

Altas Doses de VP-16, Ciclofosfamida e Irradiação Corpórea Total Hiperfracionada Seguida de Transplante Alogeneico de Medula óssea: Um Regime Agressivo e Bem Tolerado no Tratamento de Neoplasias Hematológicas de Mau Prognóstico — Resultados Preliminares

DANIEL G. TABAK^{1,3}, LUIZ FERNANDO DA S. BOUZAS¹, LUIS SOUHAMI², M. KADMA DA S. CARRIÇO¹, MARY EVELYN D. FLOWERS¹

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro — RJ

Resumo

No período de agosto/86 a fevereiro/87, três pacientes foram tratados com VP-16-1800mg/m², em infusão única em 26 horas no dia -6, seguida por Ciclofosfamida (EDX) 50mg/kg/d nos dias -5, -4 e -3. Irradiação corpórea total (ICT) — 1000 cGy em 5 frações de 200cGy nos dias -2, -1 e 0. O transplante de medula óssea (TMO) foi realizado no dia 0 utilizando doadores HLA compatíveis.

O estudo incluiu três pacientes: um paciente portador de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) em 1.^a recaída medular; um paciente portador de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em 2.^a fase crônica e um paciente portador de LLA em 2.^a remissão. A idade variou entre quatro e 29 anos. A principal toxicidade apresentada por este regime foi mucosite severa que ocorreu nos três pacientes. Todos os três pacientes apresentaram ulcerações orais e um deles apresentou diarreia hemorrágica com volume superior a dois litros. Em todos os pacientes o quadro se resolveu nas três semanas que se seguiram ao TMO. Um paciente apresentou alterações eletrocardiográficas significativas sem, entretanto, ocorrerem manifestações clínicas de cardiotoxicidade. A eficácia do regime pode ser testada no paciente em recaída que permanece em remissão 210 dias pós-TMO. No paciente portador de LMC houve eliminação do cromossomo Ph¹. Concluímos que VP-16/EDX/ICT é um regime eficaz e bem tolerado no tratamento de neoplasias hematológicas.

Unitermos: altas doses quimioterapia; transplante de medula óssea; mucosite; leucemia.

Introdução

O transplante de medula óssea (TMO) permite a utilização de terapêutica citotóxica causando dano irreversível à medula óssea normal do paciente. Embora o efeito do enxerto contra leucemia já tenha sido relacionado como um fator na redução da recorrência de doença pós-transplante¹, o principal determinante na eliminação da doença mínima residual, nos casos dos pacientes em remissão, bem como na indução de remissão nos pacientes transplantados em recaída, ainda parece ser regime de condicionamento. No entanto, a importância do efeito enxerto *versus* leucemia vem assumindo um maior destaque, já que foi demonstrado que a utilização de técnicas de depleção de linfócitos T do inóculo de medula aumenta a incidência de

recorrência pós-transplante².

O time de Seattle estudou vários regimes de condicionamento em pacientes transplantados em recaída³. O regime "convencional" utilizando Ciclofosfamida e irradiação corpórea total foi comparado ao mesmo regime associado a outros agentes antineoplásicos.

A conclusão daquele estudo foi de que a utilização de um regime mais intenso não afeta a taxa de recaída pós-transplante. De um modo geral as drogas utilizadas, à exceção do BCNU e Dimetilbussulfan, já haviam sido utilizadas nos tratamentos anteriores. A dose média de BCNU utilizada foi de 10mg/kg. Exceto por um leve aumento na incidência de pneumonia intersticial, em pacientes portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), não houve diferença significativa entre os vários grupos quanto à incidência de doença enxerto

¹Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea, ²Serviço de Radioterapia. Trabalho apresentado no 5.^o Congresso da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Endereço para correspondência: ³Praça Cruz Vermelha, 23/7.^o andar. Rio de Janeiro — RJ. CEP 20230.

versus hospedeiro (DEVH) e infecções. Doze de 138 pacientes morreram precocemente sem evidência de "pega" do enxerto e detalhes não são fornecidos quanto a ocorrência ou não de toxicidade diretamente relacionada ao regime de condicionamento.

