

ACÇÃO DO VM-26 EM CASOS DE DOENÇA DE HODGKIN ESTÁDIOS III E IV

Dr. Sebastião Cabral Filho *

Prof. Dr. José Ramos Júnior **

Dr. Eloy Parisi ***

Dr. Normando de Bellis ****

Dr. Itiel Bubman *****

Dr. Alfonso Jimenes Mendes *****

INTRODUÇÃO:

VM-26 é um derivado semi-sintético da podofilotoxina (4'-dimetil epipodofilotoxina β -D-teniliden glucosidico, Fig. 1) o qual tem mostrado acção citostática importante em uma série de tumores sólidos, principalmente nos linfomas.

Como o bloqueio da duplicação celular tem-se verificado na metáfase, parece que uma de suas ações mais importantes é a de "veneno do fuso acromático". De qualquer maneira, uma série de outras ações parece ocorrer na fase pré-mitótica, necessitando-se ainda um maior número de pesquisas para a sua verificação.

* Ex médico residente em Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo da Fundação Antonio Prudente - SP.

Médico Assistente do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia - Belo Horizonte - MG.

Médico Assistente do Centro de Quimioterapia Antitumoral e Imunoterapia do Hospital Santa Mônica - Belo Horizonte - MG.

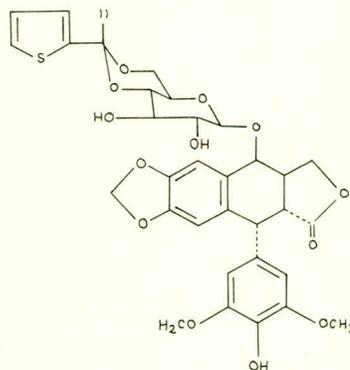
** Diretor do Departamento de Medicina do Hospital A.C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

*** Chefe do Serviço de Clínica Médica do Hospital A.C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

**** Médicos titulares do Serviço de Clínica Médica do Hospital A.C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - São Paulo.

Outro fator importante da droga é a sua lipossolubilidade, o que lhe garante a transposição da chamada barreira hematoencefálica.

Fig. 1 - Fórmula estrutural do VM-26



OBJETIVO

O presente trabalho foi realizado no Hospital A.C. Camargo, da Fundação Antônio Prudente, de São Paulo, como parte de um grupo internacional de estudos, com base em Basileia, na Suíça, visando a verificação da ação da substância em pacientes portadores de moléstia de Hodgkin - estádios clínicos (EC) III e IV, nos quais a terapêutica indicada é a quimioterapia antitumoral.

MATERIAL E MÉTODO

Foram utilizados no presente estudo 10 (dez) pacientes portadores de doença de Hodgkin estádios III e IV, sendo utilizada a classificação proposta na Conferência de Rye 1965. (11).

A maioria dos pacientes foi classificada além dos critérios clínicos e laboratoriais, através da laparotomia com esplenectomia, mais biopsias hepáticas, ganglionares e de crista ilíaca. (10)

Foram considerados como causas para não inclusão no trabalho:

- a) Pacientes com leucócitos abaixo de $4.500/\text{mm}^3$ ou plaquetas abaixo de $150.000/\text{mm}^3$.
- b) Dúvidas quanto à classificação nos estádios clínicos III e IV.
- c) Tratamento anterior com grandes doses de outros agentes quimioterápicos.
- d) Gravidez.
- e) Pacientes com menos de quatro semanas de intervalo após o último tratamento.
- f) Prognóstico de sobrevivida abaixo de 2 meses.

Todos os casos foram avaliados antes, durante e após cada ciclo de tratamento, usando-se exame físico, exames hematológicos e bioquímicos do sangue e exame radiológico sempre que houvesse doença mensurável por este tipo de exame.

A classificação anátomo-patológica utilizada foi proposta na Conferência de Rye 1965 (predominância linfocitária, esclerose nodular, mista e depleção linfocitária). (11)

ADMINISTRAÇÃO DO PRODUTO

O VM-26 foi utilizado na dose de $30\text{mg}/\text{m}^2$ em dose diária e em ciclos de 5 dias com intervalos de 10 dias sem tratamento.

