

---

# *Estudo Clínico do VM-26 em Associação de Drogas no Tratamento dos Linfomas Malignos, Leucemias e Tumores Sólidos*

---

José Carlos do Valle \*

Álvaro Alberto Saraiva Pontes \*\*

Raul de Carvalho Filho \*\*\*

Margarida Monerat Haberfeld de Mattos \*\*\*\*

## RESUMO

O derivado da podofilina, epipodofilotoxina (4'-dimetil-9-(4,6-O-2-tenilideno- $\beta$ -D-glicopiranosídeo) - VM-26, sintetizado pelo Laboratório SANDOZ, vem sendo amplamente estudado e os resultados têm-se demonstrado favoráveis, principalmente nos linfomas malignos, nas leucemias monocíticas e mielomonocíticas, bem como em alguns tumores sólidos - carcinoma de células transicionais da bexiga, adenocarcinoma do cólon, tumores malignos do ovário, tumores cerebrais e nos derrames malignos cavitários. Os autores apresentam sua experiência nestas neoplasias malignas, excluindo-se apenas os tumores cerebrais da casuística. Os resultados em esquemas de poliquimioterapia parecem indicar a validade do VM-26, embora, em concordância com os demais grupos que vêm estudando a droga, não se tenham obtido remissões completas exclusivamente com o seu uso, mas somente remissões parciais ou mesmo ausência de resposta.

## INTRODUÇÃO

A epipodofilotoxina (VM-26), derivado semi-sintético da podofilina, um produto

natural extraído da Flor de Maio (Mandrake) - *Podophyllum peltatum* (1) apresenta ação citostática bem demonstrada in vitro (2, 3) e em vivo (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Sua ação se processa na fase G<sub>2</sub>, impedindo as células de entrarem em mitose (3). Deste modo, este mecanismo é diferente da podofilotoxina, colchicina e dos alcalóides da vinca, cujas substâncias atuam no fuso celular, ligando-se às proteínas microtubulares (tubulina), impedindo a organização do fuso mitótico (3, 11).

- 
- (1) Resultados iniciais do estudo cooperativo realizado entre o Instituto Nacional de Câncer, Hospital de Oncologia do Instituto Nacional de Previdência Social e MEPREL - Medicina Especializada e Preventiva - Rio de Janeiro - Brasil.

\* Chefe do Serviço de Clínica Médica do Instituto Nacional de Câncer.

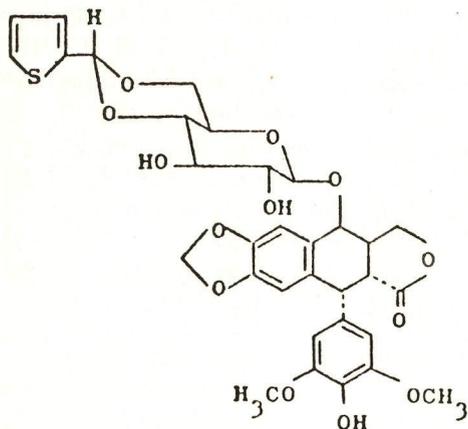
\*\* Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital de Oncologia do Instituto Nacional de Previdência Social (INPS). Assistente do Serviço de Clínica Médica do Instituto Nacional de Câncer (INCa).

\*\*\* Assistente do Serviço de Clínica Médica do INCa.

\*\*\*\* Hematologista do INCa.

Experimentalmente, esta droga, in vivo, atua na leucemia L1210, no tumor ascítico de Erlich e no tumor 256 de Walker, nos quais o crescimento é inibido, respectivamente, em cerca de 60%, 75% e 96% (2,13). Como já havia sido largamente experimentada em estudos das Fases I e II (4, 5, 6, 7, 8, 10, 12), resolvemos empregá-la em esquemas em associação, naquelas neoplasias cuja ação estava bem determinada.

**QUÍMICA** — O VM-26 (C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>O<sub>13</sub>S) apresenta peso molecular de 656,7 e é pouco solúvel em água, sendo necessário sua dissolução em solventes como o álcool benzílico, dimetilacetamida, polietoxilato do óleo de castor e álcool absoluto (12). Ácido maleico é adicionado para tornar o pH 5,1. Sua fórmula estrutural é mostrada abaixo.



