástase sistêmica.^(2,3) Embora se saiba bem que a medula óssea é um dos órgãos afetados por metástase,⁽⁴⁾ ainda não se estabeleceu o tratamento para metástase na medula óssea, proveniente de CPPC.

Até onde sabemos, este é o primeiro relato de caso de CPPC extenso e metástase na medula óssea tratado com sucesso com baixas doses de amrubicina apenas. Foi encaminhado a nós um paciente de 71 anos de idade com fadiga geral havia uma semana e desorientação eventual. Testes laboratoriais revelaram hiponatremia (104 mEq/L) e pancitopenia (leucócitos: 1.900/ μ L; hemoglobina: 8,0 g/dL e plaquetas: 1,9 μ g/mL). Além disso, tanto a radiografia como a TC de tórax revelaram uma sombra anormal com múltiplos linfonodos aumentados (Figura 1). A aspiração da medula óssea revelou metástase proveniente de CPPC (Figura 2). O paciente recebeu diagnóstico de CPPC extenso (cT4N3M1, estágio IV, segundo o sistema de estadiamento tumor-nódulo-metástase) e metástase na medula óssea. A ressonância magnética cerebral com realce não mostrou nenhuma evidência de metástase cerebral. O tratamento foi iniciado com uma dose baixa de amrubicina (30 mg/m²) e transfusão de plaquetas (100.000 unidades). Tanto a pancitopenia como a desorientação melhoraram após dois ciclos de amrubicina. Administramos doses crescentes

de amrubicina (de 30 mg/m² para 35 mg/m²) com base no *performance status* (estado de desempenho) do paciente. No total, foram administrados seis ciclos de amrubicina (dois ciclos de 30 mg/m² e quatro ciclos de 35 mg/m²), os quais resultaram em resposta completa, segundo Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos. Após um período de seis meses de acompanhamento, o CPPC permaneceu em remissão completa.

A amrubicina é uma 9-aminoantraciclina completamente sintética, que se converte em amrubicinol no organismo por meio da redução da cetona na posição 13. O amrubicinol tem maior atividade antitumoral do que a molécula original. Embora sejam considerados antraciclina, a amrubicina e o amrubicinol exercem efeitos citotóxicos como inibidores da topoisomerase II do DNA, e não como intercaladores do DNA.⁽⁵⁻⁷⁾ No Japão, um estudo de fase II apresentou os resultados da administração intravenosa de 40 mg/m² de amrubicina como agente único durante três dias consecutivos em pacientes com CPPC tratados previamente. A taxa global de resposta foi de 52% nos casos de CPPC sensível e de 50% nos casos de CPPC refratário/recidivo, e a média de sobrevida foi de 11,6 meses nos casos de CPPC sensível e de 10,3 meses nos casos de CPPC refratário/recidivo.⁽⁵⁾ O estudo em questão demonstrou que a amrubicina foi superior ao topotecano no que tange às taxas de resposta e à sobrevida global. Entretanto, foram observadas neutropenia grau 3-4, trombocitopenia, anemia e neutropenia febril em 83%, 20%, 33% e 5% dos pacientes, respectivamente.⁽⁸⁾ Relatou-se recentemente a eficácia da terapia com baixas doses de amrubicina, que foi considerada um agente