O transplante de medula óssea mostrou-se eficaz no tratamento de pacientes portadores de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) em 1.^a remissão⁴, LLA em 1.^a remissão⁵ e Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em fase crônica⁶. No entanto, a recorrência da doença primária ainda ocorre em cerca de 30% dos pacientes portadores de LMA e transplantados em 1.^a remissão; 60% dos pacientes portadores de LMA transplantados em 2.^a remissão; 30% dos pacientes portadores de LLA transplantados em 1.^a remissão; e 60% dos pacientes portadores de LLA transplantados em 2.^a remissão⁷, utilizando Ciclofosfamida 120mg/kg e 1.200cGy, em seis frações diárias como regime de condicionamento.

No sentido de tentar reinduzir a taxa de recorrência pós-transplante, o Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea (CEMO) vem utilizando, desde agosto de 1986, a associação de altas doses de Etoposide (VP-16, Vepesid[®] — Bristol), Ciclofosfamida e irradiação corpórea total hiperfracionada no tratamento das neoplasias hematológicas. Este trabalho preliminar descreve a toxicidade associada a esse regime de condicionamento em três pacientes.

Material e métodos

Os pacientes entraram no estudo no período de agosto de 1986 a março de 1987. Foram selecionados pacientes em que o risco de recaída pós-transplante era elevado, tendo sido incluídos um paciente portador de LLA em recaída, um paciente portador de LMC em 2.^a fase crônica e um paciente portador de LLA em 2.^a remissão. A idade variou entre quatro e 29 anos. O dia zero é considerado o dia do transplante. VP-16 foi administrado na dose de 1.800mg/m² em uma solução salina 0,45% na concentração de 0,4mg/ml. Nesta concentração a solução é estável por quatro horas, sendo a preparação do quimioterápico feita imediatamente antes

da administração. A droga foi infundida por um período de 26 horas. No sentido de prevenir as reações anafiláticas associadas à droga⁸ todos os pacientes receberam Solumedrol[®] — Upjohn — 100mg E.V. imediatamente antes do início da infusão. A infusão foi iniciada no dia -6. A Ciclofosfamida (Enduxan[®] Abbott) foi administrada na dose de 50mg/kg/d nos dias -5, -4 e -3. A irradiação corpórea total (ICT) foi administrada de forma hiperfracionada (200cGy por fração) num período de três dias, para uma dose total de 1.000cGy. Os primeiros dois pacientes foram irradiados no acelerador linear com fótons de 18MeV sendo a taxa de dose de 7,5cGy/min. O terceiro paciente foi irradiado por telecobaltoterapia, sendo a taxa de dose de 10cGy/min. (Tabela 1).

Todos os pacientes receberam Methotrexate — 12mg por via intratecal no dia -7 como profilaxia do sistema nervoso central e seis doses adicionais a partir do dia 50 pós-transplante em semanas alternadas. Todos os pacientes receberam a medula óssea de um irmão HLA-idêntico como determinado pelo estudo de família com tipagem sorológica e cultura mista de linfócitos. A profilaxia da DEVH foi feita com a associação de Ciclosporina (CSA) (Sandimmun[®] — Sandoz) e Methotrexate (MTX)⁹.

Os primeiros dois pacientes receberam o MTX na dose de 15mg/m² no dia 1 e 10mg/m² nos dias 3, 6 e 11. Devido à ocorrência de mucosite severa no segundo paciente tratado, a dose de Methotrexate foi reduzida para 10mg/m², no dia 1 no terceiro paciente. A CSA foi administrada na dose de 3mg/kg/d E.V. em duas doses diárias. A droga foi administrada por via endovenosa até à resolução da mucosite, passando então a ser administrada na dose de 12,5mg/kg em duas doses diárias, por via oral. O ajuste da dose foi feito segundo os critérios de Seattle⁹. Os pacientes foram mantidos em isolamento reverso, em quartos sem fluxo de ar laminar. Os pacientes que desenvolveram DEVH receberam Metilprednisolona na dose de 2mg/kg, sendo a dose reduzida progressivamente, no curso de seis meses pós-transplante.