## MATERIAL E MÉTODOS

As neoplasias foram selecionadas, levando-se em conta sua responsividade ao VM-26 anteriormente demonstrada — linfomas (14, 15), leucemias monocíticas (14, 15), tumores do cólon, e do ovário (16), da bexiga (4, 8), bem como nos derrames cavitários (15, 16). Foram estudados 26 pacientes em estudo cooperativo realizado no Instituto Nacional de Câncer (INCa), no Hos-

pital de Oncologia do Instituto Nacional de Previdência Social e na clínica MEPREL — Medicina Especializada e Preventiva, instituições do Estado do Rio de Janeiro, no período de março de 1975 a janeiro de 1977.

Os tumores compreendiam 9 casos de Linfoma não Hodgkin, 5 casos de carcinoma da bexiga, 4 de adenocarcinoma do cólon, 2 de leucemia mielomonocítica, 2 de adenocarcinoma de mama, 1 de doença de Hodgkin, 1 de leucemia de células linfosarcomatosas, 1 de carcinoma papilífero do ovário e 1 de adenocarcinoma do jejuno. A idade variou de 21 a 74 anos, sendo 18 pacientes do sexo masculino e 8 do sexo feminino. A elegibilidade baseou-se na ausência de resposta aos tratamentos clássicos. O VM-26 era então incluído como droga alternativa, em esquemas de poliquimioterapia. Revisão clínico-laboratorial era efetuada previamente para se determinar condições favoráveis à quimioterapia intensiva — boa reserva medular, determinada através do hemograma completo e/ou do mielograma; e ausência de lesão significativa hepática e renal, demonstrada respectivamente pelas provas de função hepática e renal.

Quatro pacientes foram excluídos da avaliação final, por terem morrido antes de 40 dias do início do tratamento — 2 casos de linfoma não Hodgkin, 1 caso de carcinoma da bexiga e 1 de leucemia monocítica.

O VM-26 era administrado segundo o esquema determinado por F. Muggia (12), 67 mg/m<sup>2</sup>, semanalmente, diluído em solução glicosada a 5%, 250 ml, gota a gota IV, durante 30 minutos, sendo o intervalo ajustado segundo a tolerância. Na presença da elevação de uréia (> 50 mg%), transaminases oxalacética e perúvica (> 45u) e da diminuição dos leucócitos (< 4000 mm<sup>3</sup>), plaquetas (< 100 000 mm<sup>3</sup>) ou agravamen-

to da condição clínica, o tratamento era suspenso.

## RESULTADOS

Vinte e seis pacientes foram avaliados e os resultados e toxicidade estão demonstrados no Quadro I. Os casos apresentados permitem-nos tirar algumas conclusões favoráveis ao emprego do VM-26. Dos nove casos de linfoma não Hodgkin, excluídos 2 da avaliação final, pelos motivos expostos anteriormente, 3 (43%) obtiveram remissão parcial após falência do COP clássico, continuando assintomáticos por muito tempo, apesar de apresentarem evidência da doença. O VM-26 foi empregado como droga isolada no tratamento do carcinoma de células transitórias da bexiga e, em 2 casos (50%) foi conseguida remissão parcial, dos quais 1 permaneceu assintomático por 6 meses, enquanto outro apenas por 2 meses. Nos dois casos de leucemia monocítica a droga foi empregada isoladamente, tendo ocorrido precária resposta objetiva em 1 caso, com regressão da hipertrofia da gengiva e, no outro, nenhuma resposta foi observada. Em um caso de leucemia de células linfossarcomatosas houve remissão parcial. O Quadro II mostra os tipos de tumores e os percentuais de resposta.

O VM-26 não parece ter validade apreciável no tratamento dos tumores malignos da mama. Contudo, dada a sua seletividade para as membranas serosas, é de se considerar a possibilidade do seu emprego nos derrames cavitários, por infusão venosa ou intracavitária. Um caso de ascite e outro de derrame pleural por metástases de adenocarcinoma da mama foram beneficiados pela injeção de 100 mg de VM-26 local. O caso 20 evoluiu da mesma maneira favorável. Tratava-se de adenocarcinoma metastático do cólon com volumosa ascite. Além

de regredir em 20% as massas palpáveis, 2 ciclos de VM-26 foram suficientes para fazerem regredir totalmente a ascite.

