

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MEDICINA: PEDIATRIA

**ESTUDO HISTÓRICO PARA AVALIAR O USO DA  
ASSOCIAÇÃO DE IFOSFAMIDA, CARBOPLATINA E  
ETOPOSIDE (ICE) PARA TRATAMENTO DE  
NEOPLASIAS REFRATÁRIAS EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS E ADOLESCENTES**

JISEH FAGUNDES LOSS

**Orientador: Algemir Lunardi Brunetto**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil 2001

## AGRADECIMENTOS

- Dr. Algemir Lunardi Brunetto, pela paciência, fundamental orientação e pela oportunidade de continuar trabalhando na área de Oncologia Pediátrica após o término da residência. Além disso, muito me estimulou a permanecer vinculada a atividades de pesquisa, que atualmente, são essenciais para a carreira médica.
- Agradeço a ajuda da Enfermeira Luciane Di Leone na revisão dos prontuários e, especialmente, pela sua compreensão e disponibilidade.
- Dr. Carlo Federico Massimiliano Conchin e Dr. Pedro Paulo Albino Santos que me disponibilizaram o Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital da Criança Conceição para a inclusão de alguns pacientes. Sempre fui muito bem recebida e atendida em minhas visitas àquele hospital.
- Agradeço a CAPES pelo apoio financeiro durante 1 ano.
- Aos meus colegas do Serviço de Oncologia Pediátrica, pelo estímulo, pela paciência e pelo apoio nas horas difíceis.
- Dr. Gilberto Schwartsmann, um grande pesquisador, exemplo de sabedoria e dedicação à pesquisa.
- O meu agradecimento especial à colega Lúcia Zimmer que analisou estatisticamente os dados deste trabalho.
- À minha família que é o exemplo de dignidade, luta e força de vontade. Sem vocês eu não poderia estar aqui.

- À minha amiga Paula Pohlmann que em muitos dias e noites dedicou seu tempo e conhecimentos em prol da execução desta dissertação.
- Agradeço em especial ao meu marido, Jorge Osório, pelo amor, paciência, dedicação, compreensão e cumplicidade. Ele é um exemplo de pessoa, amigo e marido.

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	
LISTA DE FIGURAS	
LISTA DE TABELAS	
RESUMO	
SUMMARY	
INTRODUÇÃO.....	1
Neoplasias Malignas na Infância .....	1
Tratamento de Pacientes com Tumores Sólidos Recidivados e/ou	
Refratários .....	3
Informações sobre as drogas .....	5
Ifosfamida .....	5
Etoposide .....	7
Carboplatina .....	8
Fundamentação Teórica .....	10
OBJETIVOS.....	11
PACIENTES E MÉTODOS.....	12
Seleção de Pacientes .....	12
Critérios de Inclusão .....	12
Critérios de Exclusão .....	13
Desenho do Estudo.....	13
Estadiamento .....	15
Tratamento Quimioterápico .....	15
Avaliações e tratamentos realizados durante o período do estudo.....	18
Avaliações clínica e laboratoriais .....	18
Tratamentos concomitantes .....	19
Avaliação de toxicidade.....	19
Avaliação da resposta tumoral .....	20
Avaliação da sobrevida.....	21
Investigação após o final do tratamento .....	22
Tratamento de suporte .....	23
Acesso venoso .....	23
Antibióticos profiláticos .....	23
Febre e neutropenia .....	24
Hemoterapia .....	24
Término do tratamento .....	25
Considerações estatísticas.....	25
Considerações éticas .....	26

RESULTADOS .....	27
Dados demográficos.....	27
Ciclos ICE administrados.....	30
Respostas obtidas .....	30
Toxicidade.....	31
Sobrevida .....	34
DISCUSSÃO .....	37
CONCLUSÕES .....	43
ANEXO I - Critérios de toxicidade .....	44
REFERÊNCIAS BIBLIGRÁFICAS .....	47
ARTIGO CIENTÍFICO ENCAMINHADO PARA PUBLICAÇÃO .....	55

## LISTA DE ABREVIATURAS

AMO	-	aspirado de medula óssea
ANC	-	<i>absolute neutrophil count</i> – contagem absoluta de neutrófilos
BMO	-	biópsia de medula óssea
C	-	carboplatina
CCG	-	<i>Children Cancer Group</i> – Grupo de Câncer Infantil
CTC	-	<i>common toxicity criteria</i> – critérios comuns de toxicidade
DCE	-	depuração da creatinina endógena
E	-	etoposide
EQU	-	exame qualitativo de urina
HCC	-	Hospital da Criança Conceição
HCPA	-	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
I	-	ifosfamida
LLA	-	leucemia linfoblástica aguda
LNH	-	linfoma não-Hodgkiniano
NCI	-	<i>Nacional Cancer Institute</i> – Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PNET	-	<i>primitive neuroectodermic tumor</i> – tumor neuroectodérmico primitivo
POG	-	<i>Pediatric Oncology Group</i> – Grupo de Oncologia Pediátrica
RBC	-	<i>red blood cell</i> – células vermelhas do sangue
SNC	-	sistema nervoso central
TFG	-	taxa de filtração gromelular
VP-16	-	etoposide

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Estrutura química da ifosfamida .....	6
Figura 2 - Estrutura química do etoposide.....	7
Figura 3 - Estrutura química da carboplatina .....	8
Figura 4 – Intervalo livre de progressão.....	35
Figura 5 – Sobrevida global .....	36

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tumores sólidos na infância .....	2
Tabela 2 – Escalas de desempenho clínico.....	14
Tabela 3 – Regime de tratamento com ICE.....	16
Tabela 4 – Avaliação pré tratamento e de seguimento.....	18
Tabela 5 – Avaliação da resposta .....	21
Tabela 6 – Dados demográficos .....	28
Tabela 7 – Características dos pacientes conforme tratamentos prévios e respostas ao esquema ICE .....	29
Tabela 8 – Taxa de respostas ao esquema ICE.....	31
Tabela 9 – Toxicidade hematológica.....	33
Tabela 10 – Toxicidade não-hematológica .....	33
Tabela 11 – Uso de hemoderivados durante o tratamento com ICE .....	34
Tabela 12 – Toxicidade secundária ao ICE em estudos do HCPA e CCG .....	34



## RESUMO

O prognóstico das crianças com tumores sólidos malignos recidivados ou refratários permanece desfavorável apesar dos avanços significativos alcançados nos últimos anos em Oncologia Pediátrica. Estudos visando identificar opções terapêuticas mais eficazes tornase, portanto, de fundamental importância para estes pacientes. Existem evidências na literatura que demonstram que as drogas utilizadas neste estudo tem, quando usadas isoladamente ou em combinação, atividade em neoplasias malignas recidivadas ou refratárias. A Carboplatina (C) apresenta respostas objetivas em um grande número de pacientes pediátricos com câncer, assim como a Ifosfamida (I) e o Etoposide (E). A combinação destas 3 drogas, em um regime que passaremos a designar como ICE, tem potencial de aumentar os índices de resposta, embora aumente também os riscos de toxicidade.

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a resposta e a toxicidade deste regime em pacientes com tumores sólidos malignos recidivados ou refratários diagnosticados antes dos 18 anos de idade.

O ICE consistiu de Ifosfamida na dose  $3\text{g}/\text{m}^2/\text{dia}$  IV por 3 dias consecutivos associada a mesna como uroprotetor, em doses equivalentes, Etoposide  $160\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$  IV por 3 dias consecutivos e Carboplatina  $400\text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$  IV durante 2 dias. Os ciclos foram repetidos com intervalos de 21 a 28 dias.

Foram revisados 21 prontuários de pacientes tratados com este regime, entre julho de 1996 a novembro de 2000. Todos os pacientes foram avaliados para toxicidade e 19

pacientes foram avaliados para resposta. Um total de 93 ciclos de ICE foram administrados. A média dos ciclos de ICE recebidos foi de 4,4 (1-8). Os pacientes receberam um máximo de 8 ciclos. Todos os pacientes incluídos no estudo, receberam no mínimo 1 esquema quimioterápico prévio. A taxa de resposta completa + parcial foi de 52,6%. Os efeitos tóxicos incluíram mielossupressão, febre, náuseas ou vômitos, nefrotoxicidade, leve disfunção hepática e neurotoxicidade. Em 78% dos ciclos houve neutropenia grau 4 (contagem de neutrófilos menor de 500/microlitro). Trombocitopenia graus 3 e 4 foi observado em 73,1% dos ciclos administrados e em 82% destes foram necessárias transfusões de plaquetas. Anemia grau 3 a 4 ocorreu em 61,2% dos ciclos e em 75 (80,6%) dos 93 ciclos administrados foi necessário transfusão de glóbulos vermelhos. Nenhum dos pacientes apresentou hematúria macroscópica e em 19,3 % dos ciclos houve hematúria microscópica. Duas crianças apresentaram nefrotoxicidade tubular renal.

Em conclusão, este estudo mostra que o ICE é uma combinação ativa em crianças com tumores sólidos refratários/recidivados. Embora esteja associado a mielossupressão severa, a incidência de infecção encontra-se dentro de índices considerados aceitáveis para este grupo de pacientes. O dano tubular renal é a toxicidade não hematológica mais significativa e, portanto, recomenda-se cuidados e monitorização da função renal durante o período de tratamento. Embora o uso do ICE seja factível mesmo sem o uso de fatores de crescimento hematopoiéticos em pacientes previamente submetidos a quimioterapia, a maioria deles necessita terapia de suporte, principalmente de transfusões de hemoderivados e antimicrobianos. A identificação de pacientes e patologias com maior índice de respostas requer a realização de estudos no futuro com maior número de pacientes a nível multi-institucional.

## SUMMARY

**BACKGROUND.** The prognosis for children with recurrent or resistant malignant solid tumors remains dismal. More effective rescue therapy is needed for these children. The combination of ifosfamide (I) and etoposide (E) was useful in salvaging patients with recurrent/resistant malignant solid tumors of childhood. Carboplatin (C), active against a number of pediatric cancers, was added to I and E to form a three-drug combination called ICE aiming at improving the response rate. **PURPOSE:** The aim of this study was to assess the response and toxicity of ICE regimen in patients with recurrent/resistant malignant solid tumors diagnosed before the age of 18 years. **PATIENTS AND METHODS:** ICE, consisting of Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> IV q.d x 3 plus mesna as uroprotection, Etoposide 160 mg/m<sup>2</sup> IV q.d. x 3 and Carboplatin 400 mg/ m<sup>2</sup> IV on day 1 and 2, was given in 21-28-day intervals. **RESULTS:** The authors reviewed the records of twenty-one patients treated with this regimen between July 1996 and November 2000. All patients were evaluated for toxicity and nineteen for response. A total of 93 courses of ICE were administered. Median courses of ICE received were 4 (range, 1-8). Patients received a maximum of eight courses possible in the absence of progressive disease. All patients who entered in the study, previously had been treated heavily. The overall response rate (complete response/partial response) was 52,6%. The most common grade 3 or 4 nonhematologic toxicities were fever and proved infection occurring in 24,7% and 13,9% of the courses respectively. Other less

common grade 3 or 4 nonhematologic toxicities included nausea and vomiting, hepatotoxicity, renal, and stomatitis. Two patients went off study due to grade III nephrotoxicity. There was no mortality related to non-hematological effects. Leucopenia and neutropenia grades 3 and 4 were the most frequent severe adverse effects (81,7%). Grade 3 and 4 thrombocytopenia occurred in 73,1% of cycles administered, and in 56 cycles (60,2%) at least one platelet transfusion was performed. Anemia was common (61,2%) and RBC transfusion were administered to 75 (80,6%) of 93 cycles. None of the patients had gross hematuria, and 19,3% of the courses had microscopic hematuria which were self-limiting. Tubular nephrotoxicity developed in two children. Of 19 assessable patients for response, 10 patients (52,6%) achieved complete or partial responses and 3 (15,7%) had stable disease. The median progression-free interval, was 15,3 months (95% CI 1,9; 28,6), with a median survival of 24,2 months (95% CI 8,2; 40,3). **CONCLUSIONS:** In conclusion, ICE is an active combination in children with recurrent malignant solid tumors. Although it is myelosuppressive, the incidence of infection was tolerable. The most important non hematological toxicity was renal tubular acidosis.