Tabela 1 — VP-16/EDX/ICT/TMO no tratamento de neoplasias hematológicas

	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0
VP-16	1800mg/m ²						
EDX		50mg/kg	50mg/kg	50mg/kg			
ICT (R)					200/200	200/200	200
Infusão de medula							XXX

Resumo dos casos

— CEMO 027/86: Paciente de quatro anos, feminino, natural do Rio Grande do Sul, diagnóstico de LLA-L₂, estabelecido em abril de 1985. Naquela ocasião apresentava hepatoesplenomegalia (fígado — 9cm e o baço a 2,5cm do RCE). O hemograma inicial revelava leucometria 14.000/mm³, 70% de blastos e plaquetometria 23.000/mm³. O exame do líquido era normal. Iniciou tratamento com o Protocolo Brasileiro de 1982, sem Asparaginase devido a reação anafilática. Atingiu remissão em maio de 1985 tendo sido mantida com o BFM-83. Recebeu profilaxia do sistema nervoso central (SNC) com MTX em doses intermediárias e radioterapia craniana 1.200cGy. Apresentou recaída medular em 13/5/86. Foi iniciado esquema com: Vincristina, Daunorubicina, VP-16 (250mg/m² a cada 28 dias x 3), Dexametasona e Ciclofosfamida. No entanto, o mielograma realizado em 23/7/86 revelava 22% de blastos. O mielograma pré-transplante (17/8/86) revelava 70% de blastos. A paciente recebeu transplante de sua irmã não tendo sido identificada pré-transplante nenhuma alteração citogenética.

— CEMO 035/87: Paciente de 29 anos, masculino, branco, natural de São Paulo, diagnosticado em março de 1985, como portador de LMC. Apresentava no mielograma inicial 1% de blastos e 6% de promielócitos. O sangue periférico revelava leucócitos 190.000/mm³, plaquetas 167.500/mm³. A análise citogenética revelou presença de Ph¹. O paciente recebeu Bussulfan até agosto de 1985 quando um novo mielograma revelou 73% de blastos, CALLA +. O paciente foi tratado com Vincristina, Daunorubicina e Prednisona entrando em remissão. Não foi feita profilaxia do SNC. O paciente recebeu terapêutica de manutenção com pulsos de COAP, MTX e 6 MP. Em outubro de 1986 apresentou diplopia e a punção líquórica demonstrou a presença de blastos, persistindo a remissão medular. O paciente recebeu MTX, ARA-C e Dexametasona intratecal seguida de 2.400cGy na região craniana. Recebeu novo ciclo de Vincristina, Daunorubicina e Prednisona e foi mantido com MTX e 6 MP até a semana anterior ao TMO. O mielograma pré-TMO revelava medula óssea compatível com LMC em fase crônica. A análise do cariótipo revelou a persistência do Ph¹ sem outras alterações citogenéticas. O exame do líquido pré-TMO não identificou células blásticas. O paciente recebeu a medula de sua irmã HLA idêntica.

— CEMO 036/87: Paciente de 16 anos, feminino, branca, natural de Pernambuco, diagnosticada como LLA-L₁. Em janeiro de 1983 a paciente foi iniciada no Protocolo Brasileiro Risco Básico. Entrou em remissão no 28º dia de tratamento, tendo recebido profilaxia do SNC com MTX — I.T. e 1.800cGy de irradiação craniana. A

terapia de manutenção foi suspensa em setembro de 1985. Em agosto de 1986 surgiram dores ósseas e palidez e o mielograma revelou 76% de linfoblastos. A paciente entrou em 2ª remissão com pulsos de ARA-C e VM-26, tendo sido mantida com 6 MP/MTX até 30 dias antes do TMO. A paciente recebeu a medula óssea de seu irmão HLA idêntico. Não foram identificadas alterações citogenéticas pré-TMO.

Resultados

Toxicidade do regime de condicionamento:

Os três pacientes toleraram relativamente bem o regime de condicionamento tendo recebido alta nos primeiros 50 dias pós-transplante (+47, +50, +37) (Tabela 2). Apesar de febre e calafrios serem ocasionalmente descritos com a infusão de VP-16, tal não ocorreu com os nossos pacientes. Náusea e vômitos surgiram mas foram relacionados à infusão de Ciclofosfamida e irradiação. Hipotensão ou reações anafiláticas não ocorreram. Acidose metabólica ocorreu em um paciente (CEMO 027/86) com queda de bicarbonato sérico para 15mM/L no dia seguinte à infusão do VP-16. Houve queda discreta do pH para 7,34 com correção das anormalidades nos quatro dias que se seguiram. O solvente utilizado na preparação do VP-16 e que consiste de polietilnoglícol, ácido cítrico, tween 80 e etanol, provavelmente contribuiu para a anormalidade metabólica. Esta não foi associada a nenhum sintoma ou sinal, tendo revertido espontaneamente. Nenhum paciente demonstrou desorientação apesar do grande volume de etanol incluído na quimioterapia.