A resposta favorável em 3 casos de tumores do cólon de 4 tratados (75%) e em 1 caso de adenocarcinoma do jejuno, provavelmente poderá ser explicada pela eliminação apreciável da droga pelas fezes. A associação do VM-26 com o 5-fluorouracil parece ser sinérgica pelos bons resultados obtidos.

O único caso de doença de Hodgkin incluído na casuística não nos permite tirar conclusões objetivas, apesar de que ele não estava respondendo mais ao MOPP quando substituímos a vincristina pelo VM-26, com regressão de aproximadamente 40% dos linfonodos periféricos e 20% do fígado. Contudo, veio a falecer 90 dias após o início do esquema, por septicemia.

O único caso de adenocarcinoma do ovário havia sido considerado inoperável. Tratado pela associação de VM-26, adriamicina e ciclofosfamida, com regressão da ascite e da massa abdominal, foi, em seguida, submetido à laparotomia exploradora, tendo sido ressecada a tumoração, permanecendo, no momento, sem manifestação da doença.

**TOXICIDADE.** — Nas doses empregadas (60 a 100 mg/m<sup>2</sup>) não foi encontrada toxicidade significativa, mesmo em esquemas em associação. A tolerância é boa, sendo mais comumente verificados náuseas e vômitos. A leucopenia foi moderada, não se constituindo em obstáculo ao prosseguimento dos protocolos instituídos. A maioria dos pacientes tolerou perfeitamente as doses administradas. A alopecia foi ocorrência rara e somente registrada em um caso, quando o VM-26 foi associado aos 5-fluorouracil (caso 22). Em um caso ocor-

reu mácula eritematosa na região epigástrica sem nenhum incômodo para o paciente, tendo desaparecido ao final de duas semanas (caso 26). Intolerância aguda descrita por outros autores (15), como choque ou insuficiência respiratória, não foi observada.

**CASOS CLINICOS.** — Particularmente significativos foram os três casos que demonstram a validade do VM-26 e que descrevemos em seguida.

**Caso 13** — Homem branco de 67 anos foi internado em 21 de maio de 1975 no Hospital de Oncologia do INPS — RJ, com diagnóstico de carcinoma de células transitórias da bexiga com bloqueio ureteral direito, apresentando disúria, polaciúria e hematúria. Suas queixas se iniciaram em novembro de 1973, quando notou o aparecimento de sangue na urina. Em fevereiro do ano seguinte apresentou episódio de hematúria maciça e de dor intensa à micção. Em junho de 1974 foi submetido à cistotomia exploradora com exérese e fulguração de tumorações vesicais múltiplas e ureterotomia cutânea à direita. Iniciou tratamento com 50 mg IV de VM-26 por 5 dias, repetindo-se cada 21 dias o ciclo. Após o primeiro ciclo desapareceram os sintomas e o tratamento continuou até serem completados 6 ciclos. Neste período ficou livre de manifestação da doença, quando a cistoscopia de controle revelou recidiva do tumor. Foi então reiniciado o tratamento em dezembro de 1974, porém, apesar de ter tido resposta subjetiva favorável, sua sintomatologia, bem como a tumoração, permaneceram inalteráveis.

**Caso 25** — Mulher de 33 anos foi examinada em 26 de novembro de 1975 no Instituto Nacional de Câncer, referindo tumoração no abdome. Há cerca de 18 meses vinha apresentando dor abdominal de pouca

intensidade, agravada durante as menstruações. Quatro meses antes, notou tumoração endurecida nesta região, acompanhada de náuseas, vômitos, lassidão, anorexia e emagrecimento. O exame físico revelava aumento de volume abdominal, com ascite e massa de consistência cística com áreas endurecidas e delimitação prejudicada. Linfonodos inguinais palpáveis bilateralmente. Périneo com rotura de II grau, retoccele de II grau. Retossigmoidoscopia e cistoscopia normais. RX de tórax normal. A urografia excretora demonstrou ascite, pequena dilatação pielocalicial à direita e compressão extrínseca da bexiga. Cintilografia hepática normal. Leucócitos  $12\ 200\ \text{mm}^3$ , Na  $137\ \text{mEq/l}$ , Cl  $99\ \text{mEq/l}$  e K  $3,8\ \text{mEq/l}$ . A punção abdominal deu saída a líquido serosanguinolento e a citologia foi classe IV. Instituído esquema com vincristina  $0,75\ \text{mg/m}^2$ , ciclofosfamida  $600\ \text{mg/m}^2$ , 5-fluorouracil  $600\ \text{mg/m}^2$  no 1º dia e prednisona  $40\ \text{mg/m}^2$  durante 5 dias, sendo realizados 6 ciclos sem resposta. Substituído esse esquema por 10mg de mostarda fenilalanina, durante 5 dias, repetindo-se a cada 21 dias, após 2 ciclos, não se obteve resposta. Em março de 1976 foi realizada paracentese com infusão de 100mg de VM-26 e 8 dias após foram retirados cerca de 300 ml. Três meses após iniciou-se novo protocolo com adriamicina  $40\ \text{mg/m}^2$  (1º dia), VM-26 50mg (2º dia) e ciclofosfamida  $200\ \text{mg/m}^2$  (3º, 4º e 5º dias). Seu estado geral melhorou progressivamente até o 4º ciclo, sendo, então, encaminhada à laparotomia exploradora.