A administração foi feita por infusão venosa contínua durante 30-60 minutos, utilizando-se como veículo solução de glicose a 5%, 250 ml, tomando-se o cuidado de proteger a mistura da ação da luz.

Estas doses foram reduzidas segundo os seguintes critérios:

- a) Contagem de leucócitos abaixo de $3.000/\text{mm}^3$ e de plaquetas abaixo de $100.000/\text{mm}^3$, redução da dose para 50%.
- b) Presença de outros efeitos colaterais, tais como alopecia, diarreia ou ulceração da boca, redução da dose para 50% ou 30%, dependendo da intensidade dos efeitos verificados.

A dose foi elevada para $50\text{mg}/\text{m}^2$ após o 2º ciclo, se não houve resposta clínica satisfatória e também se não ocorreram efeitos colaterais que contra-indicassem.

O tratamento foi interrompido sempre que:

- a) Não houve resposta após o 3º ciclo.
- b) Houve contagem de leucócitos abaixo de $2.000/\text{mm}^3$ ou de plaquetas abaixo de $50.000/\text{mm}^3$.
- c) Houve presença de doenças associadas necessitando de suporte clínico intensivo.

AValiação DO EFEITO ANTI-TUMORAL

Todos os casos foram avaliados segundo os seguintes critérios:

a) Remissão completa (RC) — ausência de sinais clínicos laboratoriais ou radiológicos indicativos de atividade da doença.

b) Remissão incompleta (RI) — redução de 50% nos parâmetros mais importantes observados no início do tratamento.

c) Melhora (M) — melhora de menos de 50% nos parâmetros mais importantes observados no início do tratamento.

d) Progressão estacionada (PE) — quando houve interrupção em doença anteriormente em progressão, porém, sem outros benefícios.

e) Sem efeito (SE) — não houve modificação nos parâmetros iniciais da doença.

f) Progressão (P) — piora da doença em relação aos parâmetros iniciais ou aparecimento de novas lesões.

RESULTADOS

A idade dos pacientes variou entre 15 a 72 anos, sendo que somente um paciente do sexo feminino foi incluído no estudo (Tabela I).

No que diz respeito ao tratamento anterior, 6 pacientes haviam sido submetidos a tratamento, sendo que a maioria recebeu quimioterapia. O estadiamento cirúrgico com esplenectomia não foi considerado como tratamento anterior e o único caso considerado como tratamento cirúrgico, aqui incluído, foi submetido a esvaziamento cervical D. (Tabela I).

TABELA I -- DISTRIBUIÇÃO DOS PACIENTES SEGUNDO IDADE, SEXO E TRATAMENTO ANTERIOR

E.C.	IDADE	SEXO		TRATAMENTO ANTERIOR			SEM TRATAMENTO ANTERIOR
		M	F	Cirurgia	Radio-terapia	Quimio-terapia	
III	15,19 20,39	4	0	0	1	2	2
IV	21,15,32 23,18,72	5	1	1	1	2	2

A maioria dos pacientes estudados foi classificada como estágio clínico IV, devendo também se salientar que a maioria foi classificada nas formas histológicas mista e depleção linfocitária da classificação de Rye 1965.

Não houve nenhum caso de remissão completa da doença com o tratamento instituído, porém, 60% dos casos apresentaram alguma resposta ao tratamento, sendo 4 classificados como remissão incompleta e 2 como melhora (Tabela II).

TABELA II -- RESPOSTA DE ACORDO COM ESTADO CLÍNICO

E.C.	RESPOSTAS			
	RC	RI	M	P
III	0	1	1	2
IV	0	3	1	2

RC = Remissão completa

M = Melhora

RI = Remissão incompleta

P = Progressão

Não nos foi possível fazer uma boa correlação entre a resposta verificada ao tratamento com o VM-26 e a forma histológica, devido ao pequeno número de casos, e também pelo fato de que a maioria dos pacientes (90%) se enquadrava em 2 formas histo-

lógicas, por coincidência as consideradas de pior prognóstico (celularidade mista e depleção linfocitária). O único paciente incluído dentre as chamadas formas de melhor prognóstico apresentou remissão incompleta (Tabela III).