O principal efeito tóxico associado ao regime de condicionamento foi a mucosite (Tabela 3). O quadro foi variável tendo sido moderado em um paciente e severo nos dois últimos. Ocorreu, entretanto, em grau extremamente importante no paciente CEMO 035/87 que inadvertidamente vinha ainda em uso de MTX/6 MP

Tabela 2 — Toxicidade associada ao regime de condicionamento nos primeiros 30 dias pós-TMO

— Náuseas, vômitos	3/3
— Mucosite	3/3
— Acidose metabólica	1/3
— Hipotensão	0/3
— Reação anafilática	0/3
— Alterações ECG	3/3
— Alterações função hepática	1/3
— Outras: — convulsões	1/3
— SARA	1/3

até o dia que antecedeu o início de quimioterapia. O paciente apresentou diarreia hemorrágica em volume superior a 2 l/d. O paciente seguinte (CEMO 036/87) recebeu apenas 10mg/m² de MTX no dia 1 pós-TMO e o grau de mucosite foi menos intenso, não tendo ocorrido diarreia em volume significativo.

Tabela 3 — Mucosite associada ao regime de condicionamento

	Grau de mucosite		
	Leve	Moderada	Severa
CEMO 027/86		XXX	
CEMO 035/86			XXX
CEMO 036/87			XXX

Leve: Dor, sem ulcerações; paciente capaz de comer e beber.

Moderada: Ulcerações dolorosas, controladas com medidas locais; paciente capaz de deglutir líquidos.

Severa: Ulcerações dolorosas com duração superior a uma semana, necessitando de narcóticos.

Todos os pacientes apresentaram alterações eletrocardiográficas, caracterizadas por alterações não-específicas de ondas T e segmento ST. Entretanto, o paciente CEMO 027/86 apresentou alterações importantes da repolarização ventricular, com inversão de onda T na parede anterior, logo após o término da Ciclofosfamida. Não surgiu nenhuma repercussão clínica tendo o quadro eletrocardiográfico revertido por completo no dia +5 pós-TMO. Um paciente (CEMO 035/87) apresentou elevação transitória das provas de função hepática. Nenhum paciente demonstrou sinais de doença veno-oclusiva hepática. Todos os pacientes demonstraram sinais de retenção hídrica com ganho de peso e edema. A síndrome foi mais dramática no paciente CEMO 036/87, que desenvolveu infiltrados pulmonares bilaterais. O quadro se resolveu totalmente após a introdução de altas doses de diuréticos.

Pega do enxerto:

Nos três pacientes foi observada evidência de pega de enxerto nos primeiros 21 dias pós-TMO. Um paciente ainda requer transfusões semanais no dia +60 pós-TMO. Os outros dois pacientes ficaram livres de transfusões de plaquetas nos dias +29 e +31. Nos pacientes transplantados a partir de doadores do sexo oposto houve documentação da pega do enxerto por análise de cariótipo. No paciente CEMO 027/86 o quimerismo foi documentado pela ocorrência de DEVH.

Eficácia antileucêmica inicial:

O paciente transplantado em recaída encontra-se em remissão no dia +210 pós-TMO, tendo sido o último mielograma realizado no dia +100. No paciente portador de LMC em 2.^a fase crônica houve documentação citogenética da eliminação do clone Ph¹. No dia 28 pós-TMO todas as células analisadas (> 30 metáfases) são XX/Ph¹.

Incidência de DEVH:

Dois pacientes apresentaram DEVH aguda grau II, tendo sido controlada com corticosteróides. O paciente com sobrevida superior a 100 dias não apresentou sinais de DEVH crônica.

Sobrevida:

Todos os pacientes estão vivos sem sinais de doença (Tabela 4).

Tabela 4 — Sobrevida livre de doença

Pacientes	Dias
CEMO 026/86	+ 210
CEMO 035/87	+ 63
CEMO 036/87	+ 50

Discussão

Existe evidência experimental conclusiva de que a eficácia dos agentes antineoplásicos está relacionada à dose¹⁰. Para a linhagem murina L 1210 existe uma relação logarítmica linear entre a dose de vários agentes quimioterápicos e a citorredução tumoral¹¹. A utilização de agentes antitumorais no tratamento de determinadas neoplasias é limitada pela toxicidade das drogas, principalmente ao sistema hematopoiético.

