

BED: Uma Combinação com Etoposide, Bleomicina e Cisplatinum Efetiva em Tumores Germinativos Não-Seminomatosos Disseminados de Testículo

MILTON RABINOWITS^{1, 2}, CARLOS AUGUSTO V. DE ANDRADE¹

Instituto Nacional de Câncer — RJ

Resumo

Um total de 21 pacientes (pts) com tumor germinativo não-seminomatoso disseminado de testículo foram tratados no período de outubro de 1981 a outubro de 1985, com uma combinação quimioterápica (BED), em que o etoposide (VP16) substituíu a vinblastina (VLB), combinado com bleomicina (BLM) e cisplatinum (DDP), com a finalidade de diminuir a toxicidade e obter melhores resultados. Remissão completa (RC) foi obtida em 15 (71%), e dos seis restantes não foi encontrado tumor viável em quatro, totalizando 19 (90%) de resposta favorável (RF); 14 (67%) permanecem vivos sem doença (SD) após 12 a 48 meses (mediana 26 meses). Nos pts com doença mínima (5) houve 100% de RC sem recidiva. Os pts com doença moderada e avançada apresentaram, respectivamente, RF de 86 e 89%, porém com SD de apenas 57 e 44%. Toxicidade pulmonar ocorreu em 3 pts no grupo com DDP precedendo BLM (16 pts). Não houve nenhum episódio de febre durante leucopenia, ou episódio de mucosite e dor muscular tão freqüentes com o uso de VLB. BED é um esquema menos tóxico, impondo-se, no entanto, a modificação da seqüência, evitando-se que a BLM seja precedida pelo DDP para prevenir novos casos de toxicidade pulmonar. A sua efetividade, semelhante aos esquemas com VLB, BLM e DDP, levam a recomendá-lo nos pts com doença mínima, devendo-se continuar a pesquisar esquemas mais efetivos quando a doença for de pior prognóstico.

Unitermos: tumor de testículo; quimioterapia; etoposide.

Introdução

Várias combinações de quimioterápicos, tendo como base o Cisplatinum (DDP), são utilizadas atualmente no tratamento de tumores germinativos não-seminomatosos (TG). Taxas elevadas de resposta completa (RC) são alcançadas obtendo-se a cura na maior parte destes pacientes¹⁻⁴.

No entanto, enquanto que em pacientes com pequeno volume de doença, os tratamentos utilizados se aproximam a 100% de resposta, nos casos com massas volumosas retroperitoneais e pulmonares, independente das drogas utilizadas, os sobreviventes de longa duração não atingem 50%⁵⁻⁷.

Evidentemente, a questão de toxicidade passa a um papel secundário, frente à necessidade de tratamentos mais eficazes neste grupo de mau prognóstico, enquanto que nos pacientes com doença mínima, a severa mielossupressão, associada com neurotoxicidade e toxici-

cidade gastrointestinal produzida por esquemas com vinblastina^{8, 9}, deve ser reduzida com a utilização de drogas menos tóxicas e tão ou mais ativas.

Face à evidência de ação do etoposide (VP16) em TG após falha a tratamentos prévios incluindo DDP^{10, 11}, a partir de outubro de 1981, iniciamos no Instituto Nacional de Câncer (INCa), a utilização desta droga substituindo a Vinblastina (VLB), combinada com a Bleomicina (BLM) e DDP no esquema denominado BED, com o objetivo de reduzir a toxicidade e avaliar a sua efetividade em pacientes de bom e mau prognóstico. Este trabalho visa apresentar os resultados de vinte e um pacientes tratados em um período de quatro anos.