## INTRODUÇÃO

### 1.1 Neoplasias Malignas na Infância

O progresso no desenvolvimento do tratamento do câncer na infância foi marcante nas últimas quatro décadas. No presente, aproximadamente 70% das crianças com câncer podem ser curadas, se diagnosticadas precocemente e tratadas em centros especializados.

Nos Estados Unidos, o câncer constitui a segunda causa de mortalidade entre crianças e adolescentes abaixo de 15 anos de idade. A incidência anual estimada de câncer infantil é de 124 casos para cada 1 milhão de habitantes brancos, e de 98 casos por 1 milhão de habitantes negros, sendo que, são estimados 7.000 casos novos anualmente. No Brasil, de acordo com as estimativas do Instituto Nacional do Câncer, cerca de 5.000 casos novos seriam registrados em todo o país no ano de 1999 (Ministério da Saúde, 1997).

Desde 1970, vem-se observando um aumento linear das taxas de cura dos tumores na infância. Paralelamente, tem-se verificado um aumento progressivo das taxas de incidência dos tumores da criança, sobretudo a leucemia linfoblástica aguda (LLA), os tumores do sistema nervoso central (SNC), os linfomas não Hodgkin (LNH), o tumor de Wilms, assim como outros tumores sólidos (Ministério da Saúde, 1997). Os tumores sólidos acometem mais de 60% das crianças com neoplasias. O tumor sólido mais freqüente é o tumor do sistema nervoso central (35%). Os demais tipos incluem, o neuroblastoma (15%), sarcomas de partes moles (10%), tumor de Wilms (10%), tumores ósseos (8%) [osteossarcoma e Sarcoma de Ewing], retinoblastoma (5%) e outros como o hepatoblastoma e tumores germinativos (17%) (Horowitz e Pizzo, 1991; Crist e Kun, 1991) [Tabela 1].

Tabela 1. **Tumores sólidos na infância**

TIPO HISTOLÓGICO	INCIDÊNCIA
Tumor do sistema nervoso central	35%
Neuroblastoma	15%
Sarcoma de partes moles	10%
Tumor de Wilms	10%
Tumores ósseos (osteossarcoma e sarcoma de Ewing)	8%
Retinoblastoma	5%
Outros	17%

O tratamento e o prognóstico das crianças com tumores sólidos depende do tipo de tumor maligno e de sua extensão. No presente, a estratificação da intensidade do tratamento é feita de acordo com o prognóstico de cada paciente. O prognóstico é determinado levando em consideração uma série de fatores de risco de recidiva, tanto clínico quanto biológicos.

Apesar dos avanços no tratamento do câncer infantil, em aproximadamente um terço dos pacientes com tumores sólidos ocorre recidiva da doença ou se observa ausência de resposta terapêutica satisfatória. Para estes pacientes, os resultados atuais com tratamento de segunda linha são pouco animadores.

## **1.2 Tratamento de Pacientes com Tumores Sólidos Recidivados e/ou Refratários**

O manejo de pacientes com tumores sólidos recidivados ou refratários ao tratamento de primeira linha representa um verdadeiro desafio terapêutico. As taxas de sobrevida são inferiores a 30%. A escolha do tratamento depende de vários fatores, incluindo o tipo histológico, o sítio de recaída, a extensão da doença, o tratamento prévio utilizado e algumas considerações individuais de cada paciente (Bowman et al, 1991; Dillon et al, 1992; Enzinger et al, 1995).

Estudos de fase I mostraram que a ifosfamida tem respostas objetivas contra vários tipos de câncer nos adultos, incluindo carcinomas, sarcomas, linfomas e leucemias (Rodriguez et al, 1978; Tournade et al, 1988; Antman et al, 1989; Treuner et al, 1989; Pratt et al, 1989; Pratt et al, 1993; Harris et al, 1995; Vôte et al, 1996; Craft et al, 1998). Outros estudos que empregaram a combinação de ifosfamida e etoposide (VP-16) obtiveram ainda melhores respostas que com o uso isolado de ifosfamida (Chard et al, 1979; Scheulen et al, 1983 (a) (b); Trope et al, 1990; Kung et al, 1993 (a); Miser et al, 1993).

Em crianças com tumores sólidos recidivados, tanto a ifosfamida quanto o VP-16 apresentam uma taxa de resposta que varia de 25 a 50% quando usados isoladamente. A combinação de ifosfamida e etoposide foi inicialmente avaliada em crianças com tumores pediátricos recaídos, em 1980, pelo Children Cancer Group (CCG) e Pediatric Oncology Group (POG). Miser et al, 1987 utilizaram a combinação de ifosfamida ( $1,8 \text{ g/m}^2$  por 5

dias) e etoposide (100 mg/m<sup>2</sup> por 5 dias) com resultados promissores, demonstrando uma taxa de resposta (completa e parcial) em mais de 50% das crianças com tumores sólidos recidivados. Posteriormente, Frappaz et al, 1992 utilizaram a combinação etoposide e carboplatina em um estudo do grupo francês French Society of Pediatric Oncology em crianças com neuroblastoma recidivado ou refratário ao tratamento de primeira linha. O tratamento incluía carboplatina (160 mg/m<sup>2</sup> por 5 dias) e etoposide (100 mg/m<sup>2</sup> por 5 dias), obtendo uma taxa de resposta (parcial e completa) de 44%.

As combinações de ifosfamida e etoposide, e etoposide e carboplatina, bem como a atividade de cada uma das drogas individualmente, sugeriram que a combinação das três drogas pudesse ser ainda mais efetiva para o tratamento dos tumores sólidos recidivados da infância (Meyer et al, 1992; Kung et al, 1993 (b); Pein et al, 1994; Doz et al, 1995; Kung et al, 1995; Cairo, 1995; Van Hoff et al, 1995; Shen et al, 1996; Kung et al, 1999). A combinação de três drogas, entretanto, teria potencialmente maior risco de toxicidade.

Com a finalidade de avaliar a tolerância do uso da combinação de três drogas, o CCG e o POG desenvolveram um estudo associando carboplatina, ifosfamida e etoposide (ICE) para o tratamento das neoplasias pediátricas refratárias ou em recaída. As doses utilizadas pelos 2 grupos foi diferente, sendo que o CCG utilizou doses significativamente maiores das três drogas que o grupo POG (Kung et al, 1993 (b); Cairo et al, 1994). As doses de ifosfamida, carboplatina e etoposide foram, respectivamente, 50%, 79%, e 60%, menores no regime ICE do grupo POG. A neutropenia severa ocorreu de forma similar nos 2 grupos (graus 3 e 4). Porém, a trombocitopenia foi significativamente maior no grupo do CCG.

O uso da carboplatina em combinação com a ifosfamida e o VP-16 (ICE) oferece um regime ativo e com menos toxicidade renal e otológica em relação ao observado com



regimes que contêm cisplatina (Loehrer et al, 1986; Muggia, 1989; Marina et al, 1992; Marina et al, 1993; Gayon, 1994, Kung et al, 1995).

O regime ICE representa, portanto, uma alternativa terapêutica atraente para crianças e adolescentes com tumores sólidos recidivados ou refratários, mesmo que já tenha sido utilizada alguma das drogas isoladamente para tratamento prévio. A toxicidade hematológica ainda parece ser o fator limitante para o uso desta combinação em alguns pacientes, mesmo quando utilizado em conjunto com fatores de crescimento hematopoiético [(Marina et al, 1994 (a))].

Considerando-se os resultados promissores descritos nos estudos acima, decidimos investigar os efeitos da combinação ICE para pacientes do Serviço de Oncologia Pediátrica portadores de tumores sólidos refratários ou recaídos, para os quais não existe terapia convencional cuja resposta possa ser considerada satisfatória.

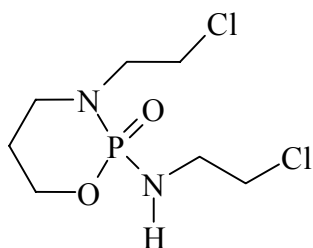
## **1.3 Informações sobre as Drogas**

### **1.3.1 Ifosfamida**

A ifosfamida, um agente alquilante e análogo da ciclofosfamida, tem uma atividade reconhecida contra um grande número de tumores pediátricos [Figura 1]. Estudos de fase II têm demonstrado a atividade da ifosfamida isoladamente ou associada com etoposide, principalmente para os sarcomas (sarcoma de Ewing, rabdomiossarcoma, osteossarcoma),

linfomas, tumores germinativos, tumor de Wilms, e neuroblastoma. (Meyer et al, 1992; Kung et al, 1993 (a); Vôte et al, 1996).

Figura 1: Estrutura química da ifosfamida



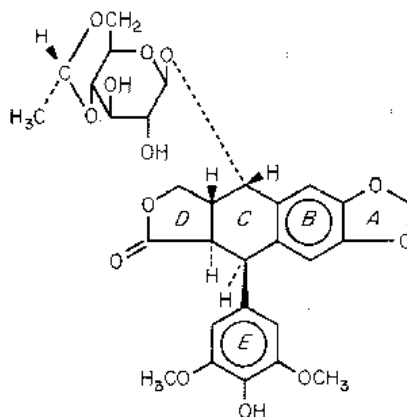
Até a década de 80, o uso da ifosfamida era restrito em crianças devido à toxicidade urotelial dose-dependente (cistite hemorrágica). Esta toxicidade é devido a excreção de metabólitos tóxicos na urina (como a acroleína), com subsequente irritação direta da mucosa da bexiga. A incidência de cistite hemorrágica secundária ao uso de ifosfamida diminuiu dramaticamente após a introdução da mesna (2-mercaptoetano sulfonado). A mesna é ativa somente na urina e não interfere nos efeitos antitumorais da droga. A mesna detoxifica a acroleína do trato urinário, protegendo o parênquima renal, bem como a mucosa da bexiga urinária. Apesar da mesna, observa-se que o túbulo renal pode desenvolver alterações secundárias ao uso da ifosfamida. A tubulopatia secundária à ifosfamida pode ocorrer de forma aguda ou crônica, nos túbulos distais ou proximais,

subclínica ou sob a forma da Síndrome de Fanconi, mais tardiamente [(Arndt et al, 1994; Pratt, 1996 (a)]. A identificação da toxicidade glomerular até o momento é de pequena a moderada intensidade e a perda da função glomerular de forma grave e irreversível, devido a ifosfamida, não está bem estabelecida (Prasad et al, 1996). A mielossupressão é um dos principais efeitos adversos da ifosfamida (Patterson and Khojasteh, 1988; Vouite et al, 1996). A ifosfamida ainda está associada com sintomas neurológicos, incluindo alterações do estado mental, da função motora e cerebelar, neuropatia periférica e atrofia cerebral [Pratt, 1996 (b)], podendo evoluir para disfunção cerebelar, incontinência, convulsões, coma e morte (Zalupski et al, 1988).