O transplante de medula óssea permite a utilização de doses maciças de químio-radioterapia no tratamento de certas neoplasias, uma vez que não existe a preocupação com a mielotoxicidade associada. No entanto, a agressividade dos regimes de condicionamento pré-transplante de medula óssea (TMO) passa a ser limitada pela toxicidade determinada em outros sistemas que não o hematopoiético.

O transplante alogeneico de medula óssea mostrou-se eficaz no tratamento de leucemias refratárias ao tratamento convencional como demonstrado por Thomas¹². Treze entre 110 pacientes que receberam

um transplante alogeneico e seis entre 16 pacientes que receberam um transplante singeneico estão vivos, livres de doença seis — 11 anos após o procedimento. O regime de condicionamento inicial nos primeiros 10 pacientes consistiu apenas de irradiação corpórea total, em dose única de 1.000cGy. Nos 100 pacientes que se seguiram, a irradiação de corpo total foi precedida por Ciclofosfamida na dose de 60mg/kg/d em dois dias na tentativa de eliminar um maior número de células leucêmicas. Muitos destes pacientes faleceram devido à doença avançada, à toxicidade do regime e a complicações infecciosas. Além destas mortes precoces, muitos pacientes vieram ao óbito nos primeiros 100 dias após o transplante devido a doença enxerto *versus* hospedeiro. No entanto, recaída leucêmica ocorreu na maioria dos pacientes que resolveram as complicações.

No sentido de tentar reduzir a recidiva de doença pós-transplante, vários regimes de condicionamento têm sido testados nos diversos Centros de Transplante de Medula Óssea. Estes regimes incluem a utilização de irradiação corpórea total hiperfracionada associada a Ciclofosfamida¹³, a doses elevadas de etoposide¹⁴ ou a doses elevadas de Citosina arabinosídeo¹⁵.

Os princípios gerais da correlação tempo/dose em radioterapia já vêm sendo estudados há vários anos¹⁶. Estudos radiobiológicos demonstraram que nos regimes fracionados uma maior dose diária pode ser administrada permitindo a reparação dos tecidos normais, enquanto que células com capacidade limitada de reparação, como as células leucêmicas, seriam preferencialmente destruídas¹⁷.

O grupo do MSKCC apresentou recentemente os resultados de um regime de condicionamento utilizando 11 frações de 120cGy em três dias seguido de Ciclofosfamida 60mg/kg/d em dois dias¹³. Oitenta e cinco pacientes portadores de LMA foram tratados em 1.ª, 2.ª, 3.ª remissão ou recaída.

Nos pacientes em 2.ª remissão com idade inferior a 20 anos, a sobrevida livre de doença no período de acompanhamento de 60 meses foi de 75%, embora os resultados em pacientes em 1.ª remissão não tenham sido superiores ao regime convencional de Seattle¹². No entanto, em pacientes acima de 20 anos a incidência de pneumonia intersticial foi a principal causa de morte, determinando uma sobrevida livre de doença de apenas 17%.

Dos 77 pacientes portadores de LLA tratados em 2.ª ou 3.ª remissão ou fases mais avançadas de doença, o regime também mostrou-se eficaz nos indivíduos com idade inferior a 20 anos em 2.ª remissão. A sobrevida livre de doença em 60 meses foi de 63%.

O regime, portanto, mostrou-se eficaz em indivíduos portadores de leucemia, em fases mais avançadas de doença, mas foi limitado pela incidência de toxicida-

de pulmonar, principalmente em pacientes com idade superior a 20 anos.

Blume *et al* descreveram o uso de um esquema idêntico de radioterapia fracionada em 36 pacientes portadores de neoplasias hematológicas avançadas¹⁴. Este regime foi seguido de VP-16 que foi escalonado até a dose de 70mg/kg. Nesta dose os autores descrevem toxicidade severa caracterizada por mucosite importante. Os autores definem a dose de 60mg/kg como a dose máxima tolerada de VP-16 quando associada a irradiação corpórea total. Nos pacientes portadores de LMA ou LLA a sobrevida livre de doença foi de 46% para um período mediano de acompanhamento de 10 meses.