Na cirurgia foi retirada volumosa tumoração do ovário direito, com áreas císticas, ocupando toda a cavidade abdominal (35cm X 45cm). Realizada histerectomia total, aneختomia bilateral e omentectomia. A histopatologia mostrou carcinoma papilífero do ovário. Evoluiu bem e teve alta hospita-

lar em boas condições, sendo mantida com 10mg de mostarda fenilalanina durante 5 dias, repetindo-se o ciclo cada 40 dias.

Caso 26 — Homem de 26 anos foi examinado pela primeira vez em fevereiro de 1975 apresentando linfonodos cervicais, axilares e inguinais bilaterais muito aumentados e endurecidos com cerca de 3cm de diâmetro. Hepatimetria de 17cm e volumosa esplenomegalia. Febre e emagrecimento de 6 kg em dois meses. Foi diagnosticado leucemia de células linfossarcomatosas com 80% de células linfóides no sangue periférico. Tratado com ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup> e vincristina 0,75 mg/m<sup>2</sup> no primeiro dia e prednisona 40 mg/m<sup>2</sup> por 10 dias. Os ciclos repetiam-se a cada 21 dias. Remissão parcial foi conseguida, embora o doente não seguisse regularmente o tratamento prescrito. Na apresentação da leucemia foi diagnosticado herpes simples no tronco. Em março de 1975 o RX de tórax mostrava derrame pleural bilateral. Manteve-se bem até agosto de 1975, quando ressurgiram os linfonodos cervicais. Persistia o herpes simples. Tratado com dose única de daunoblastina 120mg e ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup> e mantido com 6—mercaptopurina 150 mg/dia.

Uma semana após apresentou dispnéia e o RX de tórax revelava condensações em faixas nas bases pulmonares e aumento da área cardíaca. Tratado com 2g de ampicilina nas 24 horas. Dias após seu estado agravou-se e novo RX de tórax mostrou aumento mais pronunciado da área cardíaca, volumoso derrame pleural à direita, até o terço médio do pulmão e menor à esquerda, no seu terço inferior; condensações no lobo médio e inferior do pulmão direito, adeno-megalia paratraqueal direita. A biópsia do pulmão revelou apenas pleurite crônica inespecífica, sendo negativas as culturas

para microorganismos, para pesquisa de fungos e de outros parasitos patogênicos. O exame do líquido ascítico só mostrava escassos linfócitos, histiócitos e células mesoteliais. O ECG era de crescimento ventricular esquerdo. Em novembro o derrame pleural tornou-se mais volumoso bilateralmente e apresentava infiltrado intersticial no pulmão direito. Novo ECG era compatível com miocardite devido à diminuição do QRS e aumento do segmento PR. O quadro clínico e eletrocardiográfico foi atribuído a possível miocardite por daunoblastina, apesar da dose empregada ter sido muito abaixo do limite da dose tóxica. Os exames realizados nessa ocasião, deram os seguintes resultados: leucócitos 46000/mm<sup>3</sup>, bastões 0, eosinófilos 0, segmentados 5, monócitos 1, células linfóides 29, hemoglobina 10,7g%, hematócrito 31%, plaquetas 180000/mm<sup>3</sup>, hemossedimentação 42mm, colesterol 244mr%, CPK 360u, TGP 12u, TGO 19u, DHL 985u, uréia 41mg%, creatinina 1,1mg%, glicose 71mg%, Na 134mEq/1, K 4,8mEq/1, Cl 96 mEq/1, Ca 7,5mg%, P 4,0mg%, fosfatase alcalina 60u K.A., proteínas totais 5,9g%, albumina 3,9g% e globulina 2g%.

