

## ผลการรักษามะเร็งปอดชนิดเซลล์ไม่เล็กระยะลุกลามด้วยการใช้ยาเคมีบำบัด : ประสบการณ์ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

อนัญพงษ์ พันธุ์มณี

สาขาวิชาโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤติ, ภาควิชาอายุรศาสตร์,  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น 40002

## Analysis of Combination Chemotherapies In Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) : Srinagarind Hospital, Khon Kaen University Experience

Anakapong Phunmanee MD.

Division of Pulmonary and Critical care medicine, Department of Medicine,  
Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand.

**หลักการและเหตุผล:** มะเร็งปอดพบบ่อยเป็นอันดับ 3 ของผู้ป่วยมะเร็งในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และมักพบว่าผู้ป่วยมะเร็งปอดเมื่อได้รับการวินิจฉัยมักพบว่าเป็นระยะลุกลามแล้ว

**วัตถุประสงค์:** เพื่อศึกษาถึงผลการตอบสนองของการใช้ยาเคมีบำบัดในการรักษามะเร็งปอดระยะลุกลาม

**รูปแบบการศึกษา:** การศึกษาเชิงพรรณนา

**สถานที่ทำการศึกษา:** สาขาวิชาโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤติ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

**กลุ่มตัวอย่าง:** ผู้ป่วยวินิจฉัยเป็นมะเร็งปอดชนิด NSCLC ระยะลุกลาม (ระยะ IIIB และ IV) ที่มีสถานะสุขภาพ (performance status) ดี และไม่มีข้อห้ามในการใช้ยาเคมีบำบัด จำนวน 30 ราย ที่เข้ารับการรักษาในภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ระหว่างเดือนมิถุนายน 2539 ถึงมิถุนายน 2541 โดยรับยาเคมีบำบัด 2 สูตร ที่ใช้อยู่ในการรักษามะเร็งปอด NSCLC ระยะลุกลาม ได้แก่ 1. Paclitaxel, Carboplatin (Pac/CP) ซึ่งจะให้นายที่สามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลได้ 2. Ifosfamide, Epirubicin, Cisplatin (IEP) ให้นายที่ไม่สามารถเบิกค่ารักษาพยาบาลได้

**การวัดผล:** วัดผลการตอบสนองและผลแทรกซ้อนตามเกณฑ์มาตรฐานการประเมินผลการใช้ยาเคมีบำบัดคำนวณการรอดชีวิตตามวิธีของ Kaplan-Meier

**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยที่ได้รับการศึกษา จำนวน 30 ราย เพศชาย 19 ราย หญิง 11 ราย มีอายุเฉลี่ย 51.5 ปี (36-64) ลักษณะทางพยาธิวิทยาที่พบบ่อยที่สุด คือ adenocarcinoma ร้อยละ 76.67 ผู้ป่วยอยู่ในระยะ IIIB ร้อยละ 56.67 ระยะ IV ร้อยละ 43.33 ผู้ป่วย

**Background:** Lung cancer is the third leading cancer in Srinagarind hospital, Khon Kaen University. At the time of diagnosis, most lung cancer patients always have advance disease.

**Objective:** To study the activity of combination chemotherapies in advanced NSCLC

**Design:** A descriptive study.

**Setting:** Division of Pulmonary and critical care medicine, Department of Medicine, Srinagarind hospital, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

**Subject:** Thirty patients who were diagnosed with advanced NSCLC (stage IIIB and IV), good performance status (ECOG 0-2), and with no contraindication for chemotherapy in department of medicine service between June 1996 and June 1998. Those patients were assigned to receive one of the two combination chemotherapies : 1. Paclitaxel and Carboplatin (Pac/CP), 2. Ifosfamide, Epirubicin and Cisplatin (IEP). This study was not randomized, but it was a series of phase II trials.

**Measurement:** Evaluation of the response and toxicities by standard criteria for chemotherapy. Calculation of survival by Kaplan-Meier method.