Outros efeitos adversos, como, pneumonite, disfunção cardíaca, pancreatite e hiperpigmentação cutânea também estão descritos, porém de ocorrência bem menos frequente (Zalupski et al, 1988).

### **1.3.2 Etoposide**

**Figura 2: Estrutura química do etoposide**



O etoposide (VP-16) é uma epipodofilotoxina semi-sintética inibidora da topoisomerase II e que tem a sua ação antineoplásica através de quebras no DNA das células malignas. Sua utilização vem aumentando significativamente nos pacientes com tumores pediátricos, principalmente, leucemias, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma e outros sarcomas de partes moles, sarcoma de Ewing, tumores de células germinativas e tumores do sistema nervoso central (Pein et al, 1993). Como agente isolado e numa dose de 500 mg/m<sup>2</sup>, Chard et al, 1979, mostraram uma efetividade de 27% de respostas parcial e completa em pacientes pediátricos com tumores sólidos. O etoposide induz uma taxa de resposta em aproximadamente 14% das crianças com neuroblastoma recidivado.

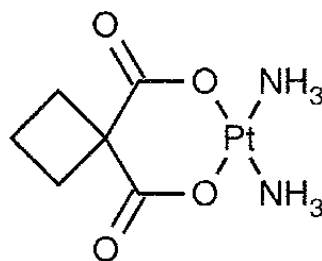
A principal toxicidade associada ao uso de etoposide nas crianças é a mielossupressão, incluindo neutropenia e trombocitopenia graus 3 e 4. Toxicidades adicionais incluem náuseas e vômitos, flebites, neuropatia periférica e reações alérgicas, como rash cutâneo, urticária e anafilaxia. Hipotensão e dano a função hepática também podem ser observados. Além disso, relatos recentes também evidenciam um número

aumentado de tumores secundários, relacionados ao uso do etoposide, especificamente leucemias mielóides (Cairo, 1995).

### 1.3.3 Carboplatina

A carboplatina é um composto análogo da cisplatina, com atividade comprovada na maior parte dos tumores sólidos, porém com menos efeitos emetizantes, de ototoxicidade e nefrotoxicidade quando comparada a cisplatina (Van Echo DA, 1989; Van Warmerdan et al, 1995).

Figura 3: Estrutura química da carboplatina



A mielotoxicidade e a eficácia clínica da carboplatina estão diretamente relacionadas à depuração da droga, que está dependente da taxa de filtração glomerular (TFG). Após a administração endovenosa, a carboplatina se liga progressivamente às proteínas plasmáticas circulantes. Sua fração biologicamente ativa, é eliminada quase que exclusivamente por excreção renal. A eliminação urinária ocorre em sua maior parte pela filtração glomerular, restando pouco para ser eliminado via secreção tubular. Conseqüentemente, os pacientes com diminuição da TFG estão expostos à droga por um período de tempo maior.

Calvert et al, 1989 desenvolveram uma fórmula para o cálculo da dose de carboplatina levando em consideração a variabilidade na sua depuração. A depuração da carboplatina é calculada pelo termo  $(TFG + 25)$ , onde o valor 25 estima a depuração da carboplatina por outras vias que não pela filtração glomerular, e sim pela sua ligação com as proteínas e tecidos plasmáticos e secreção tubular.

Estudos em adultos, sugerem que o cálculo da dose de carboplatina baseada na TFG pode causar menos mielotoxicidade, particularmente em pacientes previamente tratados e com algum grau de disfunção renal prévia (Shore et al, 1986). Porém, alguns autores não consideram esta fórmula correta para o uso em crianças. Os pacientes pediátricos apresentam uma quantidade menor de massa tecidual e proteínas plasmáticas para a ligação com a carboplatina, o que influenciaria na depuração da droga (Van Warmerdan et al, 1995). Assim, existem estudos que utilizam a dose de carboplatina baseada somente na superfície corporal e outros, que calculam a dose de carboplatina levando em consideração a superfície corporal da criança e sua função renal, avaliada pela Filtração Glomerular com CrEDTA e/ou Depuração da Creatinina Endógena (DCE).

## **1.4 Fundamentação Teórica**

O tratamento de doenças malignas recidivadas nas crianças e adultos jovens persiste ainda com resultados pouco animadores, principalmente para os pacientes com recidiva precoce (durante o tratamento). Para estes pacientes e para aqueles com doença refratária, há necessidade de buscar alternativas terapêuticas mais eficazes. Os estudos de fase II

representam um modelo freqüentemente utilizado para identificação de drogas que, quando usadas isoladamente ou em associação, possam representar uma alternativa de tratamento eficaz e com toxicidade tolerável. O presente estudo visa avaliar o uso do esquema terapêutico ICE, observando a toxicidade e a resposta clínica.

## **2. OBJETIVOS DO ESTUDO**

- 1) Avaliar a taxa de respostas objetivas com o uso de ifosfamida, carboplatina e VP-16 administrados em conjunto durante três dias em pacientes com doença maligna recidivada ou refratária.
  
- 2) Avaliar o perfil de toxicidade deste esquema de tratamento.
  
- 3) Comparar os resultados com os dados encontrados no estudo do CCG.



### **3. PACIENTES E MÉTODOS**

#### **3.1. Seleção de Pacientes**

Foram incluídos no estudo os casos de tumores recidivados e/ou refratários em crianças e adolescentes, que receberam tratamento quimioterápico, desde 1996, com as drogas ifosfamida, carboplatina e VP-16 no Serviço de Oncologia Pediátrica e que preenchem os critérios de elegibilidade definidos neste estudo.

#### **3.2. Critérios de inclusão**

- Diagnóstico comprovado de neoplasia maligna, através de exame histopatológico ou citopatológico.
- Progressão de doença após tratamento quimioterápico prévio.
- Lesão mensurável não previamente irradiada.
- Quimioterapia prévia com intervalo mínimo de 4 semanas.
- Recuperação dos efeitos tóxicos do tratamento quimioterápico prévio.
- Idade até os 18 anos.
- Função hepática adequada antes do início do protocolo ICE, definida como: bilirrubina sérica  $\leq 1.5$  x normal e SGOT ou SGPT  $\leq 2.5$  x normal.
- Função renal adequada antes do início do protocolo ICE, definida como: Creatinina sérica  $\leq 1.5$  x normal ou Depuração da Creatinina  $\geq 60$ ml / min.

- Desempenho Clínico conforme escala de Lansky (idade de zero a 15 anos) e de Karnofsky (idade de 16-18 anos) [CTC] entre 60-100 [Tabela 2].
- Utilização de no mínimo 2 ciclos de esquema quimioterápico proposto (ICE) para avaliação de resposta e no mínimo 1 ciclo para avaliação de toxicidade.

### **3.3. Critérios de Exclusão**

- Prontuários com preenchimento inadequado das informações pertinentes ao estudo.

### **3.4. Desenho do Estudo**

Estudo de coorte histórica para avaliar o uso da associação de ifosfamida, carboplatina e etoposide por via endovenosa durante 3 dias em intervalos de 21 dias.

Tabela 2: Escalas de desempenho clínico

<b>ESCALAS</b>			
<b>KARNOFSKY (16-18 anos)</b>		<b>LANSKY (&lt; 16 ANOS)</b>	
Normal, sem queixas	100	100	Atividade normal
Capaz de realizar as atividade normais. Sinais e sintomas leves da doença	90	90	Mínima restrição para as atividades físicas extremas
Atividade normal com esforço	80	80	Restrição para algumas atividades físicas extremas. Cansa mais facilmente
Necessita cuidados. Incapaz para atividade normal ou para trabalho ativo	70	70	Restrições mais importantes para atividades físicas. Gasta menos tempo brincando
Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar-se para a suas necessidades	60	60	Ambulatorial em mais de 50% do tempo. Necessita de assistência ou supervisão para brincar
Requer assistência considerável e cuidados médicos freqüentes	50	50	Assistência considerável para qualquer atividade física, mas é totalmente capaz de participar de brincadeiras com pouco esforço
Incapacitado. Requer cuidados e assistência especial	40	40	Capaz de iniciar atividades tranqüilas
Severamente incapacitado. Hospitalização indicada apesar de morte não iminente	30	30	Necessita assistência considerável para atividades tranqüilas
Muito doente. Hospitalização necessária. Ativo tratamento de suporte necessário	20	20	Limitado a atividades passivas iniciadas por outros (por ex.: TV)
Moribundo	10	10	Completamente incapaz até mesmo para atividades passivas

CTC

### 3.5. Estadiamento

O estadiamento dos tumores sólidos é dependente do grau de invasão local do tumor e da presença de metástases. Para o estadiamento geral dos tumores podemos considerar as seguintes definições:

- I. Doença restrita ao sítio de origem
- II. Comprometimento de tecidos adjacentes
- III. Envolvimento locorregional
- IV. Doença metastática

### 3.6. Tratamento Quimioterápico

#### Ifosfamida

Dose: 3 g/m<sup>2</sup>/dia

Via de administração: intravenosa

Esquema: D1-D3 em 30 a 60 minutos, diluído em Sol. de Glicose a 5%, a cada 21 dias, associado com o uso de mesna em doses equivalentes, divididos em 4 horários (25% da dose nas horas 0, 3, 6 e 9).

Etoposide

Dose: 160 mg/m<sup>2</sup>/dia

Via de administração: intravenosa

Esquema: D1-D3 em 3 horas, diluídos em Sol. de Glicose a 5% em volume 2,5 vezes o valor da dose do etoposide, a cada 21 dias.

Carboplatina

Dose: 400 mg/m<sup>2</sup>/dia

Via de administração: intravenosa

Esquema: somente no D1 e D2, em 1 hora, diluído em Sol. de Glicose a 5%, a cada 21 dias.

Tabela 3. **Regime de tratamento com ICE**

Regime quimioterápico	Dias 1-3
Hora -3 a 0	Hidratação parenteral com 3L/ m <sup>2</sup> em 3 horas
Hora 0 a 1	Ifosfamida 3 g/m <sup>2</sup> em 1 hora
Hora 0, 3, 6, 9	Mesna 375 mg/m <sup>2</sup> em 15 minutos
Hora 1 a 4	Etoposide 160 mg/m <sup>2</sup> com Sol. de Glicose a 5% 200 mL/m <sup>2</sup>
Hora 4 a 5	Carboplatina 400 mg/m <sup>2</sup> com Sol. de Glicose a 5% 100mL/m <sup>2</sup> (somente no D1 e D2)

*Modificação de dose e uso de fatores estimuladores do crescimento hematopoiético:*

As modificações de doses foram realizadas conforme os resultados de hemograma, provas de função renal e enzimas hepáticas.

1) A modificação da dose foi feita conforme hemograma:

- Após 21 dias do primeiro ciclo, se o hemograma apresentasse contagem de granulócitos < 1000 (contagem absoluta), procedeu-se uma nova avaliação após uma semana. Em caso de recuperação, foi administrado a dose total.
- Se após uma semana de espera, o hemograma ainda estava com a contagem de granulócitos < 1000, a dose foi reduzida em 25% da dose total por m<sup>2</sup> e nos ciclos subsequentes foi administrado, quando possível, uso de fatores estimuladores do crescimento hematopoiético, profilaticamente

2) Conforme perfil hepático a dose do etoposide era modificada de acordo com a seguinte tabela:

Bilirrubina Total	TGO	VP-16
< 1.5	< 60	100%
1.5 - 3.0	60 -180	50%
3.1 - 5.0	> 180	Omitir
5.0	-	Omitir

3) Perda de mais de 25 % da função renal sem recuperação após o primeiro ciclo, excluía o paciente do estudo.