Medicado com digital, espirolactona, tiazida, restrição de sódio e repouso, com pouco resultado. Paralelamente ao tratamento da miocardite aplicou-se 100mg de VM—26 e 400 mg/m<sup>2</sup> de ciclofosfamida. O derrame pleural foi evacuado e injetado 25mg de mostarda nitrogenada e 100mg de aralen na cavidade pleural. A resposta foi excelente com regressão dos linfonodos em cerca de 80% e desaparecimento da dispnéia e da ascite. Aumentou 1 kg no peso corporal sem edemas e permaneceu assintomático. O hemograma de controle, além da leucopenia de 2700, mostrava redução das células linfossarcomatosas. O herpes foi tratado inicialmente com 150mg de levamisole

e 100mg de citosina arabinosídeo C durante 5 dias. Na ausência de resposta a este esquema foi tratado com  $5 \times 10^8$  linfócitos IM do fator de transferência que fez regre-

dir o herpes. Permaneceu praticamente assintomático por 3 meses, quando desenvolveu corpulmonale refratário, vindo a falecer em janeiro de 1977.

### COMENTÁRIOS

Os resultados encontrados vêm corroborar o descrito por outros autores, que o VM-26 é droga citotóxica de valia devendo ainda ser melhor pesquisada, principalmente quanto às suas possibilidades de associação com outros quimioterápicos. Sua eleição, ao que tudo indica, parece ser preferentemente para os linfomas, tumores da bexiga, do ovário, do cólon, nas leucemias monocíticas e mielomonocíticas e, em um caso, verificamos a remissão parcial, com resposta objetiva e subjetiva apreciável em leucemia de células linfossarcomatosas, quando vários esquemas haviam fracassado. O seu modo de ação predominantemente em G<sub>2</sub>, impedindo que a célula entre em mitose, faz supor que as melhores associações sejam com drogas fase S—específicas. Os estudos experimentais de Stähelin (3) mostram que o primeiro efeito do VM-26 é de produzir parada na mitose, na metáfase, à semelhança dos venenos do fuso celular. Entretanto, após 30 a 60 minutos, este efeito é gradualmente excedido por outro de maior magnitude, o de lise celular, na concentração de 1mg/1 ou mais. Visto que o VM-26 impede a entrada da célula na prófase ou metáfase, é evidente que sua ação como veneno do fuso celular torna-se inefetiva.

A resposta obtida em um caso de leucemia de células linfossarcomatosas, pelo emprego do VM-26 e ciclofosfamida após a ausência de resposta com a associação do COP e a de daunoblastina mais ciclofosfamida empregando em seguida 6—mercaptapurina de manutenção, indica a possibilida-

de do seu emprego possivelmente como de eleição neste tipo de leucemia, sabidamente de difícil tratamento. Os resultados obtidos com o VM-26 e 5—fluorouracil no tratamento dos tumores do cólon, quer avançados, quer como quimioterapia adjuntiva, apesar da pequena casuística, são encorajadores. Larry M. Allen e Patrick J. Creaven (17) encontraram que cerca de 57% do medicamento são eliminados por esta via e somente pequena fração é eliminada metabolicamente inativa pela urina.

Devido à sua afinidade pelas serosas, acreditamos que em qualquer derrame cavitário de origem maligna poderá ser empregado. Por outro lado, é possível que nos mesoteliomas possa dar resultados favoráveis, pelo tropismo pelas células mesoteliais. Particularmente interessante foi o caso mostrado de adenocarcinoma avançado do ovário; quando vários protocolos haviam falhado, a associação de VM-26, adriamicina e ciclofosfamida propiciou não só a resposta objetiva, com regressão da ascite, como também favoreceu a condição clínica para permitir a cirurgia radical.

Nos carcinomas avançados da bexiga, apesar da nossa experiência não nos ter impressionado quando empregamos a droga isoladamente, é possível que se consiga efeito sinérgico com a adriamicina, a ciclofosfamida e o 5—fluorouracil. Ao escrevermos o presente artigo estávamos experimentando o VM-26 com a adriamicina para o tratamento do carcinoma avançado de células transicionais da bexiga.