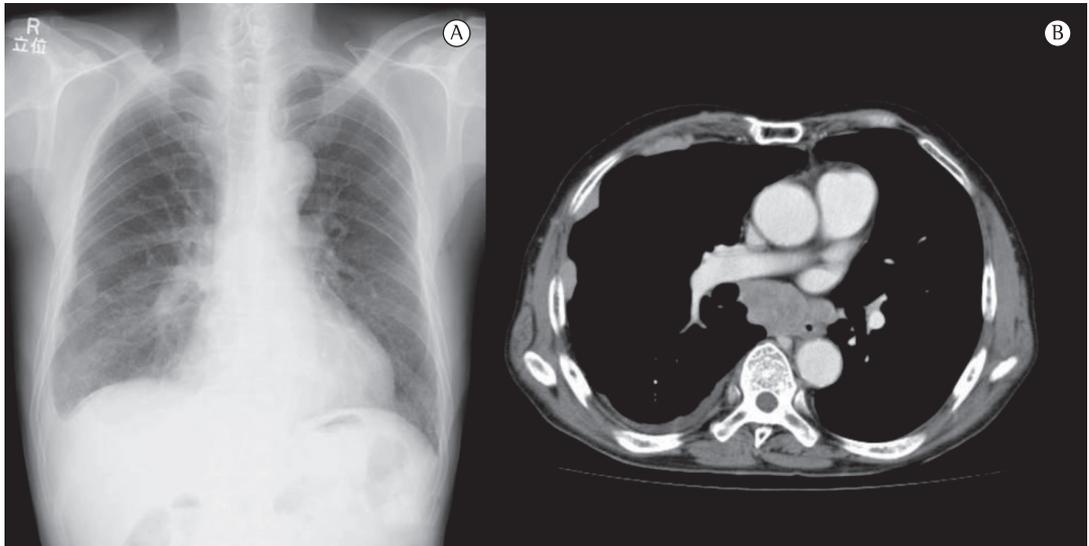


Figura 1 – Em A, radiografia de tórax mostrando linfadenopatia hilar bilateral e discreta efusão à direita. Em B, TC de tórax mostrando múltiplos linfonodos aumentados e nódulos subpleurais.

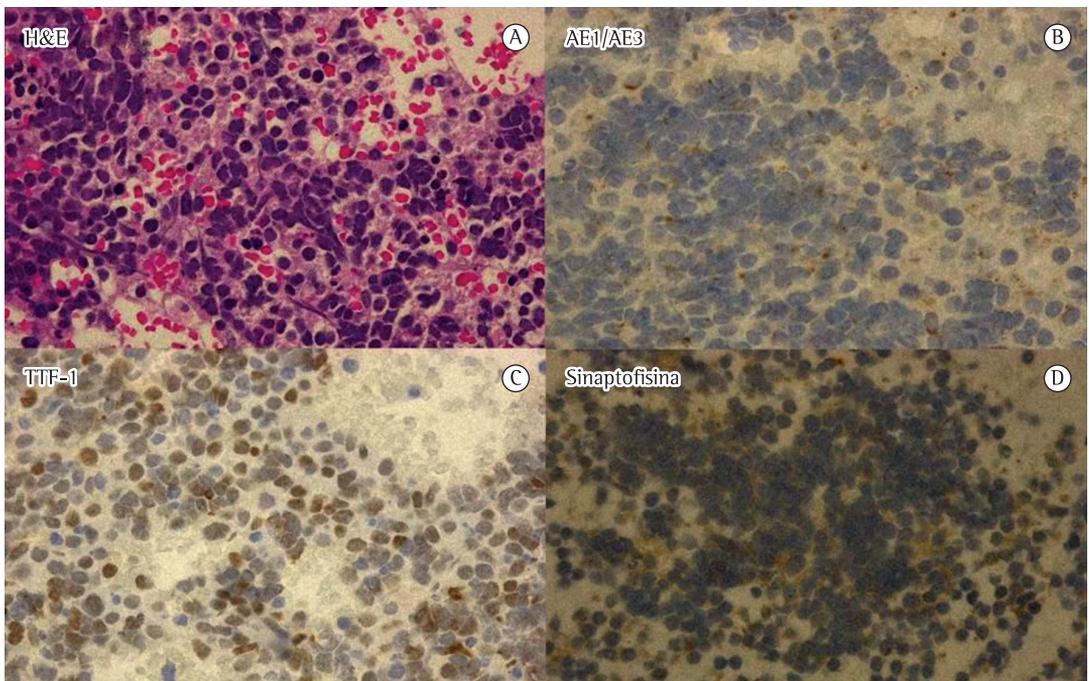


Figura 2 – Em A, aspirado de medula óssea mostrando metástase de câncer de pulmão de pequenas células (H&E; aumento, 400x). Em B, células tumorais positivas para anticitoqueratina (AE1/AE3; coloração imuno-histoquímica; aumento, 400x). Em C, células tumorais positivas para *thyroid transcription factor-1* (TTF-1, fator de transcrição da tireoide 1; coloração imuno-histoquímica; aumento, 400x). Em D, células tumorais positivas para sinaptofisina (coloração imuno-histoquímica; aumento, 400x).

quimioterápico de primeira linha para idosos⁽⁹⁾ e um agente quimioterápico de terceira linha para casos de CPPC refratário/recidivo.⁽¹⁰⁾ Apesar de sua toxicidade hematológica, a amrubicina é segura e eficaz quando são usadas técnicas

de modulação da dose baseadas na doença do paciente.