### 3.7. Avaliações e Tratamentos Realizados Durante o Período do Estudo

#### 3.7.1 Avaliações clínica e laboratoriais

Os pacientes foram avaliados em consultas semanais de ambulatório para identificação de toxicidades e mensuração das lesões em controle.

Os seguintes itens foram avaliados durante o tratamento e conforme tabela 4.

Tabela 4. Avaliação pré-tratamento e de seguimento

Avaliação	Antes do Tratamento	Entre D7 e D14	Antes de cada ciclo	A cada 3 ciclos
História e exame físico	X			
Hemograma e plaquetas	X	X	X	
Provas de coagulação <sup>1</sup>	X		X	
Testes bioquímicos <sup>2</sup>	X		X	
QUE e urocultura	X		X	
RX de Tórax (PA/P)	X		X	
TC do(s) sítio(s) de doença	X			X
Ecografia abdominal total	X			

Cintilografia Óssea <sup>3</sup>	X			X
Filtração Glomerular com CrEDTA <sup>3</sup>	X			X
DCE	X			X

Legendas

- 1- Tempo de protrombina (TP) e Tempo de tromboplastina parcial ativado (KTTP)
- 2- Uréia, creatinina, transaminase oxaloacética e pirúvica (TGO e TGP),  $\gamma$ -glutamilttransferase ( $\gamma$ -GT), desidrogenase láctica humana (LDH), fosfatase alcalina, bilirrubinas, sódio, potássio, cálcio, magnésio e albumina.
- 3- Conforme indicação médica.

Exames alterados no início do tratamento eram repetidos antes de cada ciclo.

### 3.7.2 Tratamentos concomitantes

#### Tratamento Cirúrgico

Após pelo menos 3 ciclos de ICE, os pacientes foram submetidos a tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia para o sítio do tumor primário (pacientes com doença localizada) ou sítio primário + lesões metastáticas (pacientes com doença disseminada). Aqueles pacientes com tumor ressecável foram submetidos à cirurgia. A quimioterapia foi postergada por 7 a 10 dias e, então, reiniciada em doses plenas

#### Radioterapia

A indicação de radioterapia após a cirurgia de ressecção do tumor primário foi dependente do tipo histológico do tumor e da presença de doença residual.

### 3.7.3 Avaliação da toxicidade



A toxicidade foi avaliada e registrada a cada ciclo segundo os critérios de toxicidade escalada de acordo com o Common Toxicity Criteria (CTC) desenvolvido pelo National Cancer Institute (NCI - USA) – Anexo I (CTC).

A toxicidade foi aferida a intervalos determinados:

- 1) entre o 10º e o 14º de cada ciclo de quimioterapia, ou seja, no período de nadir leucocitário, quando era feita uma avaliação clínica (anamnese e exame físico) e realizado hemograma e plaquetas.
- 2) Antes de cada ciclo de quimioterapia (entre 18º e o 21º dia), quando era realizada nova avaliação clínica e exames laboratoriais como hemograma, plaquetas e bioquímica do sangue (sódio, potássio, cálcio, desidrogenase láctica, fosfatase alcalina, creatinina, bilirrubinas, transaminase oxaloacética e pirúvica);
- 3) Exame qualitativo da urina e depuração da creatinina endógena (DCE) a cada 3 meses ou antes, quando havia relato ou sintoma urinário sugestivo de perda ou alterações da função renal.
- 4) Após o fim do tratamento

#### **3.7.4 Avaliação da resposta tumoral**

Para um paciente ser considerado avaliável quanto à resposta terapêutica foi necessário um mínimo de 2 ciclos, sendo as respostas classificadas de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Tabela 5: **Avaliação de resposta**

<b>Tipo de Resposta</b>	<b>Descrição</b>
<b>Completa</b>	Desaparecimento das lesões por pelo menos 4 semanas, com comprovação histopatológica da ausência do tumor
<b>Parcial</b>	Redução de pelo menos 50% do tamanho de todas as lesões mensuráveis, por pelo menos 4 semanas.
<b>Estabilização</b>	Sem o crescimento de mais de 25% do tamanho das lesões e sem o aparecimento de lesões novas
<b>Progressão</b>	Crescimento maior que 25% das lesões ou surgimento de lesões novas durante o tratamento.

A verificação do grau de disseminação da neoplasia foi feita utilizando-se os critérios clínicos, laboratoriais e radiológicos, anteriormente descritos, nos seguintes momentos do tratamento:

- 1) na avaliação de resposta após o terceiro ciclo de quimioterapia, quando foram verificadas a possibilidade de tratamento local com cirurgia;
- 2) Em qualquer momento em que houvesse suspeita de progressão da doença;
- 3) Ao término do tratamento.

### **3.7.5 Avaliação da sobrevida**

Foram avaliados os dados referentes a sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida geral.

A duração da sobrevida foi estabelecida a partir da data de entrada no estudo (definida como o primeiro dia do primeiro ciclo de quimioterapia) até recidiva, progressão da doença, óbito ou término do período de coleta de dados (15 de novembro de 2000).

### **3.7.6 Investigação após o final do tratamento**

Durante o primeiro ano de acompanhamento foram realizadas as seguintes condutas:

- 1) Mensalmente: anamnese, exame físico, exames laboratoriais (hemograma, plaquetas, provas de função renal (uréia, creatinina e exame qualitativo de urina) e hepáticas (transaminase oxaloacética e pirúvica), radiografia do tórax e ecografia abdominal (para os pacientes com tumores intra-abdominais);
- 2) a cada 3 meses: provas de função glomerular e tubular renais com depuração da creatinina endógena e/ou filtração glomerular com Cr EDTA e tomografia computadorizada do sítio primário;
- 3) a cada 12 meses: ecocardiograma com medida da fração de ejeção do ventrículo esquerdo e cintilografia óssea (se alterações no início do tratamento).

OBS: Todos os exames de estadiamento eram repetidos em caso de suspeita de recidiva da neoplasia.

### **3.7.7 Tratamento de suporte**

O tratamento de suporte para o manejo das intercorrências secundário ao uso de ICE, foi realizado conforme rotinas adotadas pelo Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA.

### **3.7.8 Acesso venoso**

O acesso venoso para administração de medicamentos e infusão de hemoderivados era obtido através de catéter venoso totalmente implantado (portocath).

### **3.7.9 Antibióticos profiláticos**

Os pacientes do estudo, receberam, como parte da rotina, sulfametoxazol + trimetoprim, para profilaxia de infecção por *Pneumocystis carinni*, na dose de 5 mg/Kg/dia de trimetoprim dividido em duas tomadas, em dias alternados (segundas, quartas e sextas-feiras).

### **3.7.10 Febre e neutropenia**

Os pacientes, após a alta, foram orientados a procurar avaliação médica caso os mesmos apresentassem dois episódios de temperatura axilar maior que 37,8°C ou um episódio de temperatura axilar maior que 38,5°C, para identificação do grau de neutropenia e tratamento complementar, se necessário. A contagem de granulócitos menor de 1000/mm<sup>3</sup>, associada a febre, indicava o uso de antibiótico intravenoso de amplo espectro (cefalosporina de terceira ou quarta geração, associada ou não a outro antibiótico específico dependendo do local de infecção). Antes do início do antibiótico era realizada coleta de culturais de sangue, urina, fezes ou de outro foco identificado. Na persistência de febre, após as primeiras 48 horas, associava-se o uso de vancomicina ou anfotericina B, conforme a gravidade de cada caso. O antibiótico era mantido até que houvesse sinal de recuperação leucocitária, mesmo na ausência de foco infeccioso identificado.

### **3.7.11 Hemoterapia**

Os critérios para transfusão de concentrado de hemácias e de plaquetas foram, respectivamente, hemoglobina menor que 8,0 g/dL e plaquetas, abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup> ou se abaixo de 50.000/mm<sup>3</sup> em vigência de sangramento. Todos os hemoderivados eram irradiados e filtrados.

### **3.8 Término do Tratamento**

O tratamento foi suspenso quando o paciente completava 8 ciclos ou:

- Ausência de resposta após 2 ciclos
- Em caso de toxicidade limitante graus 3 ou 4 relacionada com o tratamento
- Em caso de progressão da doença
- Em caso de que outra doença grave fosse diagnosticada paralelamente, com o comprometimento da qualidade de vida ou risco de vida para o indivíduo
- A qualquer momento, por decisão médica ou vontade do paciente/responsável.

### **3.9 Considerações Estatísticas**

A análise estatística descritiva foi empregada para avaliar variáveis como sexo, idade, estadio, número de ciclos de quimioterapia, número e episódios de toxicidade, número e tipo e respostas terapêuticas.

O cálculo da sobrevida foi feito com base no método de Kaplan-Meyer, levando em consideração para a construção das curvas, o tempo de sobrevida livre de eventos.

### **3.10 Considerações Éticas**

Este estudo, juntamente com o termo de compromisso para utilização de dados, foi submetido ao Comitê Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Todos os procedimentos e decisões estiveram de acordo com a legislação brasileira e as recomendações éticas internacionais.



## **4. RESULTADOS**

### **4.1. Dados Demográficos**

As principais características clínicas dos pacientes estudados estão resumidas na Tabela 6. Foram incluídos no estudo 21 pacientes. A idade mediana ao diagnóstico foi 8 anos (variação de 1 a 18 anos). Oito pacientes eram do sexo masculino e treze, feminino. O desempenho clínico pelos métodos de Lansky e Karnofsky avaliado no diagnóstico variou entre 60 e 100. Todos os pacientes haviam recebido tratamento quimioterápico prévio. A mesma tabela apresenta o tipo histológico das neoplasias diagnosticadas. Nove pacientes eram portadores de doença metastática no momento do diagnóstico.

A Tabela 7 descreve os esquemas de quimioterapia a que os pacientes foram submetidos previamente, a condição de doença refratária ou em progressão e o tipo de resposta ao esquema ICE. Onze pacientes do estudo haviam recebido previamente pelo menos uma das 3 drogas do protocolo ICE. Dos 21 pacientes incluídos, 5 foram tratados por ocasião de recidiva e 16 eram portadores de doença refratária.