**Results:** There were 30 cases, 19 male and 11 female. The patients' median age was 51.75 years (range 36-64). The most common histomorphological type of lung cancer was adenocarcinoma (76.67%), 56.67% had stage IIIB disease; 43.33% had stage IV disease. Of the 30 patients enrolled; 19 patients were assigned to receive IEP, and 11 patients were received Pac/CP; 10 patients who received Pac/CP were evaluable. The overall

ที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร Pac/CP จำนวน 11 ราย มี 10 รายที่สามารถประเมินผลได้พบว่าผลการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 30 ผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดสูตร IEP จำนวน 19 รายผลการตอบสนองโดยรวมร้อยละ 26.4 ภาวะแทรกซ้อนจากยาสูตร Pac/CP ได้แก่ เม็ดเลือดขาว neutrophil ต่ำเกรด 3 ร้อยละ 10, เกร็ดเลือดต่ำเกรด 2 ร้อยละ 20, โลหิตจางเกรด 2 ร้อยละ 40, ระบบประสาทส่วนปลายผิดปกติเกรด 2 ร้อยละ 80 ภาวะแทรกซ้อนที่พบจากการใช้ยาสูตร IEP ได้แก่ โลหิตจางเกรด 3 ร้อยละ 18.2, ค่าเอ็นไซม์ตับผิดปกติเกรด 2 ร้อยละ 5.3, การทำงานของไตผิดปกติเกรด 2 ร้อยละ 5.3 และภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนเกรด 3 ร้อยละ 15.8 median survival เท่ากับ 7 เดือนในทั้งสองสูตรของยาเคมีบำบัด โอกาสที่ผู้ป่วยจะรอดชีวิตเกิน 1 ปี ในสูตรยา Pac/CP เท่ากับร้อยละ 45 และในสูตร IEP ร้อยละ 11

**สรุป:** ผลการตอบสนองในการใช้ยาเคมีบำบัดสูตร Pac/CP และ IEP ให้การรักษามะเร็งปอดระยะลุกลามได้ผลใกล้เคียงกัน และมีแนวโน้มว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสูตร Pac/CP จะมีโอกาสรอดชีวิต 1 ปี สูงกว่าการใช้ยาสูตร IEP

response rate for Pac/CP and IEP was 30% and 26.4%, respectively. The toxicities for Pac/CP were grade 3 neutropenia 10%, grade 2 thrombocytopenia 20%, grade 2 anemia 40% and grade 2 neuropathy 80%. The toxicities for IEP were grade 3 anemia 18.2%, grade 2 elevated transaminase enzyme 5.3% grade 2 elevated creatinine 5.3% and grade 3 infectious complication 15.8%. The median survival time of both regimens were 7 months. One year survival probability was 45% and 11% for Pac/CP regimen and IEP regimen, respectively.

**Conclusion:** The response rate of Pac/CP and IEP were similar. The one year survival probability seem to be better in Pac/CP regimen.

**Keyword:** Chemotherapy, Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), Paclitaxel, Carboplatin (Pac/CP), Ifosfamide, Epirubicin, Cisplatin (IEP)

## Introduction

Lung cancer is the common malignancy of both sexes in the northeast part of Thailand. Among the patients who were treated at Srinagarind hospital, Khon Kaen University in 1997, lung cancer is the second leading cancer for males and the fifth in females.<sup>(1)</sup> Recently, there is no effective screening for lung cancer among persons without pulmonary symptoms.<sup>(2)</sup> Most cases were treated at a late stage, only 15% of all lung cancer patients will have local disease.<sup>(3)</sup> Advanced NSCLC was treated either with chemotherapy or radiotherapy or both. Nowadays, data from meta-analysis was found as being a small benefit from combination chemotherapy in advanced NSCLC.<sup>(4)</sup>

## Objectives

1. Assess the response rate of two combination chemotherapy regimens; (1) Paclitaxel/Carboplatin (Pac/CP), (2) Ifosfamide/Epirubicin/Cisplatin (IEP).
2. Determine the survival rate in these patients.
3. Evaluate the toxic effects associated with both regimens.

## Materials and Methods

A retrospective review was done from June 1996 till June 1998. An eligible cases were the patients who diagnosed as advanced NSCLC (stage IIIB and IV)<sup>(5)</sup> in department of Medicine, that received combination chemotherapy for treatment. Eligible cases for chemotherapy include a performance status (PS) of 0-2 by ECOG criteria<sup>(6)</sup>, measurable disease, leukocyte count  $3.5 \times 10^9/L$ , platelet count  $100 \times 10^9/L$ , hemoglobin level 10 g/L, normal renal function, normal hepatic function, no active infection, and no cardiac disease. At that time, there were two combination chemotherapy regimens, that were used to treat our advanced NSCLC patients. The chemotherapy regimens were ;

1. IEP regimen<sup>(7,8)</sup>

Ifosfamide 3 mg/m<sup>2</sup> IV infusion over a period of 5 hrs on day 1

Mesna 600 mg/m<sup>2</sup> IV at 0,4,8 hrs post Ifosfamide

Epirubicin 60 mg/m<sup>2</sup> IV slowly on day 1

Cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> IV infusion 2 hrs on day 1

Re-cycle every 4 weeks.