Material e métodos

Vinte e um pacientes com TG de testículo foram tratados com a combinação BED (Figura 1). Todos os pa-

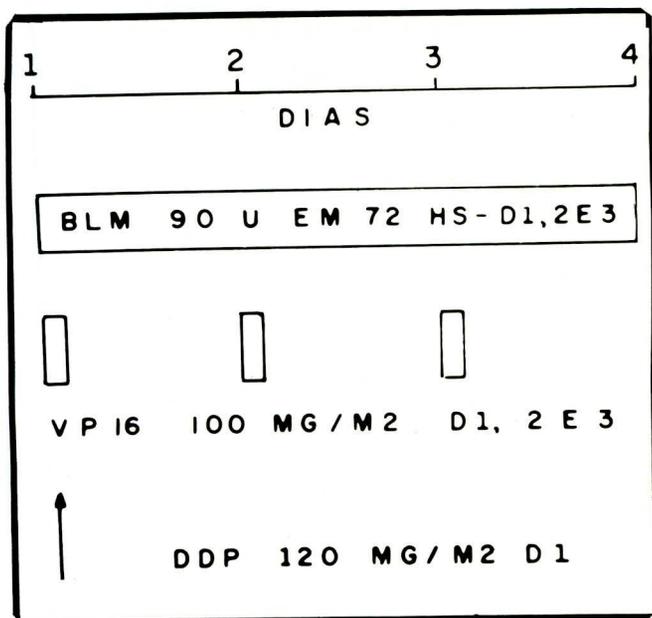


Figura 1 — BED — dose e modo de administração.

cientos receberam a quimioterapia (QT) no Serviço de Oncologia do INCa, de outubro de 1981 a outubro de 1985. Estes pacientes não haviam sido previamente submetidos à QT, e seu diagnóstico histopatológico havia sido confirmado no Serviço de Patologia do INCa. Os subtipos histológicos encontrados nesta população eram constituídos, principalmente, por Carcinoma Embrionário (CE) — 48%, sendo esta a histologia única em oito pacientes. A presença de Tumor do Seio Endodérmico (SE), um subtipo histológico considerado como tendo pior prognóstico¹², foi encontrada em um terço dos pacientes, sendo associado com Teratocarcinoma (TC) em sete dos pacientes e com CE nos outros dois (Tabela 1). Somente três pacientes com seminoma (S), considerados puros pela patologia no material examinado, mas que apresentavam níveis de alfafetoproteína (AFP) elevados foram incluídos neste grupo de pacientes, face a seu comportamento similar aos TG¹³.

Os níveis dos biomarcadores AFP e subunidade beta da gonodotrofina coriônica humana (HCG) estavam ambos elevados em quatro pacientes, enquanto que a AFP era o único biomarcador em 10 pacientes e a HCG em cinco. Em sete pacientes havia elevação da desidrogenase láctica (DHL).

Todos os pacientes foram avaliados com dosagem de AFP, HCG e DHL. Radiografia em PA e perfil e tomografia linear de tórax, tomografia computadorizada ou ultra-sonografia de abdome e pélvis foram realizadas em todos os pacientes, e caso os exames abdominais fossem normais, linfangiografia bipedal era executada. A partir desta avaliação era feito o estadiamento de acordo com classificação de extensão de doença da Universidade de Indiana⁵ (Tabela 2). Nenhum pa-

Tabela 1 — Histologia

Histologia	Pacientes	(%)
Seminoma com AFP elevada (S)	3	14
Carcinoma embrionário (CE) ± S ± SE	10	48
Teratocarcinoma (TC) ± SE	7	33
Teratoma maligno (TM)	1	5
Tumor do seio endodérmico (SE)*	7	33
Total	21	

*Cinco pacientes com TC e 2 com CE

Tabela 2 — Classificação de Indiana de extensão de doença

Mínima

1. HCG e/ou AFP elevados apenas
2. Linfonodos cervicais (± linfonodos retroperitoneais impalpáveis)
3. Doença retroperitoneal irressecável, impalpável
4. Metástases pulmonares mínimas — menos que cinco por campo pulmonar e a maior < 2cm (± doença abdominal impalpável)

Moderada

5. Massa abdominal palpável isolada
6. Metástases pulmonares moderadas — cinco a dez por campo pulmonar e a maior < 3cm, ou massa mediastinal < 50% do diâmetro intratorácico, ou metástase pulmonar solitária > 2cm (± doença abdominal impalpável)

Avançada

7. Metástases pulmonares avançadas — mais que dez por campo pulmonar, ou múltiplas > 3cm, ou massa mediastinal > 50% do diâmetro intratorácico (± doença abdominal impalpável)
8. Massa abdominal palpável + metástases pulmonares
 - 8.1 — pulmonar mínima
 - 8.2 — pulmonar moderada
 - 8.3 — pulmonar avançada
9. Metástases hepáticas, ósseas, ou SNC

ciente apresentava estádios iniciais com doença ressecável.