QUADRO I  
RESPOSTA E TOXICIDADE COM O VM-26

PACIENTE	IDADE SEXO	DIAGNÓSTICO	TERAPÉUTICA ANTERIOR	MOPP	PR	Linfonodos e Fígado	90 dias	Náuseas e vômitos	HN2+PCB+PDN+ VM-26	ASSOCIAÇÕES N.º DE COM OUTRAS DROGAS	OBSERVAÇÕES
1	26/m	D. Hodgkin		MOPP	PR	Linfonodos e Fígado	90 dias	Náuseas e vômitos	HN2+PCB+PDN+ VM-26	3	Óbito por Septicemia
2	59/M	LNH		COP	0	—	—	0	CTX+PDN+ VM-26	3	—
3	22/m	LNH		RT - PCB	0	—	—	Náuseas e vômitos	—	6	Óbito
4	29/M	LNH		—	0	—	40 dias	Náuseas e vômitos, leucopenia	CTX+PDN+ VM-26	1	Excluído do estudo Óbito
5	46/M	LNH		Esplenectomia	0	—	40 dias	0	CTX+PDN+ VM-26	1	Excluído do estudo - Óbito
6	48/F	LNH		COP	PR	Fígado e Pele	7 meses	Leucopenia	CTX+PDN+ VM-26	5	Assintomático
7	45/M	LNH		RT - COP	PR	Fígado	7 meses	0	CTX+PDN+ VM-26	7	Assintomático com Esplenomegalia
8	45/M	LNH		COP - RT	PR	Linfonodos cervicais	—	Leucopenia	CTX+PDN+ VM-26	6	Assintomático
9	66/M	LNH		RT	0	—	40 dias	—	CTX+PDN+ VM-26	1	Óbito
10	70/M	LNH		COPP	0	Linfonodos cervicais e axilares	2 meses	Náuseas	CTX+PDN+ VM-26	2	Ausência de resposta CO60 supradiafragmático. Óbito após 60 dias
11	63/M	Ca de bexiga		Radioterapia	0	—	—	0	0	4	—
12	61/M	Ca de bexiga Metástase he		—	0	—	40 dias	0	0	1	Excluído do estudo. Óbito.
13	67/M	Ca de bexiga		Cistectomia	PR	Bexiga	6 meses	0	—	9	6 meses de remissão
14	74/M	Ca de bexiga		Cistectomia	PR	Bexiga	2 meses	0	—	2	—
15	68/M	Ca de bexiga		Cistectomia parcial	Prejudicada	—	—	0	—	1	Hemorragia digestiva durante o tratamento. Interrompido. Óbito.
16	34/F	Leucemia monocítica		—	PR	Gengiva	30 dias	0	—	1	—

QUADRO I (CONTINUAÇÃO)  
RESPOSTA E TOXICIDADE COM O VM-26

PACIENTE	IDADE SEXO	DIAGNÓSTICO	TERAPÊUTICA ANTERIOR	VM-26	TIPO DE RESPOSTA	DURAÇÃO	TOXICIDADE	ASSOCIAÇÕES COM OUTRAS DROGAS	N.º DE CICLOS	OBSERVAÇÕES
17	21/F	Leucemia monoc.	—	0	—	40 dias	0	—	1	Excluído do estudo
18	55/F	Ca de mama	Mastectomia RT+CVR+MTX+5 FU+CTX	0	Ascite	60 dias	0	—	2	Metast. disseminadas. Ascite controlada com 100 mg de VM-26 local.
19	61/F	Ca de mama	Mastectomia Radioterapia	PR	Derrame pleural	7 meses	0	Estrogênio	1	Injeção na cavidade pleural. Assintomático.
20	37/F	Ca de cólon	—	PR	Peritônio	2 meses	0	5 FU+VM-26	2	Regressão da ascite. Redução de 20% das massas.
21	64/M	Ca de cólon	Cirurgia	PR	Linfonodos cervicais	2 meses	Leucopenia	5 FU+VM-26	4	Redução de 70% dos linfonodos cervicais D e 10% dos linfonodos E.
22	65/F	Ca de cólon	Colostomia	PR	Cólon, linfonodos cervicais	4 meses	Náuseas Alopécia	5 FU+VM-26	5	Tratamento suspenso. Disseminação metastática abdominal.
23	44/M	Ca de cólon	Colostomia	0	—	—	Leucopenia	5 FU+VM-26	5	Assintomático há 6 meses
24	45/M	Ca de jejuno	Ressecção intestinal e das metástases	PR	Linfonodos abdominais	4 meses	Náuseas	5 FU+VM-26	3	Assintomático sem evidência da doença.
25	33/F	Ca de ovário	VCR+CTX+5FU+PDN+PAM	PR	Ascite. Tumor do ovário.	3 meses	Leucopenia	ADM+VM-26+CTX	4	Após 4 ciclos ressecção total da tumoração. Assintomática.
26	26/M	Leucemia de células. linfossarcomatosas	COP - Dauno+CTX+6 MP	PR	Linfonodos Pulmão, Pleura e Fígado	3 meses	Leucopenia Eritema no epigástrico	VM-26+CTX HN2+Araclen intratorácico	3	Regressão de 80% dos linfonodos e 20% do fígado. Desaparecimento da ascite. Diminuição do derrame pleural. Óbito 3 meses após.