O VP-16 é uma droga ideal para se incorporar a um regime de condicionamento, já que em doses habituais a droga produz toxicidade moderada e estudos preliminares no laboratório sugerem uma relação importante entre dose e efeito¹⁸. O seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente esclarecido mas depende em parte da formação de radicais livres que causariam dano ao DNA¹⁹. Este efeito seria potencializado pela inibição da enzima topoisomerase II envolvida nos processos de reparação do DNA²⁰. Paralelamente, para um outro derivado de podofilotoxina-teniposide (VM-26) um dos mecanismos de resistência parece estar relacionado à diminuição do influxo celular da droga²¹. É possível que este processo seja devido a amplificação genética com alterações secundárias da membrana celular e que ele possa ser contornado pelo uso de concentrações mais altas da droga.

O sinergismo apresentado pelo VP-16 e a Ciclofosfamida contra células L 1210 já foi demonstrado²². Outro fenômeno interessante é que em leucemias refratárias e neuroblastomas, a sensibilidade ao teniposide pode ser restaurada pelo aumento da dose e da duração de infusão²³. Com base nestes princípios, a associação de altas doses de Ciclofosfamida e VP-16 administrado sob infusão contínua foi escolhida para este estudo.

Wolff *et al* utilizaram doses crescentes de VP-16 para o tratamento de neoplasias refratárias¹⁸. Naquele estudo a dose de VP-16 foi escalada a 2.700mg/m², dividida em três infusões diárias. Nesta dose, mucosite severa ocorreu em 100% dos pacientes. Na dose de 1.800mg/m² o regime foi bem tolerado em 75% dos pacientes.

Postmus *et al*²⁴ utilizaram em 22 pacientes com neoplasias refratárias doses de VP-16 até 3.500mg/m². A droga foi administrada em seis infusões num período de três dias. Mucosite orofaríngea foi o fator limitante, embora tenha ocorrido grande variação entre os indivíduos. Em ambos os estudos acima citados a droga foi utilizada isoladamente.

O nosso estudo foi baseado na experiência inicial da

Washington University, St. Louis, EUA*

Embora o número de pacientes seja pequeno, o regime foi tão bem tolerado quanto o nosso regime convencional, que utiliza Ciclofosfamida na dose de 60mg/kg/d em dois dias seguida de 1.200cGy de irradiação corpórea total em seis dias. É difícil comparar os efeitos tóxicos sobre a mucosa orofaríngea causados pelos dois regimes. Atualmente estamos investigando a possibilidade do efeito tóxico ter sido agravado pelo Methotrexate. Todos os pacientes receberão apenas 10mg/m² no dia 1 pós-TMO.

Outro aspecto interessante é que recentemente foi demonstrado que o VP-16 é rapidamente secretado na saliva²⁵. O último paciente tratado foi orientado para lavar a cavidade oral continuamente durante a infusão de VP-16 com solução salina. Este paciente praticamente não apresentou ulcerações orais embora tenha desenvolvido esofagite importante.

Ainda é cedo para avaliar o principal efeito tóxico em potencial associado ao regime. Nenhum paciente desenvolveu pneumonia intersticial, mas dois deles ainda se encontram no período de risco. O quadro pulmonar desenvolvido por um dos pacientes (036/87) parece estar relacionado aos efeitos já descritos com a Ciclosporina causando retenção hídrica e dano endotelial²⁶. No nosso paciente houve resolução completa do quadro com a restrição de líquidos e o uso de diuréticos. É importante ressaltar que a Ciclosporina não deve ser colocada como único agente responsável por esta síndrome. Postmus *et al*²⁷ descreveram um quadro semelhante em dois pacientes portadores de tumores sólidos refratários a tratamento quimioterápico convencional e que foram submetidos a transplante autólogo de medula óssea após receberem Ciclofosfamida 7g/m² e VP-16 na dose de 2g/m². O dano endotelial provavelmente foi causado pelos quimioterápicos, embora não se possa excluir um agente infeccioso.

Da mesma forma, as crises convulsivas desenvolvidas pelo paciente CEMO 027/87 foram relacionadas ao uso concomitante de altas doses de CSA e Metilprednisolona²⁸. Este fenômeno ocorre mais frequentemente em crianças e não parece estar relacionado ao regime de condicionamento. A penetração do VP-16 no líquido é variável. No entanto, em tumores sensíveis, como o carcinoma de pulmão indiferenciado de pequenas células, a droga parece se concentrar preferencialmente em metástases cerebrais²⁹. Este dado se correlaciona com a regressão de lesões cerebrais após o uso de VP-16 para o tratamento daquele tipo de tumor³⁰.