TABELA III -- RESPOSTA EM RELAÇÃO À FORMA HISTO-PATOLÓGICA

Forma Histo-Patológica	RESPOSTAS			Nº de Pacientes
	RI	M	P	
Predominância Linfocitária	1	0	0	1
Esclerose Nodular	0	0	0	0
Mista	2	1	2	5
Depleção Linfocitária	1	1	2	4

RI = Remissão incompleta

M = Melhoria

P = Progressão

Quarenta por cento (40%) dos pacientes apresentaram progressão da doença durante o tratamento com VM-26, sendo que um deles evoluiu para o óbito, antes mesmo que se tentasse qualquer outra terapêutica, tendo feito somente o 1º ciclo do esquema proposto. Resolvemos mantê-lo entre os casos estudados, porém, é claro, não poderá ser considerado para as conclusões.

Após o tratamento com VM-26 aqueles casos considerados como não responsivos após o 2º ciclo, foram tratados de acordo com o esquema de De Vita (MOPP) (2).

Dos 5 casos submetidos ao MOPP, somente 2 apresentaram remissão completa, sendo que 2 deles continuaram em progressão, apesar do tratamento (Tabela IV).

TABELA IV – CORRELAÇÃO ENTRE RESPOSTA AO VM-26 E RESPOSTA POSTERIOR AO MOPP

E.C.	RESPOSTA AO VM-26			RESPOSTA POSTERIOR AO MOPP				Sem Tratamento Posterior
	RI	M	P	RC	RI	M	P	
III	1	1	2	2	1	0	0	1
IV	3	1	2	0	0	0	2	4

RC = Remissão completa
 RI = Remissão incompleta

M = Melhora
 P = Progressão

TOXICIDADE

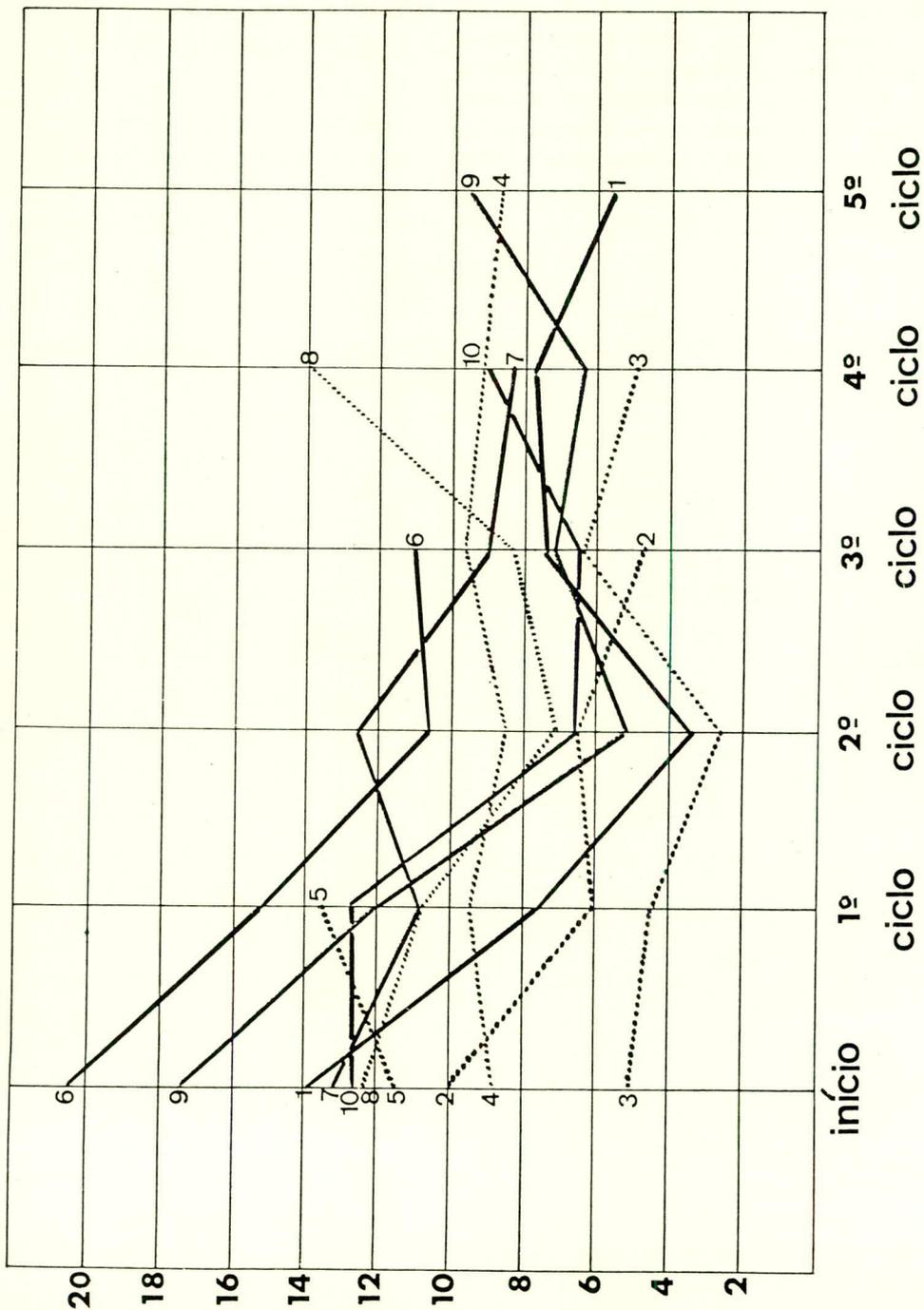
Praticamente não se observaram complicações ou efeitos tóxicos dignos de nota du-