MOPP = mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazida e prednisona; HN2+PCB+PDN+VM-26 = mostarda nitrogenada, procarbazida, prednisona, VM-26; CTX = ciclofosfamida; COP = ciclofosfamida, vincristina, procarbazida e prednisona; RT = radioterapia; LN2 = linfoma não Hodgkin; 5 FU = 5-fluorouracil; 6 MP = 6-mercaptopurina; DAUNO = daunoblastina. ADM = adriamicina; PAM = mostarda fenilalanina; 6 MP = 6-mercaptopurina; DAUNO = daunoblastina.

QUADRO II  
TIPOS DE TUMORES E NÚMERO DE CASOS ESTUDADOS

Diagnóstico	Nº de Casos Avaliados	Nº de Casos que Responderam		% de Respostas		
		CR	PR	Total	CR	PR
Doença de Hodgkin	1	0	0	0	0	0
Linfoma Não-Hodgkin (*)	7	0	3	43	0	43
Leucemia Monocítica (**)	1	0	1	100	0	100
Leucemia de Células Linfossarcomatosas	1	0	1	100	0	100
Carcinoma de Células Transicionais da Bexiga (***)	4	0	2	100	0	100
Adenocarcinoma da Mama	2	0	1	50	0	50
Adenocarcinoma do Cólon	4	0	3	75	0	75
Adenocarcinoma Papilífero do Ovário (****)	1	1	0	100	100	0
Adenocarcinoma do Jejunio	1	1	0	100	100	0
Total	22	2	11	64,4	9,9	54,5

(\*) 2 casos foram excluídos da avaliação estatística, devido ao óbito precoce e por se ter feito somente 1 ciclo do protocolo.

(\*\*) 1 caso foi excluído da avaliação devido ao óbito precoce (40 dias) do início do tratamento e por se ter realizado somente 1 ciclo do protocolo.

(\*\*\*) 1 caso foi excluído da avaliação pelo óbito precoce (40 dias) do início do tratamento.

(\*\*\*\*) A remissão completa foi obtida pela cirurgia radical que se seguiu à quimioterapia.

CR = Remissão completa; PR = Remissão parcial.

## SUMMARY

Epipodophyllotoxin, 4'-demethyl-9-(4,6-O-2-thenylidene-B-D-Glucopyranoside) VM-26, a new podophyllotoxin derivative, was given to 26 patients with various types of malignant diseases — lymphoma, monocytoid leukaemia and carcinoma of bladder, breast, colon, jejunum and ovary. The authors found a special

usefulness in pleural and peritoneal effusions. The results point to a valid application of V-26 in these conditions and in many cases partial remissions were obtained when other protocols failed. The side effects were gastrointestinal symptoms such as nausea and vomiting; alopecia and leukopenia were negligible.