Antes do início de cada ciclo de QT era realizada avaliação da função renal, com dosagem da uréia e creatinina e avaliação hematológica, sendo necessárias contagem de granulócitos maior que 2.000/mm³, e de plaquetas maior que 100.000/mm³ para reiniciar a QT.

Nos primeiros 16 pacientes a QT consistiu de DDP 120mg/m² de área de superfície corporal, endovenosa, no dia 1 de cada ciclo, VP16 100mg/m² EV nos dias 1, 2 e 3, e BLM 30U em infusão contínua, por 24 horas, nos dias 1, 2, e 3 (Figura 1). Os cinco pacientes subsequentes receberam DDP no quarto dia de cada ciclo após a infusão de BLM, face a alta incidência de toxicidade pulmonar observada com a primeira seqüência.

Vigorosa hidratação e diurese forçada por Manitol foi utilizada no dia da administração do DDP. Os ciclos de QT eram repetidos a cada três a quatro semanas, na dependência da recuperação da depressão medular. No mínimo, eram administrados quatro ciclos de QT, sendo dois ciclos após a remissão completa, ou da estabilização da doença com biomarcadores normais, quando os pacientes eram encaminhados à cirurgia.

As respostas ao tratamento foram consideradas como completas (RC), quando houve desaparecimento de toda a evidência de doença incluindo a normalização dos biomarcadores. Os pacientes que apresentaram redução inicial de sua doença com a instituição da QT, com normalização dos biomarcadores e estabilização da resposta com a continuação do tratamento, foram levados à cirurgia, sendo considerados como tendo resposta favorável (RF) o conjunto dos pacientes com RC e os que não apresentaram tumor viável, sendo encontrado teratoma maduro ou fibrose. O achado de tumor viável nos pacientes com 50% ou mais de redução da doença mensurável constituiu resposta parcial (RP).

As sobrevidas global e livre de progressão de doença foram calculadas atuarialmente utilizando o método de Kaplan-Meier¹⁴. A duração da sobrevida foi calculada a partir do início do tratamento. Comparação das curvas de acordo com a extensão de doença foi baseada no teste estatístico generalizado não-paramétrico de Gehan¹⁵.

Resultados

A idade mediana deste grupo de pacientes com TG era 31 anos (variação 16 a 45). O seguimento mediano de todos os grupos e dos sobreviventes foi de 26 meses, sendo o seguimento mínimo dos sobreviventes de 12 meses.

Os resultados produzidos pelo tratamento BED neste grupo de 21 pacientes são mostrados na Tabela 3. Ocorreu remissão completa (RC) em 15 pacientes (71%). Dois pacientes com doença avançada vieram a falecer com insuficiência respiratória após dois e quatro ciclos de quimioterapia. A causa mortis foi, respectivamente, embolia pulmonar e fibrose pulmonar secundária a BLM, não havendo evidência de doença maligna residual em ambos. Estes dois óbitos não foram excluídos da análise de sobrevida, sendo considerados no grupo de RC.

Os seis pacientes restantes apresentaram RP, com negatificação dos biomarcadores e estabilização da doença, sendo então levados à cirurgia. Em somente dois foi encontrado tumor viável constituído de SE. Em dois pacientes foi encontrado apenas tumor necrótico e em dois teratoma maduro. O grupo de pacientes com RC e os quatro sem malignidade nas lesões residuais

Tabela 3 — Resposta ao tratamento

	Pacientes	(%)
Resposta favorável (RF)	19	90,5
Resposta completa após QT (RC)	15	71,4
Achados cirúrgicos	6	
Tumor necrótico	2	33,3
Teratoma maduro	2	33,3
Tumor viável	2	33,3
Vivos sem doença*	14	66,7
Mortos sem doença	2	09,5
Mortos com doença	5	23,8

*Um paciente resgatado com alta dose de DDP

foram considerados como tendo RF, que foi obtida, portanto, em 90% dos pacientes.