2. Pac/CP regimen<sup>(9)</sup>

Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> IV infusion 3 hrs on day 1

Carboplatin dose in mg = area under the concentra-

tion-time curve of 6, (Calvert formula) over a period of 1 hr on day 2.

Re-cycle every 3 weeks.

The assignment of regimen depend on economic status. The patients, who had economic problems, were treated with IEP regimen; the other were treated with Pac/CP regimen. The response to therapy was assessed according to a standard criteria<sup>(10)</sup>, every two treatment courses; toxicities were evaluated for each course and graded according to the World Health Organization (WHO) toxicity scale.<sup>(10)</sup> The calculation of survival rate was done by Kaplan-Meier method.

### Results

From June 1996 to June 1998, 30 untreated stage IIIB to stage IV NSCLC were enrolled ; 17 had stage IIIB and 13 had stage IV disease. The patients' characteristics were listed in **Table 1**. One patient who received Pac/CP regimen, was excluded from our study because of an uncontrolled pleural sepsis that needed a prolong course of antibiotic treatment. The overall response rate for Pac/CP and IEP regimens was 30.0% and 26.4%, respectively (**Table 2**).

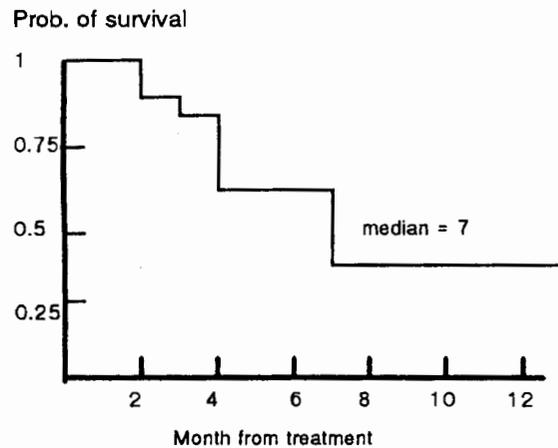
The median survival time of patients treated with Pac/CP regimen and IEP regimen were 7 months. One year survival probability for Pac/CP and IEP regimens was 45% and 11%, respectively (**Figure 1,2**).

Treatment toxicities were listed in **Table 3 and 4**. Leukopenia and thrombocytopenia occurred more frequently with Pac/CP regimen compared to the IEP regimen. There was no difference in anemic complication. Abnormal liver and renal function, and infectious complication occurred more frequently with IEP. Urinary tract infection and pneumonia were the common infec-

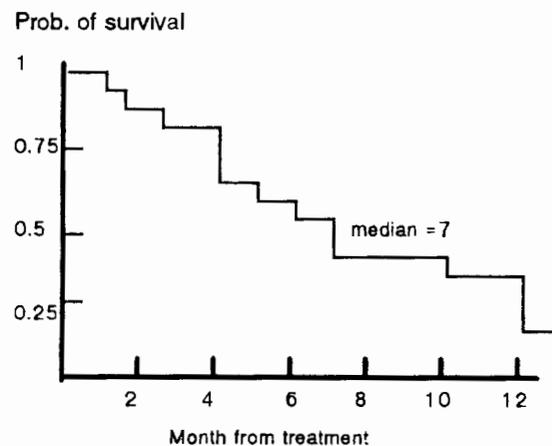
tious complication found in these patients. IEP treated patients, who received metocloplamid had severe nausea and vomiting symptoms. than Pac/CP treated

**Table 2** Chemotherapy response

Response	Pac/CP No.(%)	IEP No.(%)
<b>Overall response (OR)</b>	<b>3(30)</b>	<b>5(26.4)</b>
Complete response (CR)	0(0)	1(5.3)
Partial response (PR)	2(20)	3(15.8)
Minor response (MR)	1(10)	1(5.3)
Stable disease (SD)	3(30)	3(15.8)
No response (NR)	4(40)	11(57.8)