## IN MEMORIAM

Ao terminarmos o presente artigo, a Dra. Margarida Monerat Haberfeld de Mattos havia falecido em dezembro de 1976. Concluiu seu mestrado em Hematologia no Serviço do Prof. Jean Bernard, em Paris. Hematologista das mais brilhantes do Instituto Nacional de Câncer, foi também extre-

mamente estimada pelos seus colegas de trabalho. Sua ausência deixou uma lacuna que dificilmente será preenchida. Esta publicação é uma reverência ao seu espírito de médico e de humanidade, como sempre soube se conduzir.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) KELLY, M. and Hartwell, J.: The biological effects and chemical composition of podophyllin. A review. *J. Nat. Cancer Inst.* 14:967, 1954.
- 2) STÄHELIN, H.: VM-26, a new podophyllotoxin glucoside derivative with anti L 1210 activity. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* 10:86, 1969.
- 3) STÄHELIN, H.: 4'-demethyl-epipodophyllotoxin thenylidene glucoside (VM-26), a podophyllum compound with a new mechanism of action. *Europ. J. Cancer.* 6:303, 1970.
- 4) PAVONE-MACALUSO, M., Caramia, G., Rizzo, F.P., Vecchioni, M., Leone, G.: Lo stato attuale della chemioterapia loco-regionale e sistemica delle neoplasie vesicali. *Gaz. Med. It.* 132:291, 1973
- 5) RIVERA, G., AVERY, T. and Pratt, C.: 4'-demethylepipodophyllotoxin 9-(4,6-O-2-thenylidene-B-D-glucopyranoside) (NSC-122819; VM-26) and 4'-demethylepipodophyllotoxin 9-(4,6-O-ethylidene-B-D-glucopyranoside) (NSC-141540; VP-16-213) in childhood cancer: Preliminary observations. *Cancer Chemother. Rep. Part 1.* 59:743, 1975.
- 6) E.O.R.T.C., Co-operative Group for Leukaemias and Haematosarcomas-Clinical Screening of epipodophyllotoxin (VM-26) in malignant lymphomas and solid tumours. *Br. Med. J.* 2:744, 1972.
- 7) Skalansky, B.D. and cols.: 4'-demethyl-podophyllotoxin-B-D-thenylidene glucoside (PTG) in the treatment of malignant intracranial neoplasm. *Cancer* 33:460, 1974.
- 8) Pavone-Macaluso, M. and cols.: Clinical and experimental projects on chemotherapy of bladder tumours. *S.A. Med. J.* 48:631, 1974.

- 9) Dombernowsky, P. Nissen, N.I. and Larsen, V.: Clinical investigation of a new podophyllum derivative, epipodophyllotoxin, 4'-demethyl-9-(4,6-O-2-thénylideno-B-D-glucopyranoside) (NSC-122819), in patients with malignant lymphomas and solid tumours. *Cancer Chemother. Rep. Part 1.* 56:71, 1972.
- 10) MATHÈ, G. and cols.: Essai de traitement de divers hématosarcomes par le 4-déméthyl-épipodophyllotoxine-B-D-thénylidène glucoside (VM-26 ou EPT). *Nouv. Presse Med.* 3(8):447, 1974.
- 11) KRISHAN, A., Paika, K. and Emil Frei III. Citofluorométric studies on the action of podophyllotoxin and epipodophyllotoxin. (VM-26 and VP-16-213) on the cell cycle traverse of human lymphoblasts. *The J. of Cell Biol.* 66:521, 1975.
- 12) Muggia, F.M., Selawry, O.S. and Hansen, H.H.: Clinical studies with a new podophyllotoxin derivative, epipodophyllotoxin, 4'-demethyl-9-(4,6-O-2-thénylidene-B-D-glucopyranoside) (NSC-122819). *Cancer Chemoth. Rep. Part 1* 55:575, 1971.
- 13) Venditti, J.: Treatment schedule dependency of experimentally active antileukemic L 1210 drugs. *Cancer Chemother. Rep.* 55:35, 1971.
- 14) E.O.R.T.C.: Epipodophyllotoxin VP 16213 in treatment of acute leukaemias, haematosarcomas and solid tumours. *Br. Med. J.* 3:199, 1973.
- 15) MATHÈ, G. and cols.: Two epipodophyllotoxin derivatives, VM-26 and VP 16213, in the treatment of leukemias, hematosarcomas and lymphomas. *Cancer* 34:985, 1974.
- 16) Tranekjer, A.S. and Brachetti, A.K.J.: In Vitro behaviour of gynecological tumours against a new podophyllotoxin derivative VM-26. *Proc. of the 7th Intern. Cong. of Chemoth. Prague*, 1971.
- 17) ALLEN, L.M. and Creaven, P.J.: Comparison of the human pharmacokinetics of VM-26 and VP-16, two antineoplastic epipodophyllotoxin glucopyranoside derivatives. *Europ. J. Cancer.* 11:697, 1975.