Três pacientes (20%) com RC recidivaram, sendo que um foi resgatado com altas doses de DDP e VP16, permanecendo sem evidência de doença 18 meses após o segundo tratamento. Os outros dois faleceram de doença, sendo que em um deles a recidiva ocorreu apenas no cérebro, estando controlada a doença fora do sistema nervoso central. Dos pacientes com RP, sem malignidade nas lesões residuais, apenas um, com teratoma maduro, recidivou posteriormente, vindo a falecer com doença. As falhas ocorreram 7, 8, 9 e 11 meses após o início do tratamento.

A resposta máxima ao tratamento ocorreu após dois ciclos de quimioterapia, tendo todos os pacientes recebido pelo menos dois tratamentos depois deste ponto. Apenas um paciente recebeu um quinto ciclo de BED, sem BLM, devido à incerteza quanto a sua estabilização de doença após o segundo ciclo.

A sobrevida global atuarial (SGA) em 48 meses foi de 51% (Figura 2) e a sobrevida livre de progressão de doença (SLP) no mesmo período foi de 61% (Figura 3).

Cinco pacientes apresentavam doença mínima (MN), sete doença moderada (MD) e nove doença avançada (AV). Houve um predomínio da histologia com CE puro (6 pacientes) no grupo com AV (Tabela 4).

Todos os pacientes com MN apresentaram RC, sem nenhuma recidiva posterior. Por outro lado, os com MD e AV apresentaram respostas significativamente piores que os com MN. Um total de 57% dos com MD e 67% dos com AV tiveram RC. Três de cada grupo foram à cirurgia, sendo encontrado SE em um paciente de cada estágio, e teratoma maduro em dois pacientes com MD e tumor necrótico em dois com AV. Portanto, 86% dos pacientes com MD e 89% dos com AV apresentaram RF. Um terço dos pacientes com RF no grupo com MD recidivaram, enquanto que isto ocorreu em 50% nos com AV. Assim, 44% dos pacientes com AV e 57% dos com MD estavam vivos sem reci-

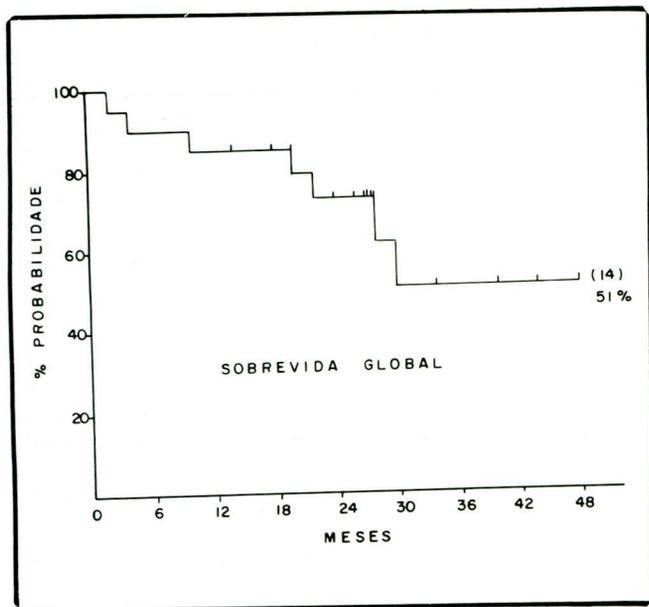


Figura 2 — Sobrevida global atuarial de todos os pacientes.