A acidose metabólica, como já mencionada, é se-

cundária aos solventes utilizados na preparação do etoposídeo. A ocorrência de acidose importante requer a utilização de bicarbonato, principalmente considerando a utilização de doses elevadas de Ciclofosfamida. Nenhum dos pacientes, entretanto, desenvolveu cistite hemorrágica.

Apesar de não haver casos descritos de cardiotoxicidade em crianças³¹, a nossa paciente de quatro anos desenvolveu alterações eletrocardiográficas bastante significativas. É possível que o VP-16 tenha potencializado o efeito da Ciclofosfamida³².

Embora seja precoce para uma análise da eficácia do regime, este se mostrou ativo no paciente portador de LLA refratária ao tratamento convencional.

O CEMO pretende utilizar este regime para o tratamento de pacientes portadores de neoplasias hematológicas de mau prognóstico. Em uma fase inicial procuraremos incluir os pacientes em que a morbidade, naturalmente associada ao transplante, esteja reduzida, isto é, pacientes com idade inferior a 20 anos em que o risco de DEVH é menor.

Summary

From August 1986 to February 1987, three patients were treated with VP-16 — 1,800mg/m², continuous infusion over 26h on day -6, followed by Cyclophosphamide (EDX) 50mg/kg/d on days -5, -4 and -3 and total body irradiation (TBI) — 1.000cGy in 5/200cGy fractions on days -2, -1 and day 0. Bone marrow transplantation was performed on day 0 utilizing HLA compatible donors.

The study included 3 patients: 1 patient with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 1st marrow relapse; 1 patient with chronic myelogenous leukemia (CML) in 2nd chronic phase and 1 patient with ALL in 2nd remission. The age varied between 4 and 29 years. The most significant toxicity of this regimen was severe mucositis that occurred in all 3 patients. They all developed mouth ulcerations and one patient developed hemorrhagic diarrhea with a volume greater than 2 l/d. The picture resolved in three weeks in all patients. One patient had significant electrocardiographic changes but no signs of cardiotoxicity. The efficacy of the regimen could be evaluated in the patient transplanted in relapse that remains in remission 210 days after transplantation. The Ph¹ chromosome disappeared in the patient with CML. We conclude that VP-16/EDX/TBI is an effective regimen and well tolerated in the treatment of hematological malignancies.

*Herzig G. — Comunicação pessoal

Uniterms: high dose chemotherapy; bone marrow transplantation; mucositis; leukemia.