Tabela 6. **Dados demográficos**

Pcte	Idade (anos)	Sexo	DC	Diagnóstico	Estadio	Sítio Primário	Sítios Metastáticos	Total ciclos 93
1	17	F	80	Tumor de Wilms	IV	Rim	Pulmões	4
2	08	M	70	Sarcoma de Ewing	IV	Tíbia	Ossos	8
3	06	F	80	Tumor de Wilms	III	Rim	-	5
4	03	F	80	Tumor de Wilms	III	Rim	-	6
5	12	M	90	Sarcoma partes moles	III	Pulmão	-	8
6	07	F	80	Sarcoma partes moles	III	Pelve	-	3
7	10	F	60	Sarcoma de Ewing	IV	Úmero	Ossos	3
8	08	M	70	Rabdomiossarcoma embrionário	IV	Face	Sistema Nervoso Central	6
9	02	F	60	Hepatoblastoma	III	Fígado	-	3
10	05	F	80	Hepatoblastoma	III	Fígado	-	3
11	06	F	90	Tumor de Wilms	III	Rim	-	4
12	16	F	70	PNET	IV	Arco Costal	Ossos	3
13	16	F	70	Doença de Hodgkin	IV	Linfonodos	Linfonodos	1
14	04	M	80	Rabdomiossarcoma embrionário	III	Próstata	-	4
15	13	F	80	Sarcoma partes moles	III	Faringe	-	5
16	17	M	90	Sarcoma de Ewing	III	Osso Ilíaco	-	6
17	01	M	80	Neuroblastoma	III	Adrenal	-	3
18	03	F	70	Teratoma sacrococcígeo	IV	Sacro	Linfonodos	5
19	08	M	80	Sarcoma de Ewing	III	Úmero	-	2
20	16	M	80	PNET	IV	Rim	Ossos	4
21	04	F	80	Blastoma pleuropulmonar	IV	Pulmão	Pulmões	7

DC: desempenho clínico

PNET: tumor neuroectodermico primitivo

F: feminino

M: masculino

**Tabela 7. Características dos pacientes conforme tratamentos prévios e respostas ao esquema ICE.**

Petes	Diagnóstico	Quimioterapia Prévia	Indicação do resgate com ICE	Resposta ao esquema ICE
1	Tumor de Wilms	AVActC	Refratário	Progressão
2	Sarcoma de Ewing	VActC + VAE	1ª recaída	Parcial
3	Tumor de Wilms	AVAct	Refratário	Completa
4	Tumor de Wilms	AVAct + CE	Refratário	Progressão
5	Sarcoma partes moles	VactC	Refratário	Completa
6	Sarcoma partes moles	VactC	Refratário	Parcial
7	Sarcoma de Ewing	VAC + VIE	Refratário	Progressão
8	Rabdomiossarcoma embrionário	VactC	Refratário	Estável
9	Hepatoblastoma	PDCarbo	Refratário	Estável
10	Hepatoblastoma	PD	Refratário	Progressão
11	Tumor de Wilms	AVAct	Refratário	Parcial
12	PNET	VAAct + VEC	1ª recaída	Completa
13	Doença Hodgkin	COPP/ABV	Refratário	Não Avaliável
14	Rabdomiossarcoma embrionário	VActC + VIE	1ª recaída	Completa
15	Sarcoma partes moles	VactC	Refratário	Estável
16	Sarcoma de Ewing	VactC + VAE	1ª recaída	Não Avaliável
17	Neuroblastoma	CECarboP	Refratário	Progressão
18	Teratoma sacrococcigeo	BEP + I	1ª recaída	Completa
19	Sarcoma de Ewing	VAC + VAE	Refratário	Parcial
20	PNET	VAE + VAC + CarboE	Refratário	Progressão
21	Blastoma pleuropulmonar	VactC	Refratário	Parcial

Legenda das abreviaturas: A: Adriamicina; V: Vincristina; Act: Actinomicina; C: Ciclofosfamida; E: Etoposide; Carbo: Carboplatina; P: Cisplatina; B: Bleomicina; I: Ifosfamida; COPP: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona e Procarbazina; ABV: Adriamicina, Bleomicina e Vimblastina.

## **4.2. Ciclos de ICE administrados**

Um total de 93 ciclos foram administrados aos 21 pacientes (Tabela 6). A mediana de ciclos por paciente foi 4, variando entre 1 e 8 ciclos. Dois dos 21 pacientes concluíram os 8 ciclos de quimioterapia previstos (Tabela 6).

## **4.3. Respostas obtidas**

A Tabela 7 descreve a resposta observada individualmente para cada paciente.

A resposta inicial ao tratamento quimioterápico foi aferida em 19 dos 21 pacientes. Dois pacientes foram excluídos da avaliação; um deles, por ter realizado ressecção cirúrgica completa ao diagnóstico da recidiva (sem doença mensurável para o seguimento) e o outro por ter recebido somente um ciclo de ICE, devido a toxicidade.

A Tabela 8 descreve os tipos de resposta observadas neste estudo. Dos 19 pacientes avaliados para resposta, 10/19 (52,6%) apresentaram resposta completa ou parcial. Destes 10 pacientes, 1 deles (com resposta parcial após os 8 ciclos de quimioterapia), evoluiu para óbito 14 meses (56 semanas) após o término do tratamento; outro, foi posteriormente consolidado com quimioterapia mieloablativa e resgate com células tronco hematopoiéticas, 5 estão em acompanhamento clínico após o término do estudo (somente 1 concluiu os 8 ciclos previstos) e 3 continuam em tratamento. Destes 9/10 pacientes que estão vivos, 4 continuam sem evidência de doença.

Os outros 9/19 pacientes avaliados apresentaram doença estável ou progressiva. Destes, 7 receberam tratamento de suporte e 2 foram elegíveis para estudos de fase I em desenvolvimento no Serviço.

Tabela 8. **Tipo de respostas ao esquema ICE**

Resposta	Casos	
	No.	%
Resposta completa	5	26.3
Resposta parcial	5	26.3
Doença estável	3	15.7
Doença progressiva	6	31.5
Total	19	100.0

#### 4.4. Toxicidade

Todos os 21 pacientes foram avaliados quanto à toxicidade. A dose dos quimioterápicos necessitou ser reduzida em 21 (22,6%) dos 93 ciclos devido a mielotoxicidade severa.

A maioria dos pacientes realizou o tratamento sem necessitar uso de fatores estimuladores do crescimento hematopoiético (16 pacientes / 76%). As Tabelas 9 e 10 apresentam um sumário da toxicidade observada neste estudo.

A toxicidade foi predominantemente hematológica. Anemia graus 3 e 4 ocorreu em 61,2% dos ciclos. Leucopenia graus 3 e 4 ocorreu em 81,7%. Em 72 ciclos (77,4%) foi

observado leucopenia grau 4. Granulocitopenia grau 4 ocorreu em 78,5% dos ciclos realizados. O tempo mediano para a recuperação dos neutrófilos para mais de 1000 durante os 8 cursos de quimioterapia foi de 28 dias (25-45 dias). Plaquetopenia foi observado em 100% dos ciclos avaliados, sendo que em 62,3% destes, foi grau 4. Dos 93 ciclos de quimioterapia, 56 (60,%) necessitaram transfusões de plaquetas e 75 (80,6%) de hemácias, respectivamente (Tabela 11). Um paciente foi tratado em outro Hospital e faleceu por complicações hemorrágicas no sistema nervoso central decorrentes da plaquetopenia.

A maioria dos pacientes apresentou náuseas e vômitos de baixa intensidade, porém todos recebiam, profilaticamente, no mínimo, dois antieméticos fixos, durante a quimioterapia e, alguns, por mais 24 horas após o término do tratamento.

Todos os pacientes apresentaram alopecia completa. As demais toxicidades não hematológicas (grau 1 a 4), estavam relacionadas ao trato gastro-intestinal (mucosite, diarreia) em 33% dos ciclos e genitourinários (20,1%), sendo que a perda da função renal foi observada em 2 pacientes, os quais evoluíram com acidose tubular renal, provavelmente secundária ao uso de ifosfamida. Um deles foi a óbito 4 meses após último ciclo e o outro segue em acompanhamento após ter apresentado resposta completa com 5 ciclos de ICE.

A mucosite ocorreu em 16/93 (17,2%) dos ciclos, sendo que somente em 3 ciclos foi observado mucosite grau 3, para os quais foi necessário o uso de analgesia com opióides até sua melhora com o tratamento antifúngico tópico e/ou intravenoso.

Em 43 ciclos (46,2%) ocorreu infecção que variou de grau 1 a 4, necessitando hospitalização para antibioticoterapia intravenosa. Todos os pacientes que apresentaram infecção grau 4 associada a neutropenia febril, responderam satisfatoriamente ao tratamento antibiótico preconizado pelo Serviço. A maioria dos pacientes que apresentaram infecções, necessitou mais de um antibiótico de amplo espectro.

Dois pacientes apresentaram sintomas neurológicos mais graves, como crise convulsiva durante o tratamento e que não se repetiu, apesar de não ter sido modificado o esquema terapêutico. Não foi observada cardiotoxicidade. Toxicidades relacionadas à função hepática (alterações de transaminase oxaloacética e pirúvica), foram transitórias (7,5%) e, portanto, não tendo sido necessário alterar a dose dos quimioterápicos.

Tabela 9. **Toxicidade hematológica**

Toxicidade	WHO grau					Grau 0-2 (%)	Grau 3-4 (%)
	0	1	2	3	4		
<b>Hematológica *</b>							
Leucopenia	11	2	4	4	72	18,3	81,7
Neutropenia	12	0	5	3	73	18,3	81,7
Anemia	2	7	26	36	21	37,6	61,2
Trombopenia	15	5	5	10	58	26,9	73,1

\* Avaliados 21 pacientes com no mínimo 1 ciclo de tratamento. Total de 93 cursos.

Tabela 10. **Toxicidade não-hematológica**

Toxicidade	WHO grau					Grau 0-2 (%)	Grau 3-4 (%)
	0	1	2	3	4		

---

 Não-hematológica\*

Naúsea e vômito	58	20	10	5	0	94,7	5,3
Diarréia	78	4	7	3	1	95,7	4,3
Nefrotoxicidade	73	18	0	1	1	97,9	2,1
Mucosite	77	7	8	1	0	99,0	1,0
Neuropatia	89	3	1	0	0	100	-
Febre	29	11	29	9	14	74,2	24,7
Hepatotoxicidade	86	2	2	1	2	96,8	3,2
Infecção	50	4	26	12	1	86,1	13,9

---

Avaliados 21 pacientes com no mínimo 1 ciclo de tratamento. Total de 93 cursos  
 Tabela 11. **Uso de hemoderivados durante o tratamento com ICE**

Transfusões	SIM	NÃO
Hemácias	75 (80,6%)	18 (19,4%)
Plaquetas	56 (60,2%)	37 (39,8%)

Avaliados 21 pacientes com no mínimo 1 ciclo de tratamento. Total de 93 cursos

Tabela 12. **Toxicidade secundária ao ICE em estudos do HCPA e CCG.**

	Trombocitopenia III-IV	Neutropenia III-IV	Toxicidade não- hematológica III-IV
ICE HCPA	73,1%	81,7%	27,5%
ICE CCG	92%	86%	37%

Dados de Kung et al,1993 (b) e Cairo et al,1994



#### **4.5 Sobrevida**

Os achados relativos ao intervalo livre de progressão e sobrevida durante o período de acompanhamento estão demonstrados nas Figuras 4 e 5. Até novembro de 2000, haviam 10 pacientes vivos e em acompanhamento clínico ambulatorial.

Dos 19 pacientes avaliados para resposta, 10 pacientes (52,6%) atingiram resposta clínica e 3 (15,7%) permaneciam com doença estável. A mediana do intervalo livre de progressão foi de 15,3 meses (para um IC de 95% 1,9; 28,67), com uma sobrevida mediana de 24,2 meses (para um IC de 95% 8,2; 40,3).