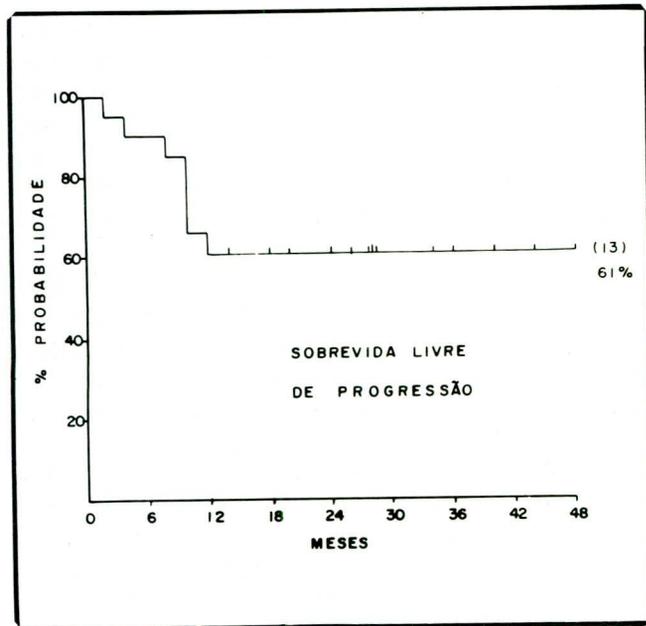


Figura 3 — Sobrevida livre de progressão de todos os pacientes.

diva no momento da análise (Tabela 5). As SGA dos pacientes com MN, MD e AV foram, respectivamente, 100, 42 e 43% (Figura 4) e as SLP foram, respectivamente, 100, 57 e 44% (Figura 5). A diferença entre a SLP dos pacientes com MN comparada com os MD e AV foi estatisticamente significativa ($p = 0,05$ e $0,03$).

Os pacientes com CE apresentaram 90% de RF, no entanto neste grupo encontravam-se os dois óbitos, o que, acrescido do paciente que recidivou com metástase cerebral, levou a produzir apenas 60% de sobreviventes sem doença. A presença de SE em sete pacientes não levou a piores resultados que no grupo com

TC como um todo, com 71% de respostas favoráveis e de sobreviventes sem recidiva em ambos (Tabela 6).

Todos os pacientes apresentaram leucopenia severa com contagem de granulócitos menor que $500/\text{mm}^3$ durante a maioria dos ciclos. No entanto, não ocorreu episódio de febre durante granulocitopenia. A contagem de plaquetas não foi menor que $50000/\text{mm}^3$ em nenhum dos ciclos, não havendo sangramento secundário a trombocitopenia. Não ocorreu estomatite ou toxicidade gastrointestinal como ocorre com o uso da VLB. A náusea e vômito produzidos pelo DDP foram controlados na maioria dos pacientes com o uso de dexametasona e altas doses de metoclopramida ($2\text{mg}/\text{kg}$), porém persistindo náusea e inapetência moderada por cerca de uma semana após a quimioterapia. Quatro pacientes (19%) desenvolveram moderada elevação de creatinina sérica, sendo a mais elevada $3,2\text{mg}\%$. Apenas um manteve níveis séricos de creatinina elevada após o término do tratamento. Três des-

Tabela 4 — Extensão de doença por histologia

Histologia	Extensão	Pacientes	(%)
Carcinoma embrionário	Mínima	2	20
	Moderada	2	20
	Avançada	6	60
Teratocarcinoma	Mínima	3	43
	Moderada	3	43
	Avançada	1	14
Seio endodérmico	Mínima	2	28,5
	Moderada	2	28,5
	Avançada	3	43

Tabela 5 — Resposta por volume de doença

Volume de doença	Resposta	Pacientes	(%)
Mínima	RC	5	100
	SP	5	100
Moderada	RC	4	57
	RF	6	86
	SP	4	57
Avançada	RC	6	67
	RF	8	89
	SP	4	44