**Figure 1** Survival duration: Pac/CP



**Figure 2** Survival duration: IEP

**Table 1** Patient Characteristics

Characterlstics	Pac/CP	IEP	Total
Sex M:F	5:6	14:5	19
Median age	52	51	51.5
PS (ECOG) 1	4	4	8
	7	15	22
Staging	IIIB	12	17
	VI	6	13

**Table 3** Toxicity of Pac/CP

Toxicity	WHO grading (%)				
	0	1	2	3	4
Neutropenia	80	0	10	10	0
Thrombocytopenia	80	0	20	0	0
Anemia	10	50	40	0	0
Nausea/vomiting	10	80	10	0	0
Neuropathy	0	20	80	0	0
Cardiac arrhythmia	90	10	0	0	0
Hypomagnesemia	80	20	0	0	0

**Table 4** Toxicity of IEP

Toxicity	WHO grading (%)				
	0	1	2	3	4
Anemia	9.0	36.4	36.4	18.2	0
Elevated transaminase	94.7	0	5.3	0	0
Elevated	84.2	10.5	5.3	0	0
Infection	84.2	0	0	15.8	0
Neusea/vomiting	0	10	70	20	0

patients regimen, who received odansetron as antiemetic prophylaxis. Neuropathy is a fundamental toxicity found in Pac/CP treated patients.

### Discussions

The was not a randomized condr trisl study, but it was a series of phase II trials. We found that the response rate in both groups were quite similar. The response rate found in this study was similar to the previow phass II trials studies obviously there there is a difference in one year survival rate between Pac/CP treated patients had a higher one year survival rate than IEP treated group. This finding was consistent with a recent report, with favorable result on newer chemotherapeutic regimen.<sup>(10)</sup> There were no serious side effects of chemotherapy found in this study. The problems of Pac/CP regimen were neutropenia, thrombocytopenia, and neuropathy, whilc the major problems of IEP regimen were anemia, abnormal liver

and renal functions. In the era of economic crisis, the cost of treatment must be considered, howerw. The newer chemotherapiwa, such as paclitaxel, docetaxel and gemcitabine, are more expensive than older drugs, such as cisplatin, mitomycin, etoposide and ifosfamide. The cost of Pac/CP regimen is 5 times more expensive than IEP regimen.

The limitations of this study as thet there was small number of patients included in our study and it was not a randomized caution study. Thus, in order to make a conclusion of which regimen is beller, the phase III trial should be designed and study cum shuld also include the ascexment of patients quanlity of life and cost-effective of each regmus.

### Conclusion

From our non-randomized phase II study, both Pac/CP and IEP chemotherapy regimens had moderated activity to advanced NSCLC.

### References

1. Cancer Committee. Tumor registry: Cancer Unit, Khon Kaen university. Khon Kaen : Faculty of Medicine, Srinagarind Hospital, 1997.
2. Wagner H, Ruckdeschel M. Screening, early detection and early intervention strategies for lung cancer. Cancer Control JMCC 1995; 2: 493-502.
3. Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong IG. Cancer of the lung : non-small cell lung cancer. In : DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed. Cancer : principle and practice of oncology. Philadelphia : JB Lippincott, 1993 : 673-723.
4. Non-small cell lung cancer collaborative group. chemotherapy in non-small cell lung cancer : A meta-analysis using update data on individual patients from 52 randomized clinical trial. BMJ 1995; 311 : 899-909.
5. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649-55.
6. Haskell CM. Principles of cancer chemotherapy. In Haskell CM, ed. Cancer treatment. Philadelphia : W.B. Saunder, 1985 : 21-42.
7. Costanzi JJ, Gangliano R, Lonkas D, Penetti FJ, Hokanson JA. Ifosfamide in he treatment of recurrent of disseminated lung cancer. Cancer 1978; 41: 1715.
8. Sumitra T. Analysis of the four combination chemotherapy in non-small lung cancer terated at Maharaj

- Nakorn Chiang mai Hospital. Jpn J Cancer Chemother 1992; 19(8): 1197-1201.
9. Rowinsky EK, Donenhower RC. Paclitaxel. N Engl J Med 1995 ; 332: 1001-14.
10. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Report results of cancer treatment. Cancer 1981; 47: 207-14.
11. Edelman MJ, Gandara DR, Promising new agent in the treatment of non-small cell lung cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1996 ; 37 : 385-93. 