Referências Bibliográficas

1. Weiden PL, Flournoy N, Sanders J, et al — Antileukemia effect of Graft versus Host Disease contributes to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *Transplant Proc*, 1981; 13:248.
2. Mitsuyasu RT, Champlin RE, Gale RP, et al — Treatment of donor bone marrow with monoclonal anti T cell antibody and complement for the prevention of versus Host Disease after marrow transplantation for leukemia. *Ann Int Med*, 1986; 105:20.
3. Badger C, Buckner CD, Thomas ED, et al — Allogeneic marrow transplantation for acute leukemia in relapse. *Leuk Res*, 1982; 6:383.
4. Gale RP, Kai HEM, Rim AA, et al — Bone marrow transplantation for acute leukemia in first remission. *Lancet*, 1982; 2:1006.
5. Gale RP, Kersey JH, Bortin MM, et al — Bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*, 1983; 2:663.
6. Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al — Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Int Med*, 1986; 104:155.
7. Bortin MM, Gale RP — Current status of allogeneic bone marrow transplantation: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Clinical Transplant.*, 1986.
8. Weiss RB — Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy. *Semin Oncol*, 1982; 9:5.
9. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and Cyclosporine compared with Cyclosporine alone for prophylaxis of acute Graft versus Host Disease after marrow transplantation for leukemia. *New Eng J Med*, 1986; 314:729.
10. Frei E III, Canellos GP — Dose: A critical factor in cancer chemotherapy. *Am J Med*, 1980; 69:585.
11. Steel GG — Growth and survival of tumor stem cells in: *Growth Kinetics of Tumors*. Oxford Clarindon Press, 1977; 244-267.
12. Thomas ED — The use and potential of bone marrow allograft and whole body irradiation in the treatment of leukemia. *Cancer*, 1982; 50:1449.
13. Brochstein JA, Kernan N, Emanuel D, et al — Marrow transplantation for acute leukemia after hyperfractionated total body irradiation and cyclophosphamide. *Blood*, 1986; 68:271.
14. Blume KG, Forman SJ, O'Donnell MR et al — Total body irradiation and high dose VP-16: An effective preparatory regimen for bone marrow transplantation of patients with advanced hematological malignancies. *Blood*, 1985; 66:249.
15. Coccia PF, Strandjord SE, Gordon EM, et al — High dose cytosine arabinoside and fractionated total body irradiation: An improved preparative regimen for bone marrow transplantation of children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood*, 1984; 64:213.
16. Wiernik G — The significance of the time-dose relationship in radiotherapy. *Br Med Bull*, 1973; 29:39.
17. Peters LJ, Withers HR, Cunoiff JH, Dicke KA — Radiological considerations in the use of total body irradiation for bone marrow transplantation. *Radiology*, 1979; 131:243.
18. Wolff SN, Fer MF, McWay CM, et al — High dose VP-16213 and autologous bone marrow transplantation for refractory malignancies. A phase I study. *J Clin Onc*, 1983; 1:701.
19. Wozniak AJ, Lisson BS, Hande KR, Ross WE — Inhibition of etoposide induced DNA damage and cytotoxicity in L 1210 cells by dehydrogenase inhibitors and other agents. *Cancer Res*, 1984; 44:626.
20. Ross W, Rowe T, Glisson B, Yalowich J, Lin L — Role of topoisomeras II in mediating epidophyllotoxin induced DNA cleavage. *Cancer Res*, 1984; 44:5857.
21. Lee T, Roberts D — Flux of teniposide across the plasma membrane of teniposide resistant sublines of L 1210 cells. *Cancer Res*, 1984; 44:2986.
22. Dombrowsky P, Nissen NI — Combination chemotherapy with 4' — demethylpodophyllotoxin 9 — (4,6-O-ethylidene- -D-gencopyranoside VP-16-213 (NSC 141540), in L 1210 leukemia. *Eur J Cancer*, 1976; 12:181.
23. Abromovitch M, Surkule JA, Hayes FA, Rivera G — Continuous infusion teniposide (VM-26): a new effective schedule of administration in refractory leukemia (AL) and neuroblastoma (NB). *Proc Am Assoc Cancer Res*, 1984; 25:162.
24. Postmus PE, Mulder NH, Steiffer DT, et al — High dose etoposide for refractory malignancies: a phase I study. *Cancer Treat Rep*, 1984; 68:1471.
25. Holthuis JJM, Postmus PE, Vanoort WJ, et al — Pharmacokinetics of high dose etoposide. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1986; 22:1149.
26. Barrett AJ, Kendra JR, Lucas CP, et al — Cyclosporine A as prophylaxis against Graft versus Host Disease in 36 patients. *Brit Med J*, 1982; 285:162.
27. Postmus PE, de Vries EGE, Devries-Hospers HG, et al — Cyclophosphamide and VP-15 213 with autologous bone marrow transplantation. A dose escalation study. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1984; 20:777.
28. Durrant S, Chipping PM, Palmers S, Gordon-Smith EC — Cyclosporin A, Methylprednisolone and convulsions. *Lancet*, 1982; 2:829.
29. Stewart DJ, Richard MT, Hugenholtz H, et al — Penetration of VP-16 (etoposide) into human intracerebral and extracerebral tumors. *J Neuro Oncol*, 1984; 2:133.
30. Postmus PE, Haaxma-Reiche H, Veneken LM, et al — Remission of brain metastases from small cell lung cancer after high dose chemotherapy. *Ann Int Med*, 1984; 101:717.
31. Goldberg MA, Antin JH, Guinan EC, Rappeport JN — Cyclofosfamide cardiotoxicity: An analysis of dosing as a risk factor. *Blood*, 1986; 68:1114.
32. Appelbaum FR, Strauchen JA, Graw JR RG, et al — Acute lethal carditis caused by high dose combination chemotherapy. *Lancet*, 1976; 1:58.