Ainda não se estabeleceu a terapia para metástase na medula óssea. O melhor tratamento de suporte tem sido comumente prescrito em

nosso serviço. Entretanto, doses incrementais de amrubicina podem ser usadas para tratar a doença.

Uma limitação foi o fato de que a modulação da dose de amrubicina baseou-se na avaliação que o médico assistente fez da doença do paciente. Esse protocolo ainda não está estabelecido.

Em suma, tratamos com sucesso um paciente com CPPC e metástase na medula óssea. A amrubicina usada isoladamente pode ser útil para o tratamento de CPPC extenso com metástase na medula óssea. São necessárias mais investigações.

Agradecimentos

Agradecemos ao Sr. John Woche, Vice-Presidente Executivo e Diretor, Assuntos Internacionais/Serviços para Pacientes Internacionais, *Kameda Medical Center*, Japão, a leitura crítica diligente e minuciosa de nosso manuscrito.

Nobuhiro Asai

Residente, *Kameda Medical Center*,
Kamogawa, Japão

Yoshihiro Ohkuni

Chefe, *Kameda Medical Center*,
Kamogawa, Japão

Masanori Matsuda

Chefe, *Kameda Medical Center*,
Kamogawa, Japão

Makoto Narita

Chefe, *Kameda Medical Center*,
Kamogawa, Japão

Norihiro Kaneko

Chefe, *Kameda Medical Center*,
Kamogawa, Japão

Referências

- Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-44. PMID:17008692. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.4859>
- Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):85-91. PMID:11784874. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa003034>
- El Maalouf G, Rodier JM, Faivre S, Raymond E. Could we expect to improve survival in small cell lung cancer? *Lung Cancer.* 2007;57 Suppl 2:S30-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002\(07\)70425-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002(07)70425-7)
- Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-44. PMID:17008692. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.04.4859>
- Onoda S, Masuda N, Seto T, Eguchi K, Takiguchi Y, Isobe H, et al. Phase II trial of amrubicin for treatment of refractory or relapsed small-cell lung cancer: Thoracic Oncology Research Group Study 0301. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5448-53. PMID:17135647. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.08.4145>
- Ohe Y, Nakagawa K, Fujiwara Y, Sasaki Y, Minato K, Bungo M, et al. In vitro evaluation of the new anticancer agents KT6149, MX-2, SM5887, menogaril, and liblomycin using cisplatin- or adriamycin-resistant human cancer cell lines. *Cancer Res.* 1989;49(15):4098-102. PMID:2472873.
- Obara N, Imagawa S, Nakano Y, Yamamoto M, Noguchi T, Nagasawa T. Hematological aspects of a novel 9-aminoanthracycline, amrubicin. *Cancer Sci.* 2003;94(12):1104-6. PMID:14662027. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2003.tb01407.x>
- von Pawel J, Ardizzoni A, Thatcher N, Crofts T, Wissel P, Dane G, et al. The relationship between treatment-free interval (TFI) and outcomes to therapy in patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC): a review of 631 patients treated with iv topotecan in 6 studies. *Lung Cancer.* 2003;41:S235. [http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002\(03\)92536-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0169-5002(03)92536-0)
- Igawa S, Yamamoto N, Ueda S, Ono A, Nakamura Y, Tsuya A, et al. Evaluation of the recommended dose and efficacy of amrubicin as second- and third-line chemotherapy for small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(8):741-4. PMID:17762341. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e31811f46f0>
- Asai N, Ohkuni Y, Matsunuma R, Nakashima K, Iwasaki T, Kaneko N. Efficacy and safety of amrubicin for the elderly patients with refractory relapsed small cell lung cancer as third-line chemotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2012;8(2):266-71. PMID:22842373. <http://dx.doi.org/10.4103/0973-1482.98983>