Abreviaturas: RC, resposta completa; RF, resposta favorável; SP, sem progressão

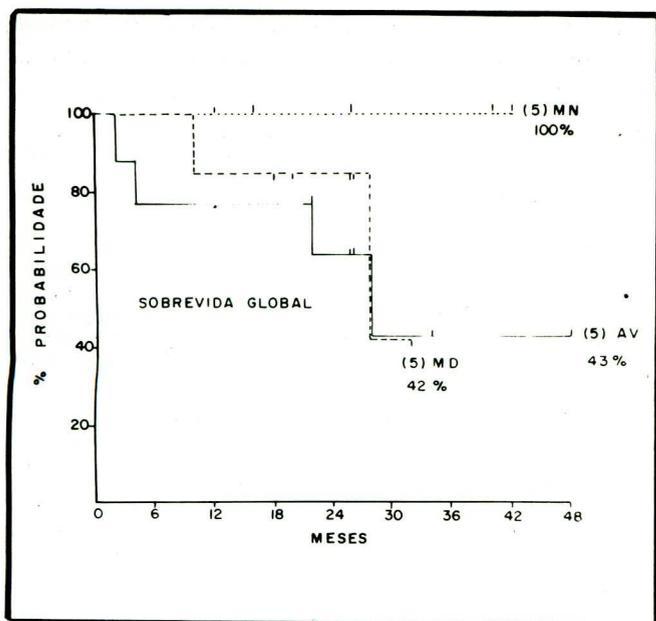


Figura 4 — Sobrevida global atuarial de acordo com a extensão de doença. Abreviações: MN, doença mínima; MD, doença moderada; AV, doença avançada.

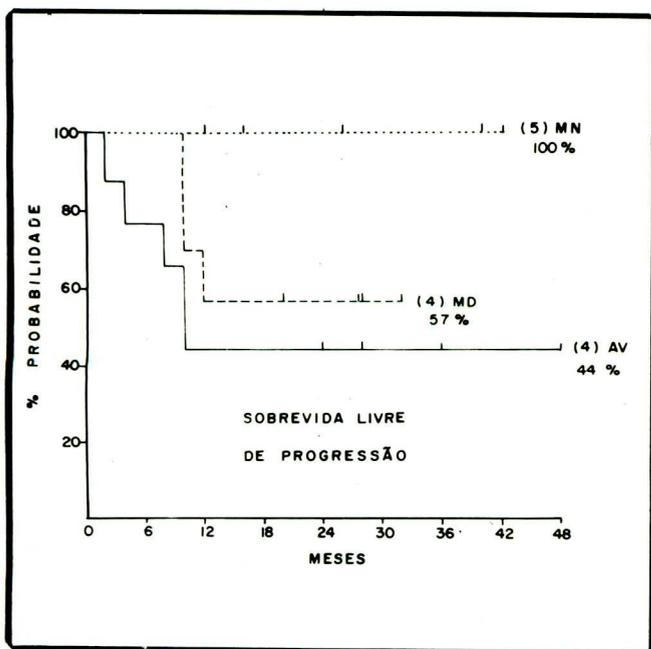


Figura 5 — Sobrevida livre de progressão de acordo com a extensão de doença. Abreviações: MN, doença mínima; MD, doença moderada; AV, doença avançada.

tes pacientes desenvolveram infiltrado intersticial pulmonar, compatível com toxicidade pulmonar por BLM, com um óbito. Os dois sobreviventes tornaram-se assintomáticos apesar de persistir alteração radiológica pulmonar. A maioria dos pacientes apresentou certo grau de neurotoxicidade pelo DDP, caracterizado por discreta parestesia das mãos e pés, que regrediu após

Tabela 6 — Resposta por histologia

Histologia	Resposta	Pacientes	(%)
Carcinoma embrionário	RF	9	90
	SP	6	60
Teratocarcinoma	RF	5	71
	SP	5	71
Seio endodérmico	RF	5	71
	SP	5	71

Abreviaturas: RF, resposta favorável; SP, sem progressão

alguns meses. Um paciente apresentou ototoxicidade com discreta diminuição persistente da audição.

Discussão

Desde 1981, quando iniciamos este estudo, vários trabalhos têm surgido na literatura, apresentando modos diversos de redução da toxicidade da quimioterapia nos TG. A redução da dose de VLB para 0,3mg/kg², bem como a substituição do VLB por vincristina (VCR)⁴ ou por VP16^{3, 16}, foi associada com resultados semelhantes e significativa redução da toxicidade.