**Figura 4. Intervalo livre de progressão**

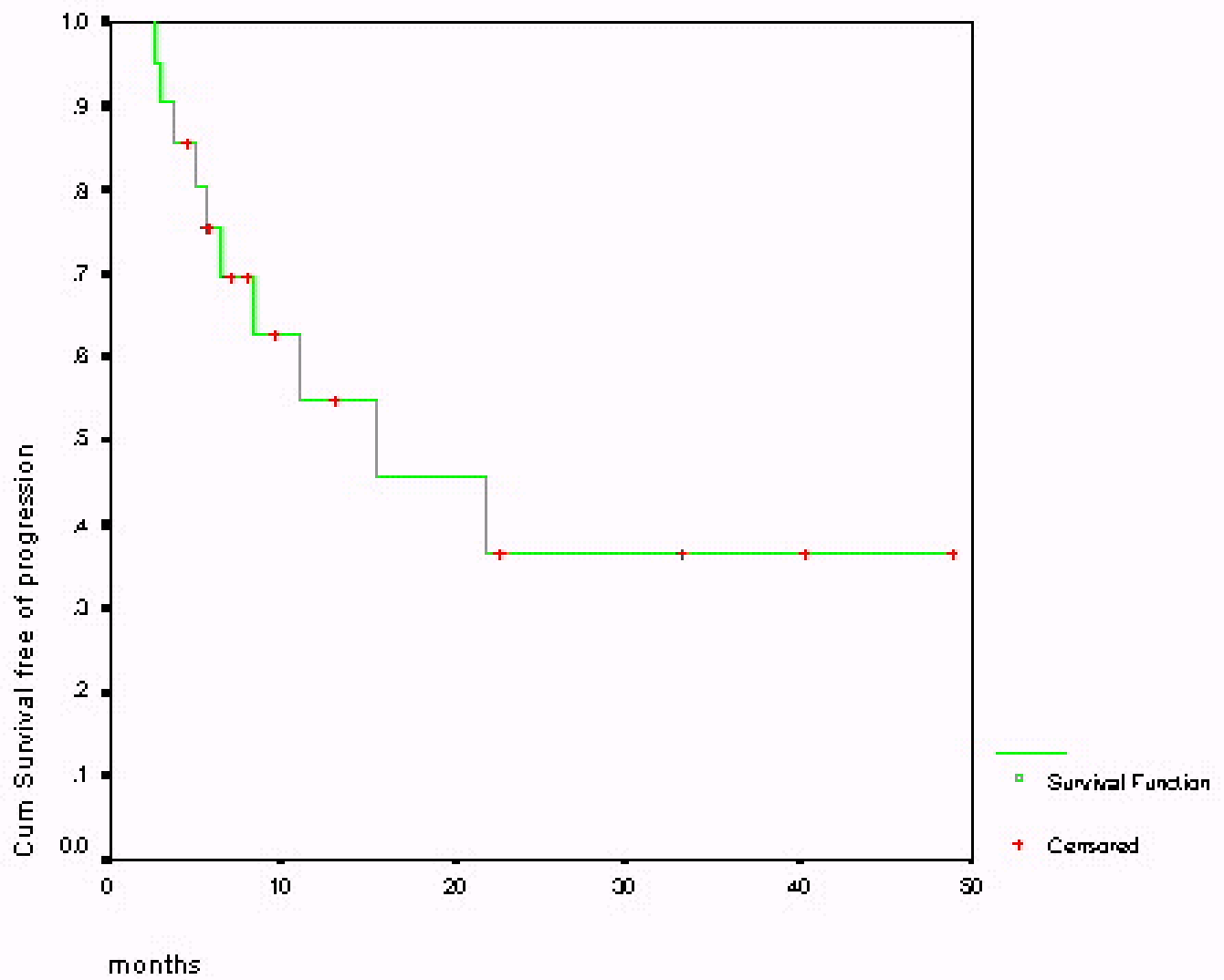
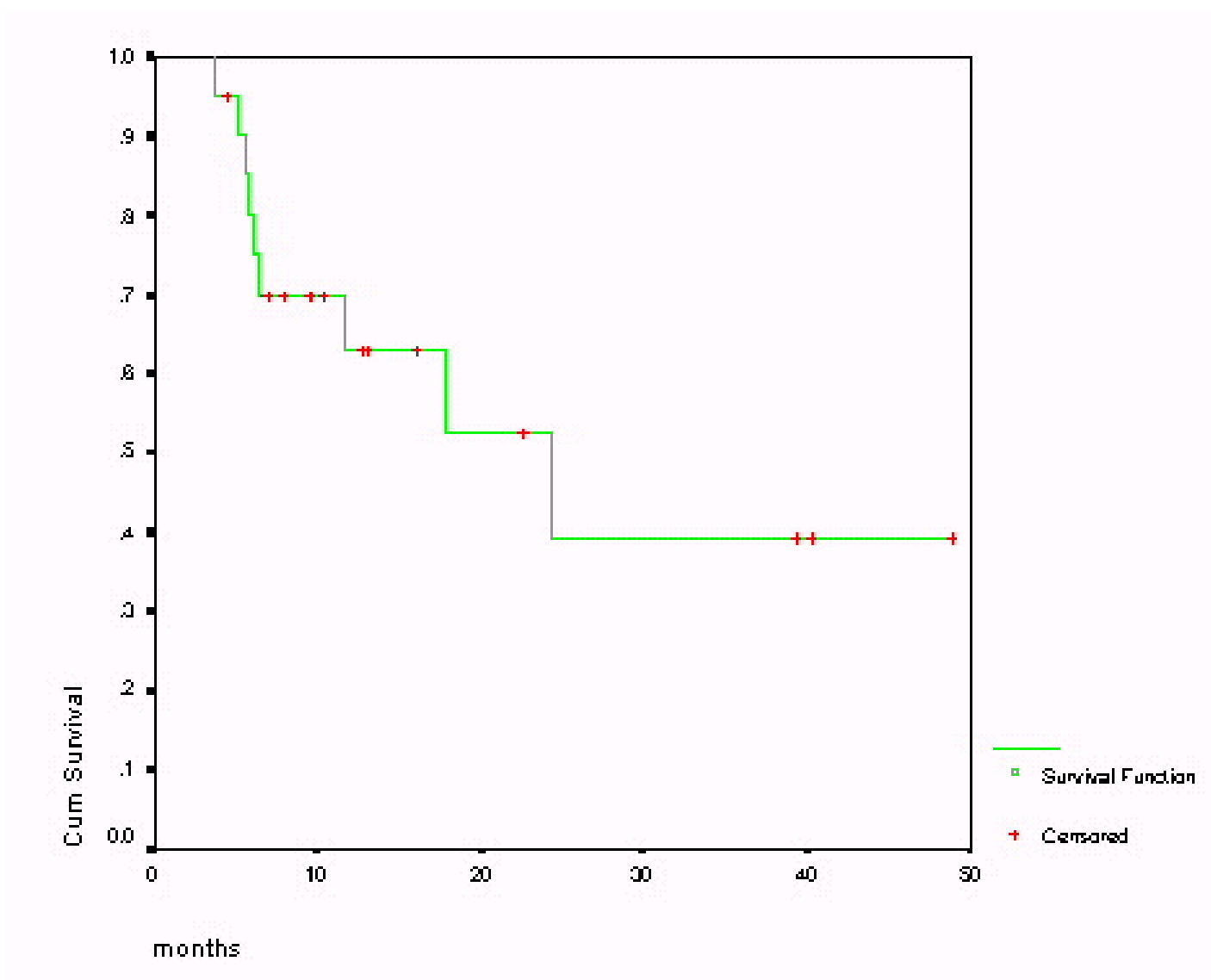


Figura 5. Sobrevida Geral



## 5. DISCUSSÃO

Os pacientes incluídos neste estudo refletem uma amostra representativa daquilo que é considerado, em Oncologia Pediátrica, doença refratária ao tratamento. Todos os pacientes apresentavam doença localmente avançada ou disseminada, não responsiva a tratamentos de primeira linha ou recidiva após quimioterapia prévia.

Embora os tumores sólidos da infância sejam curáveis quando tratados em estádios iniciais, o tratamento para a doença avançada ou refratária é pouco satisfatório. O tratamento local com cirurgia e/ou radioterapia permite controle apenas temporário da doença e com frequência está associado a morbidade e comprometimento da qualidade de vida. Para a grande maioria destes pacientes é fundamental identificar-se combinações eficazes de drogas antineoplásicas que permitam redução de volume tumoral, permitindo o uso de tratamento local com menor risco de morbidade e maior impacto terapêutico na doença metastática, quando presente.

Individualmente, a ifosfamida, a carboplatina e o etoposide são eficazes no tratamento de vários tumores sólidos da infância (Chard et al, 1979; Pratt et al, 1987; Miser et al, 1987; Treuner et al, 1989; Frappaz et al, 1992; Ettinger et al, 1994; Voûte et al, 1996.).

A ifosfamida é um agente alquilante com atividade demonstrada contra um número considerável de tumores em pacientes pediátricos e adultos (Pratt et al, 1989; Pratt et al, 1993; Zalupski e Baker, 1988). Quando usada isoladamente, a ifosfamida tem induzido cerca de 24% de respostas objetivas (resposta parcial + resposta completa) em crianças com tumores sólidos em progressão ou recidivados (Antman et al, 1989; Pratt et al, 1989). Entretanto, quando administrada nas doses habitualmente recomendadas de 6 a 9 g/m<sup>2</sup>/ciclo

está associada a mielossupressão, vômitos, alterações do sistema tubular renal e diminuição da filtração glomerular (Patterson and Khojasteh, 1989; Arndt et al, 1994).

O etoposide é uma epipodofilotoxina que também tem demonstrado uma atividade antitumoral contra tumores sólidos e leucemias da infância. A dose de 500mg/m<sup>2</sup>/ciclo demonstrou uma taxa de resposta total de aproximadamente 27% em mais de 50 crianças com tumores sólidos (Chard et al, 1979). A principal toxicidade também é a mielossupressão. Outras alterações incluem hepatotoxicidade e um aumento na incidência de neoplasias secundárias, principalmente leucemias.

A carboplatina é um análogo da cisplatina com menor nefro e ototoxicidade. Nas doses de 560 a 800 mg/ m<sup>2</sup>/ciclo induz respostas em 40% das crianças com tumor de Wilms (Gaynon et al, 1990; Ettinger et al, 1994). Seu uso em crianças torna-se limitado pela alta frequência de mielotoxicidade associada ao seu uso; neutropenia e trombocitopenia severa ocorrem na grande maioria de pacientes que recebem as doses acima.

A combinação das três drogas (ICE) foi inicialmente testada na década de 1980 e, mais recentemente, existem evidências na literatura de sua eficácia em tumores sólidos recidivados e/ou refratários (Cairo, 1995; Pratt et al, 1996; Shen et al, 1996; Margolin et al, 1996; Cairo et al, 2000), embora associada a importante mielotoxicidade na maioria dos pacientes.

No presente estudo foi observada uma taxa de resposta de 52,6%. Estes resultados são semelhantes aos encontrados em outros estudos (Cairo et al, 2000). Cairo, 1995 revisou a experiência dos principais grupos pediátricos (CCG e POG), utilizando ICE em pacientes com tumores sólidos recidivados e/ou refratários. O grupo do CCG utilizou doses idênticas às usadas no nosso, com respostas e toxicidades comparáveis aos encontrados neste estudo. Os tipos histológicos incluíam neuroblastomas, sarcomas, tumor de Wilms e linfomas. O

grupo POG utilizou doses menores de I, C e E 50%, 79% e 60%, respectivamente, mesmo com redução de dose das 3 drogas, este grupo observou índices de resposta objetiva de 46% e um perfil de toxicidade diferente das descritas pelo CCG; embora a incidência de neutropenia graus 3 e 4 fossem similares entre os dois regimes, a incidência de trombocitopenia graus 3 e 4 foi significativamente maior no regime de doses mais elevadas do CCG. Por esta razão os estudos posteriores incorporaram fatores de crescimento hematopoiético ao regime ICE, com a finalidade de reduzir a toxicidade hematológica.