rante o transcorrer dos casos estudados.

Em apenas um deles foi verificada uma contagem de leucócitos abaixo de 3.500/mm³ (Gráfico 1).

GRÁFICO 1 — Contagem de leucócitos segundo a progressão do tratamento

LEUCOCITOS



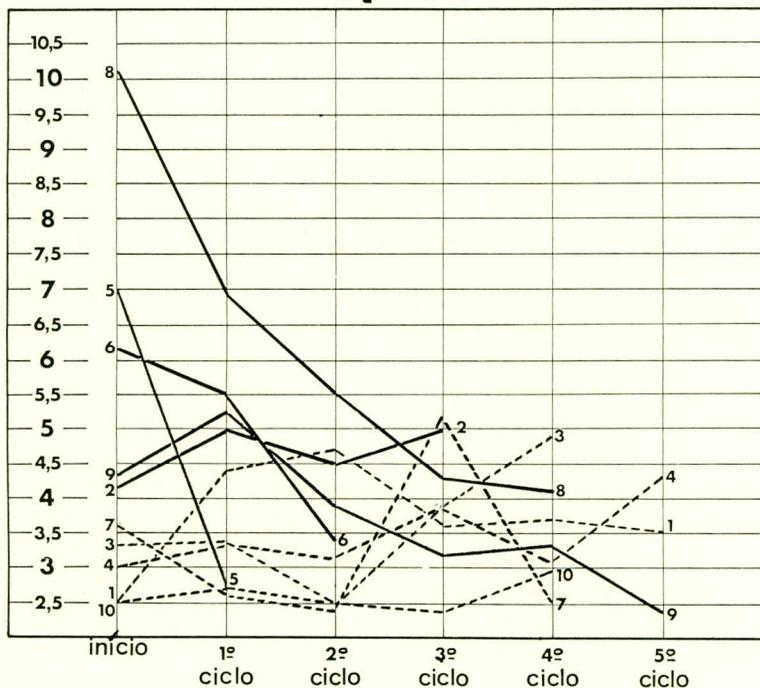
O mesmo ocorreu com a contagem de plaquetas (Gráfico 2), o que significa que a toxicidade para a medula óssea é realmente muito baixa, na dose empregada. Tanto a contagem de leucócitos como a de plaquetas foram feitas diariamente durante o transcorrer do tratamento, porém, para facilitar a análise e como não houve variações consi-

deráveis, resolvemos expor somente os valores iniciais, e aqueles verificados ao fim de cada ciclo.