Nossos resultados demonstram a grande efetividade da combinação BED nos pacientes com bom prognóstico (MN). A obtenção de 100% de RC sem falhas posteriores e ausência de quadros de febre durante granulocitopenia, a falta de neurotoxicidade e de toxicidade gastrointestinal cumprem, integralmente, os objetivos deste estudo, neste subgrupo de pacientes.

A utilização da classificação da Universidade de Indiana neste grupo apresentou resultado diverso do publicado por Birch⁵, em que os pacientes com MD, tratados com a combinação de VLB, BLM e DDP, apresentaram resultados semelhantes aos com MN. O nosso grupo com MD comportou-se de modo idêntico ao com AV. Não temos justificativa para esta discordância face ao nosso pequeno número de casos, mas que apresentavam, na sua maioria, massas abdominais muito grandes, que em outras classificações, como na de Samuels, seriam consideradas de mau prognóstico¹⁷.

Os pacientes com doença moderada e avançada, que constituíam 76% do nosso material, apresentaram resposta inferior, pois apesar de uma taxa de 87,5% de RF, somente 50% permaneceram vivos sem recidiva. Como dois pacientes faleceram durante o tratamento em CR, na verdade, apenas quatro pacientes recidivaram. Um destes pacientes foi resgatado com altas doses de DDP, como já descrito¹⁸, permanecendo sem doença até o momento, e sugerindo a possibilidade do

uso deste recurso como tratamento inicial nos pacientes com mau prognóstico, o que já vem sendo realizado com resultados preliminares promissores^{19, 20}.

Foi observada alta taxa de toxicidade pulmonar por BLM. Três pacientes no grupo inicial de 16 (18,7%) apresentaram esta complicação, com um óbito. Houve associação com níveis elevados de uréia e creatinina e, provavelmente, com a utilização do DDP precedendo a BLM, como foi mostrado previamente^{21, 22}. Por este motivo, os pacientes subseqüentes receberam DDP no quarto dia do ciclo, após a infusão de BLM, no sentido de evitar-se um aumento de nível sérico de BLM, secundário à diminuição de sua excreção renal por ação tóxica aguda do DDP.

Com base neste estudo, nossos pacientes com doença mínima continuam sendo tratados com BED, de modo a se obter um número maior que confirme este resultado. Os pacientes com MD e AV, de pior prognóstico, estão sendo tratados prospectivamente com altas doses de DDP, associado a VCR, VP16 e BLM, com a intenção de aumentar o índice de cura, e reavaliar a existência de diferenças entre MD e AV.

Summary

A total of 21 patients (pts) with nonseminomatous germ cell tumors of testis have been treated from October 1981 to October 1983, with a drug combination (BED) using etoposide (VP16) substituted for vinblastine (VLB), in combination with bleomycin (BLM) and cisplatin (DDP), in order to decrease toxicity and get better results. Complete remission (CR) was obtained in 15 (71%), and there was no residual disease at surgery, in 4 of the remaining 6 pts, with a favorable response (FR) in 19 (90%); 14 pts (67%) have remained alive without disease (WD) for 12-48 months (median 26 months). Pts with minimal disease (5) presented 100% of CR without relapse. Pts with moderate and advanced disease presented FR: 86 and 89%, with only 57 and 44% remaining WD, respectively. Three pts presented lung toxicity in the group with DDP preceding BLM (16 pts). There was no episode of leukopenic fever or mucositis and muscle pain so frequent with VLB. BED is less toxic, but change of the sequence, avoiding the use of DDP preceding BLM is necessary, in order to prevent new cases of BLM lung toxicity. Its effectivity, similar to regimens with VLB, BLM and DDP, recommend BED

to pts with minimal disease, as well as to evaluate more effective combinations when dealing with poor prognosis disease.