Dois estudos de Fase I/II subsequentes do CCG avaliaram o papel da associação de fatores de crescimento hematopoiético combinados ao regime ICE. No estudo inicial (Cairo et al, 1996) 118 pacientes com menos de 22 anos de idade foram randomizados para 5 ou 10 µg/Kg/dia de fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSF), não tendo sido observado diferença estatisticamente significativa nos índices de respostas objetivas entre os dois grupos. No segundo estudo (Cairo et al, 1998) foram incluídos 24 pacientes recebendo o regime ICE associado a uma combinação de 2 fatores de crescimento hematopoiético, GM-CSF e uma Interleucina-3 (IL-3) chamada PIXY 32; embora o número de pacientes não permitisse avaliar o impacto desta associação nos índices de resposta observou-se uma recuperação hematológica mais precoce e uma redução na necessidade de transfusões de hemoderivados.

Mais recentemente, Cairo et al, 2000, avaliaram 123 crianças com tumores sólidos refratários e recidivados que utilizaram o esquema ICE nas mesmas doses do nosso estudo, porém associado doses de 5 e 10 mcg /kg/dia de G-CSF. Novamente, não resultou em melhora da recuperação dos neutrófilos e das plaquetas ou na incidência de neutropenia grau 4, que foi bem elevada (88%). No presente estudo, embora o número de pacientes

incluídos após o quinto ciclo tenha sido pequeno, não evidenciou toxicidade hematológica cumulativa.

Dos 19 pacientes avaliados para resposta no nosso estudo, 5 obtiveram resposta completa e 5, resposta parcial, com uma taxa de respostas objetivas de 52,6%. Destes 10 pacientes, 5 deles tinham utilizado tratamento prévio com um ou mais dos agentes incluídos no esquema ICE. No estudo de Cairo e colaboradores (1996) não se identificou diferença estatisticamente significativa na taxa de resposta global dos pacientes que haviam recebido tratamento prévio com etoposide, carboplatina, cisplatina ou ifosfamida, quando comparados aos pacientes que não haviam recebido qualquer tratamento quimioterápico anterior. É interessante constatar que, dos 5 pacientes no nosso estudo que já haviam utilizado previamente pelo menos uma das drogas da combinação ICE, 4 deles entraram no estudo após a primeira recaída e apenas 1 paciente apresentava-se com doença refratária. Apesar do número pequeno de pacientes, estes dados permitem especular que pacientes com tumores sólidos em primeira recaída podem responder melhor ao esquema ICE do que aqueles refratários ao tratamento de primeira linha.

A toxicidade observada no nosso estudo foi predominantemente hematológica. Graus 3 e 4 de neutropenia e trombocitopenia foram de 81,7% e 73,1%, respectivamente e representaram os efeitos colaterais mais freqüentes. A neutropenia severa e febre ocorreram em 24,7% dos 93 ciclos. Nenhum paciente faleceu em consequência de infecção associada à neutropenia. Este padrão de mielotoxicidade é comparável ao observado em outras séries utilizando doses semelhantes do ICE para o tratamento de tumores sólidos refratários (Cairo et al, 2000) (Tabela 12). Dos 93 ciclos realizados pelos 21 pacientes, em 75 (80,6%) houve necessidade de transfusão de hemácias e em 56 (60,2%) de plaquetas, devido à

anemia e à trombocitopenia, respectivamente (Tabela 11). Apesar do número de transfusões ter sido elevado, não houve nenhuma intercorrência relevante associada ao procedimento.

Neutropenia febril sem foco de infecção identificado ocorreu em 24,7% dos ciclos e em todos houve boa resposta clínica após uso de antibioticoterapia de rotina. Infecções mais graves (graus 3 e 4) ocorreram em apenas 14% dos ciclos realizados e que foram controladas com tratamento específico direcionado para cada caso.

Outros efeitos adversos não hematológicos observados (27,5%), incluíram diarreia, náuseas e vômitos, que foram controlados com antieméticos durante o tratamento.

Dois pacientes apresentaram toxicidade neurológica, com recuperação completa após tratamento conservador.

A hepatotoxicidade foi mínima, com alterações transitórias das provas de função hepática em 7 ciclos de ICE.

Dois pacientes apresentaram toxicidade renal importante com quadro clínico e laboratorial compatível com acidose tubular renal; para estes pacientes não foram administrados ciclos adicionais de ICE. Um deles evoluiu com progressão da doença e óbito 4 meses após último ciclo de ICE; o outro paciente apresentava resposta completa por ocasião da suspensão do tratamento, e no presente encontra-se bem, sem evidências de doença e em acompanhamento ambulatorial, com monitorização mensal das provas de função renal. A acidose tubular renal observada nos dois pacientes está provavelmente relacionada ao uso de altas doses de ifosfamida empregadas no estudo, pois estes pacientes foram cuidadosamente avaliados previamente ao início do tratamento e não apresentavam alterações da função renal. Convém salientar entretanto, que estes dois pacientes utilizaram outras drogas reconhecidamente nefrotóxicas como, por exemplo, antibióticos



aminoglicosídeos e anfotericina, os quais podem ter contribuído para o desenvolvimento do dano tubular renal.

Com exceção dos pacientes que apresentaram toxicidade renal, todas as demais toxicidades foram reversíveis e não comprometeram a continuidade do tratamento proposto.

O intervalo mediano livre de progressão foi de 15,3 meses (para um IC de 95% 1,9; 28,6), com uma sobrevida mediana de 24,2 meses (para um IC de 95% 8,2; 40,3). Embora os índices de sobrevida não fossem objetivos definidos neste estudo é interessante notar que, mesmo para pacientes com ausência de resposta objetiva, parece ter ocorrido um prolongamento significativo do tempo sem progressão da doença, o que pode ser considerado como um benefício concreto neste grupo de pacientes que reconhecidamente tem uma tendência a evoluir para rápida progressão da doença e óbito. Seria extremamente importante que em futuros estudos desta natureza se buscasse avaliar o impacto destes programas também na qualidade de vida, que representa um componente fundamental na definição da abordagem terapêutica para estes pacientes.

## 6. CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem concluir que a administração da combinação de Ifosfamida, Carboplatina e VP-16 para pacientes com tumores sólidos recidivados/refratários:

1. Produz respostas objetivas em 52,6% dos casos avaliados,
2. Apresenta um perfil de toxicidade predominantemente hematológico, porém tolerável

Embora conclusões definitivas necessitem um maior número de pacientes o índice de respostas e o perfil de toxicidade observados no presente estudo são bastante animadores. Sugerimos, portanto, que a combinação ICE seja considerada para uso em pacientes com tumores sólidos recidivados/refratários.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antman KH, Dyan L, et al. Response to Ifosfamide and Mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unresectable sarcoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:126-31.

Arndt C, Morgenstern B, Wilson D et al.: Renal function in children and adolescents following 72 g/m<sup>2</sup> of ifosfamide. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1994; 34: 431-3. Berlin.

Bowman LC, Hancock ML, Santana VM, et al.: Impact of intensified therapy on clinical outcome in infants and children with neuroblastoma: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1962-1988. *Journal of Clinical Oncology* 9(9): 1599-1608, 1991.

Cairo MS, Weunthal J, Garrison L, et al. Preliminary results of a phase I trial of PIXY321 following ifosamide, carboplatin, and etoposide (ICE) in children with recurrent solid tumors. *Exp Hematol* 1994;22: 703. (abstr)

Cairo MS. The use of Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Children with Solid Tumors. *Sem Oncol* 1995; 22 (3), Suppl 7 (june): 23-27.

Cairo MS, Krailo M, Miser J et al. Excellent results of the use of Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) in children with recurrent or refractory solid tumors. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*; 15: A1474 1996.

Cairo MS, Shen V, Krailo M et al. Prospective randomized trial between two doses of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin, and etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: a childrens cancer group report. *J. Pediatric Hematol Oncol* 2001 Jan; 23(1): 30-8.

Calvert AH et al.: Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 7: 1748-56, 1989.

Chard RL, Krivit W, Bleyer W, et al: Phase II study of VP-16-213 in childhood malignant disease: A Children's Cancer Study Group report. *Cancer Treat Rep* 63: 1755-1759, 1979.

Craft A, Cotterill S, Malcolm A, et al.: Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *Journal of Clinical Oncology* 16(11): 3628-3633, 1998.

Crist WM, Kun LE: Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med* 324: 461, 1991.

Common Toxicity Criteria Version 2.0. National Cancer Institute. USA.

Dillon P, Maurer H, Jenkins J, et al.: A prospective study of nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in the pediatric age group. *Journal of Pediatric Surgery* 27(2): 241-245, 1992.

Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, et al.: Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatric. *Journal of Clinical Oncology* 13(4): 902-909, 1995.

Enzinger FM, Weiss SW, Eds.: *Soft Tissue Tumors*. St. Louis, MO: Mosby, 3rd ed., 1995.

Ettinger LJ, Gaynon OS, Krailo M et al. A phase II study of Carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. *Cancer* 73: 1297-1301, 1994.

Frappaz D, Michon J, Hartmann O, et al. Etoposide and carboplatin in neuroblastoma: A French Society of Pediatric Oncology phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1592-1601.

Gaynon PS, Ettinger LJ, Baum ES, et al.: Carboplatin in childhood brain tumors: a Children's Cancer Study Group phase II trial. *Cancer* 66(12): 2465-2469, 1990.

Gaynon PS. Carboplatin in Pediatric Malignancies. *Sem Oncol* 1994; 21 (Supp 12): 65-76.

Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, et al.: Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Medical and Pediatric Oncology* 24(2): 87-92, 1995.

Horowitz ME, Pizzo PA: Solid tumors in children. *Pediatr Clin North Am* 38: 302, 1991.

Kung FH, Pratt CB, Veja RA, et al. Ifosfamide/Etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. A pediatric Oncology Group phase II Study. *Cancer* 1993; 71: 1898-903. (a)

Kung FH, Goorin A, Harris M, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) in children with recurrent/resistant malignant solid tumors. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1993; 34: 230. (abst). (b)

Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, et al.: Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group phase I/II study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 17(3): 265-269, 1995.

Kung FH, Harris MB, Krischer JP. Ifosfamide/Carboplatin/ Etoposide (ICE), na effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: A pediatric Oncology Group Phase II Study. *Medical and Pediatric Oncology* 32: 225-6, 1999.

Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Williams SD: VP-16 plus ifosfamide plus cisplatin as salvage therapy in refractory germ cell cancer. *Journal of Clinical Oncology* 4(4): 528-536, 1986.

Margolin K, Doroshow JH, Ahn C, et al.: Treatment of germ cell cancer with two cycles of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous stem-cell support. *Journal of Clinical Oncology* 14(10): 2631-2637, 1996.

Marina N, Fontanesi J, Kun L, et al.: Treatment of childhood germ cell tumors: review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. *Cancer* 70(10): 2568-2575, 1992.

Marina NM, Radman J, Shema SJ, et al. Phase I study of Escalating Targeted Doses of Carboplatin combined with Ifosfamide and Etoposide in Children with Relapsed Solid Tumors. *J Clin Oncol* 1993; 11: 554-60.

Marina NM, Shema SJ, Bowman LC, et al. Failure of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating factor reduce febrile neutropenia in children with recurrent solid tumors treated with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide chemotherapy. *Medical and Pediatric Oncology* 1994; 23: 328-34.

Meyer WH, Kun L, Marina N, et al. Ifosfamide plus Etoposide in Newly diagnosed Ewing's Sarcoma of Bone. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1737-42.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. COORDENAÇÃO DE PROGRAMAS DE CONTROLE DO CÂNCER."O Problema do Câncer no Brasil", quarta edição revisada e atualizada. Rio de Janeiro, 1997.

Miser J, Kinsella T, Triche T, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: na effetive regimen in the treatment of ecurrent sarcomas and others tumors of children and young adults. *J Cin Oncol* 1987; 5: 1191-98.