Em alguns casos foi verificada plaquetose, porém, achamos que o fato foi devido a esplenectomia prévia e não como reação à droga (Gráfico 2).

GRÁFICO 2 — Contagem de plaquetas segundo a progressão do tratamento

PLAQUETAS



Foram realizados mielogramas no início e no final de cada ciclo e não se encontraram alterações dignas de nota.

Foram analisados, também, todos os dados bioquímicos (provas de função hepática, provas de função renal, glicemia, ácido úrico), sendo que os dados não foram expostos, já que não se verificou nenhuma alteração em qualquer das provas, que se pudesse responsabilizar à medicação usada.

Em dois casos foi verificada alopecia moderada, após o 1º ciclo do tratamento, tendo evoluído no transcorrer de outros ciclos. Nestes casos não se verificou resposta ao tratamento.

Em outro caso houve extravasamento da medicação no tecido subcutâneo com reação local considerada leve. Houve ainda, em 2 outros casos, a verificação de febre após a infusão do medicamento.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

Seis de nossos pacientes mostraram respostas objetivas ao tratamento instituído com o VM-26, e embora nenhum deles pudesse ser incluído na categoria de remissão completa, os resultados podem ser considerados bons, já que apresentaram também, em geral, má resposta ao esquema clássico de De Vita (2).

Devemos, ainda, levar em consideração que todos os casos, exceto um, pertenciam a formas histológicas consideradas de pior prognóstico (mista ou depleção linfocitária).

Podemos dizer que não tivemos efeitos colaterais. Um fato que nos chamou atenção e deve merecer registro foi que os dois casos que entraram no estudo e que tinham derrame pleural apresentaram remissão completa do derrame, ao 1º ciclo do tratamento, sendo que este detalhe foi também ressaltado por Mathé (9).

Não nos foi possível estabelecer uma relação entre as doses empregadas e a resposta terapêutica, porém, achamos baixas as doses usadas e serão necessários outros estudos usando-se doses maiores e, talvez, outros esquemas terapêuticos.

A nosso ver, doses semanais ou quinzenais únicas e mais altas, possivelmente em associação com outras drogas, poderiam oferecer melhores resultados. Concluímos, finalmente, que, pela sua eficiência e, principalmente, pela sua qualidade de atravessar a barreira hematoencefálica, o VM-26 deve merecer estudos mais aprimorados e poderá, assim, compor o arsenal terapêutico antitumoral oferecendo uma opção a mais ao Oncologista Clínico.

SUMÁRIO:

Os autores estudaram a eficácia de uma nova droga derivada da podofilotoxina, em 10 casos de doença de Hodgkin EC III e IV, encontrando 60% de respostas objetivas, entretanto, sem nenhum caso de remissão completa. Além de 2 casos de alopecia de média intensidade, praticamente não encontraram efeitos colaterais ao tratamento instituído.

Os autores acharam baixas as doses empregadas, propondo estudos posteriores usando-se doses mais elevadas e em novos esquemas, principalmente com associação a outras drogas para melhor aproveitamento da potencialidade do VM-26. Finalmente, concluíram que o mesmo poderá compor o arsenal terapêutico antitumoral, considerando além da sua eficácia, a sua capacidade de transpor a barreira hematoencefálica.

SUMMARY

The authors studied the efficiency of a new podophyllotoxin derivative, in 10 patients with Hodgkin's disease stage III and IV. They obtained 60% of objective responses but no one case of complete remission. Apart from 2 cases of alopecia of median intensity, there were not any side effects with the treatment employed.