Uniterms: testis tumors; chemotherapy; etoposide

Referências Bibliográficas

1. Einhorn LH — Testicular cancer as a model for a curable neoplasm. The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res*, 1981; 41:3275-3280.
2. Bosl GJ, Gluckman R, Geller NL, et al. — VAB-6: an effective chemotherapy regimen for patients with germ-cell tumors. *J Clin Oncol*, 1986; 4:1493-1499.
3. Peckham MJ, Barrett A, Liew KH, et al. — The treatment of metastatic germ-cell testicular tumors with bleomycin, etoposide and cisplatin (BED). *Brit J Cancer*, 1983; 47:613-619.
4. Wettlaufer JN, Feiner AS and Robinson WA — Vincristine, cisplatin and bleomycin with surgery in the management of advanced metastatic nonseminomatous testis tumors. *Cancer*, 1984; 53:203-209.
5. Birch R, Williams SD, Cone A et al. — Prognostic factors for a favorable outcome in disseminated germ cell tumors. *J Clin Oncol*, 1986; 4:400-407.
6. Bosl GL, Geller NL, Cirrincione C et al. — Multivariate analysis of prognostic variables in patients with metastatic testicular cancer. *Cancer Res*, 1983; 43:3403-3407.
7. Peckham MJ, Oliver RTD, Bagshawe KD et al. — Prognostic factors in advanced nonseminomatous germ-cell testicular tumors: Results of a multicentre study. *Lancet*, 1985; i:8-11.
8. Stoter G, Vendrik CPJ, Struyenberg A et al. — Five-year survival of patients with disseminated nonseminomatous testicular cancer treated with cisplatin, vinblastine and bleomycin. *Cancer*, 1984; 54:1521-1524.
9. Einhorn LH, Donohue J — Cis-diamminechloroplatinum, vinblastine and bleomycin combination chemotherapy in disseminated testicular cancer. *Ass Intern Med*, 1977; 293-298.
10. Williams SD, Einhorn LH, Greco FA et al. — VP-16-213 salvage chemotherapy for refractory germinal neoplasms. *Cancer*, 1980; 46:2154-2158.
11. Bosl GJ, Yagoda A, Whitmore E et al. — Role of etoposide-based chemotherapy in the treatment of patients with refractory or relapsing germ cell tumors. *Am J Med*, 1985; 423-428.
12. Logothetis CJ, Samuels ML, Trindade A et al. — The prognostic significance of endodermal sinus tumor histology among patients treated for stage III non-seminomatous germ cell tumors of testes. *Cancer*, 1984; 53:122-128.
13. Javadpour N, McIntire KR and Waldmann TA — Human chorionic gonadotropin (HCG) and alpha-fetoprotein (AFP) in sera and tumor cells of patients with testicular seminoma — a prospective study. *Cancer*, 1978; 42:2768-2772.
14. Kaplan EL, Meier P — Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 1958; 53:457-481.
15. Gehan EA — A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. *Biometrika*, 1965; 52:203-223.
16. Williams S, Einhorn LH and Greco A — Disseminated germ-cell tumors: A comparison of cisplatin plus bleomycin plus either vinblastine (PVB) or VP-16 (BED). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1985; 4:100.
17. Logothetis CJ, Samuels ML, Selig D et al. — Improved survival with cyclic chemotherapy for nonseminomatous germ cell tumors of the testis. *J Clin Oncol*, 1985; 3:325-326.
18. Ozols RF, Corden BJ, Jacob J et al. — High dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann Int Med*, 1984; 100:19-24.
19. Ozols RF, Deisseroth AB, Javadpour N et al. — Treatment of poor prognosis non-seminomatous testicular cancer with a "high-dose" platinum combination chemotherapy regimen. *Cancer*, 1983; 51:1803-1807.
20. Ozols RF, Ihde D, Jacob J et al. — Randomized trial of PVeBV (high dose (HD) cisplatin (P), vinblastine (Ve), bleomycin (B), VP-16 (V)) versus PVeBV in poor prognosis non-seminomatous testicular cancer (NSTC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1984; 3:155.
21. Daigleish AG, Woods RL and Levi JA — Bleomycin pulmonary toxicity: its relationship to renal dysfunction. *Med Ped Oncol*, 1984; 12:313-317.
22. Rabinowits M, Gil RA, Andrade CA et al. — Serious lung toxicity with combinations of drugs containing cisplatinum preceding bleomycin. *Abst Lect Symp Free Com 14th Int Cancer Congress*, 1986; 2:753.