The authors also found that the doses given were low, proposing further studies with higher doses and new schemes, including the association of VM-26 to other drugs for a better use of the potentiality of this new compound. Finally they concluded that VM-26 could be part of the antitumoral therapeutic arsenal considering its efficiency and its capacity of transposing the hematoencephalic barrier.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — BURCHENAL, J.H., CARTER, S. K.: "New cancer chemotherapeutic agents", *Cancer* **6**:1639, 1972.
- 2 — DE VITA, V.T. Jr., SERPICK, A. and CARBONE, P.P.: Combination of chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease, *Ann. Intern. Med.* **73**:881, 1970.
- 3 — European Organization for Research and the Treatment of Cancer: Clinical screening of 4'demethylepipodophyllotoxin-B-thenylidene glucoside (VM-26) in malignant lymphomas and solid tumors. *Brit. Med. J.* **2**:744, 1972.
- 4 — GLATSTEIN, E.; TRUEBLOOD, H.W., ENRIGHT, L.P., ROSENBERG, S.A. and KAPLAN, H.S.: Surgical staging of abdominal involvement in unselected patients with Hodgkin's disease. *Radiology* **97**:425, 1970.
- 5 — GRADWOHL, P.R. and STAHELIN, H.: Effect of VM-26, a podophyllotoxin glucoside derivative on the uptake of 3H-thymidine, 3H-uridine, and 3H-leucine by P-815 mastocytoma cells in vitro. *International Cancer Congress Abstracts; Houston, Texas*, page 398, 1970.
- 6 — JUNGI, W. F.; SENN, H.J.: Clinical study of the new podophyllotoxin derivative, 4'demethylepipodophyllotoxin-9-(4,6-O-ethylidene-B-D-glucopyranoside) (NCS-141540; VP 16-213), in solid tumors in man. *Cancer Chem Rep.*, **59**:737, 1975.
- 7 — MATHÉ, G.; SCHWARZENBERG, L.: Two epipodophyllotoxin derivatives, VM-26 and VP 16213, in the treatment of leukemias, hematosarcoma, and lymphomas. *Cancer* **34**:985, 1974.
- 8 — MUGGIA, F.M.: Phase 1 study of 4'demethylepipodophyllotoxin-B-D-thenylidene glucoside (PTG, NSC 122819). *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* **11**:58, 1970.
- 9 — MUGGIA, F.M.; SELAWRY, O.S., and HANSEN, H.H.: Clinical Studies with a new podophyllotoxin derivative, 4'demethylepipodophyllotoxin-B-D-thenylidene glucoside. *Cancer Chemother Rep.* **55**:575, 1971.
- 10 — RIVERA, G.; AVERY, T.; PRATT, G.: 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-16213) in childhood cancer: Preliminary Observations. *Cancer Chem Rep.* **59**:743, 1975.
- 11 — ROSENBERG, S. MD.: "A critique of the value of laparotomy and splenectomy and the evaluation of patients with Hodgkin's disease. *Cancer Res.* **31**:1737, 1971.
- 12 — ROSENBERG, S.A. and KAPLAN, H.S.: "Hodgkin's disease and other malignant lymphomas". *Calif. Med.* **113**:23, 1970.
- 13 — SKLANSKY, B.D., MANN-KAPLAN, R.S.: 4'demethylepipodophyllotoxin-B-D-thenylidene- glucoside (PTG) in the treatment of malignant intracranial neoplasms. *Cancer* **2**:460, 1974.
- 14 — STAHELIN, H.: 4'Demethylepipodophyllotoxin-thenylidene-glucose (VM-26) a podophyllotoxin compound with new mechanism of action. *Europ. J. Cancer* **6**:301, 1970.
- 15 — STAHELIN, H.: VM-26 a new podophyllotoxin glucoside derivative with anti-L-1210 activity. *Proc. Amer. Cfncer-Res.* **10**:68, 1969.
- 16 — TREMPPE, G., SYKES, M., YOUNG, C., and KRAKOFF, J.: Phase 1 trial of the podophyllotoxin derivative VM-26. *Proc. Amer. Ass. Cancer Res.* **11**:79, 1970.
- 17 — ULTMANN, E.; JOHN, M.D. Moran, M. and Edgard, MD: "Clinical course and complication in Hodgkin's disease. *Arch. Intern. Med.* **131**:332, 1973.