Miser J, Krailo M, Hammond GD, et al.: The combination of ifosfamide (IFOS), etoposide (VP16), and mesna (M): a very active regimen in the treatment of recurrent Wilms' tumor (WT). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 12: A-1432, 417, 1993.

Muggia FM. Overview of Carboplatin: replacing, complementing and extending the Therapeutic Horizons of Cisplatin. *Sem Oncol* 1989; 16(2) Suppl 5; 7-13.

Pappo A, Anderson JR, Crist WM, et al.: Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from IRSG. *Journal of Clinical Oncology* 17(11): 3487-3493, 1999.

Patterson WP and Khojasteh A. Ifosfamide-induced renal tubular defects. *Cancer*. February 15, vol 63: 649-51, 1989.

Pein F, Pinkerton R, Tournade MF, et al.: Etoposide in relapsed or refractory Wilms' tumor: a phase II study by the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 11(8): 1478-1481, 1993.

Pein F, Tournade MF, Zucker JM, et al.: Etoposide and carboplatin: a highly effective combination in relapsed or refractory Wilms' tumor - a phase II study by the French Society of Pediatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 12(5): 931-936, 1994.

Prasad VK, Lewis IJ, Aparicio SR, et al. Progressive Glomerular Toxicity of Ifosfamide in Children. *Medical and Pediatric Oncology* 1996; 27: 149-55.

Pratt CB, Horowitz ME, Meyer WH et al. Phase II trial of ifosfamide in children with malignant solid tumors. *Cancer Treat Rep* 71; 131-5, 1987.

Pratt C, Douglass E, Etaubaras E, et al. Ifosfamide in pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 24: 24-7, 1989.

Pratt CB, Meyer WH, Douglass E C et al. A phase I study of Ifosfamide with Mesna given daily for 3 consecutive days to children with malignant solid tumor. *Cancer* June 1. Vol 71 N.11: 3661-65, 1993.

Pratt CB, Luo X, Fang L, et al. Response of Pediatric Malignant Solid Tumors following Ifosfamide/Carboplatin/Etoposide: a Single Hospital Experience. *Medical and Pediatric Oncology* 1996; 27:145-48. (a)

Pratt CB: Ongoing clinical studies of ifosfamide for pediatric cancer in United States. *Semin Oncol*, 1996; 23(3) Supl 6: 84-90. Philadelphia. (b)

Rodriguez V, McCreche KB, Keating MJ, et al. Ifosfamide therapy for hematologic malignancies in patients refractory to prior treatment. *Cancer Treat Res* 1978; 62: 493-7.

Scheulen ME, Brerner K, Niederle N, et al. Treatment of refractory malignant lymphomas with Ifosfamide/Etoposide combination chemotherapy. *Cancer Treat Ver* 1983; 10 (Suppl A):137-43. (a)

Scheulen ME, Niederle N, Brewer K, et al. Efficacy of Ifosfamide in refractory malignant diseases and uroprotection by mesna: results of clinical phase II study with 151 patients. *Cancer Treatments Reviews* 1983; 10 (Suppl A): 93-101. (b)

Shen V et al. Significant activity of Ifosfamide, Etoposide and Carboplatin combination chemotherapy (ICE) in children with recurrent of refractory CNS Tumors: CCG Experience. 7<sup>th</sup> Symposium Pediatric Neuro-Oncology, 1996. (abst).

Shore RM, Koff AS, Hayes JR. Glomerular Filtration Rate in Children: validation and longitudinal use of determination from the Tc DTPA renogram. *Amer J of Kidney Diseases* 1986; 8(3):170-80.

Siegert W, Beyer J, et al., for the German Testicular Cancer Cooperative Study Group: High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. *Journal of Clinical Oncology* 12(6): 1223-1231, 1994.

Tournade MF, Lemerle J, Brunat-Mentigny M, et al.: Ifosfamide is an active drug in Wilms' tumor: a phase II study conducted by the French Society of Pediatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology* 6(5): 793-796, 1988.



Treuner J, Koscieslniak E. and Keim M. Comparison of the rates of response to ifosfamide and cyclophosphamide in primary unresectable rhabdomyosarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989. 24 (suppl) 548-50.

Trope C, Kaern J, Vergote I, et al. A phase II study of etoposide combined with Ifosfamide as second-line therapy in Cisplatin-resistant ovarian carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26 (suppl): 545-7.

Van Echo DA, Egorin M and Aisner j. The Pharmacology of Carboplatin. *Semin Oncol* April 1989; 16 (2) Suppl 5.

Van Hoff J, Grier HE, Douglass EC. Etoposide, Ifosfamide and Cisplatin therapy for refractory childhood solid tumor. *Cancer* 1995; 75(12).

Van Warmerdam LJC, et al. The use of the Calvert formula to determine the optimal carboplatin dosage. *J Cancer Res Clin Oncol* 1995; 121: 478-86.

Voûte PA, Hendrik van den Berg, Benrendt H, et al.: Ifosfamide in the treatment of pediatric malignancies. *Semin Oncol* 1996; 23(3) Suppl 7: 8-11. Amsterdam.

Zalupski M, Baker LH: Ifosfamide- review. *J Natl Cancer Inst*, 1988; 80(8). Bethesda.

## ANEXO I - Critérios de toxicidade

TOXICIDADES	GRAU				
	0	1	2	3	4
Leucócitos	≥4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	<1
Plaquetas	WNL	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	<25.0 g/100ml
Hb	g/100mL g/100mL mmol/L	WNL 10.0 - normal WNL 100 - normal WNL 6.2 - normal	8.0 - 10.0 80 - 100 4.95- 6.2	6.5 - 7.9 65 - 79 4.0 - 4.9	<6.5 g/ <65mmol/l <4.0
Granulócitos	≥2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	<0.5
Linfócitos	≥2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	<0.5
Hemorragia (clínica)	nenhuma	leve, sem transfusão	importante, 1-2U de transf. por episódio	importante, 3-4U de transf. por episódio	massiva, >4U transfusão por episódio
Infecção	nenhuma	leve, sem necessidade de tratamento ativo	moderada, uso de antibióticos VO	severa, antibiótico EV, anti-fúngico ou hospitalização	com risco de vida
Náuseas	ausente	capaz de comer quantidade razoável	ingesta significativamente reduzida, mas pode comer	sem ingesta razoável	--
Vômitos	nenhuma	1 episódio em 24 hr	2-5 episódios em 24 hrs	6-10 episódios em 24 hrs	>10 episódios em 24 hrs, ou exigência de suporte parenteral
Diarréia	nenhuma	↑ de 2-3 evacuações/dia	↑ de 4-6 evacuaç/dia ou evaciações noturnas ou cólica moderada	↑ de 7-9 evacuaç/dia ou incontinência ou cólica severa	↑ de ≥10 evacuaç/dia ou diarreia sangüinolenta, ou suport.parenteral
Estomatite	nenhuma	úlceras indolores, eritema, ou leve inflamação não doloroso	eritema doloroso, edema, ou úlceras, mas pode ingerir	úlceras, edema, eritema dolorosos, mas não consegue comer	exigência de terapia enteral ou parenteral
Bilirrubina	WNL	--	<1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	>3.0 x N

Transaminases (SGOT, SGPT)	WNL	≤2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	>20.0 x N
Fosfatase Alcalina ou nucleotidase 5'	WNL	≤2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	>20.0 x N
Hepático Clínico	s/ alteração dos exames iniciais	--	--	pré-coma	Coma Hepático
-----					
Creatinina	WNL	< 1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	3.1 - 6.0 x N	>6.0 x N
Proteinúria nefrótica	nenhuma alteração	1+ or <0.3 g% ou <3 g/l	2 - 3+ or 0.3 - 1.0 g% ou 3 - 10 g/l	4+ or >1.0 g% ou >10 g/l	Síndrome
-----					
TOXICIDADES	0	1	2	3	4
-----					
Hematúria	negativo	microsc. somente	macroscóp. s/coágulos	macroscóp. c/ coágulos	exige transfusão
Alopécia	s/ perda	leve perda do cabelo	pronunciada ou total	--	--
-----					
Pulmonar	s/ alterações	assintomático, c/ anormalidade em PFT's	dispnéia em esforço importante	dispnéia em atividade normal	dispnéia ao descanso
-----					
Cardíaca Função	s/ alterações	assintomático, declínio de 20% da fração de ejeção do em repouso.	sintomático, declínio de 20% da fração ventrículo esq.	leve insuficiência, cardíaca responsiva ao tratamento	insuficiência cardíaca severa ou refratária
-----					
Cardíaca Pericárdio c/	s/ alterações	derrame assintomático, sem exigência de tratamento	pericardite (dor no peito, modificações do ECG)	derrame sintomático; drenagem exigida	tamponamento; drenagem exigida urgência
-----					
Neuro-- Sensorio	s/ alterações	parestesia leve; perda de reflexos tendinosos	leve ou moderada perda objetiva; parestesia moderada	severa perda sensória ou parestesias que interferam com as funções	--
-----					
Neuro-- Motor	s/ alterações	fraqueza subjetiva; nenhum achado objetivo	fraqueza objetiva leve sem perda significativa de função	fraqueza objetiva com perda de perda função	paralisia
-----					
Neuro-- cortical	s/ alterações	leve sonolência ou agitação	sonolência moderada ou agitação	severa sonolência, agitação, confusão, desorientação, ou alucinações	coma; convulsões; psicose tóxica
-----					
Neuro-- Cerebelar	s/ alterações	descordenação leve, diadococinesia	tremor dismetria, fala tremida; nistagmo	ataxia locomotora	necrose cerebelar

Neuro-- constipação	s/ alterações	leve	moderada	severa	íleo adinâmico >96 hr
Neuro-- audição	normal	assintomático, perda da audição audiométrica somente	tínitus	perda da au- dição com in- terferência da função mas cor- rigível com ajuda de aparelhos	surdez não corrigível
Neuro-- Visão	s/alterações	--	--	sintomático perda parcial da visão	cegueira
Pele esfoliativa	s/alterações	dilacerada	dilacerada	macular	dermatite
ulcerada		macular or erupção papular ou eritema prurido ou	macular ou erupção papular ou eritema com erupção vesicular outros sintomas associados	generalizada sintomática, papular, ou	ou dermatite
Alergia	nenhuma	rash transitório febre <38C	urticária, febre =38C, leve broncoespasmo	doença do soro, broncoespasmo, meds parenteral	choque anafilático
GRAU					
TOXICIDADES	0	1	2	3	4
Febre em ausência de infecção	nenhuma	37.1 - 38.0C 98.7 - 100.4F acompanhada	38.1 - 40.0C 100.5 - 104.0F	>40.0C/104.0F < 24 horas	>40.0C /104.0F > 24 horas ou febre de hipotensão
Local	nenhum	dor	dor e edema com inflamação ou flebite	ulceração	indicada cirurgia plástica
Peso ganho/perda	<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	≥20.0%	---

Legenda:

Hb: hemoglobina

SGOT: transaminase oxaloacética

SGTP: transaminase pirúvica

**Response of Pediatric Recurrent and Refractory Malignant Solid Tumors  
Following Ifosfamide/Carboplatin/Etoposide (ICE): A Single Pediatric  
Oncology Unit in Brazil**

**Jiseh Fagundes Loss, MD, MSc, Luciani Di Leoni, RN, MSC, and  
Algemir  
Lunardi Brunetto, MD, PhD**

**Keywords: recurrent and refractory solid tumors, ICE, pediatric tumors.**

**From the Pediatric Oncology Unit, Hospital de Clinicas de Porto Alegre,  
Federal University of Rio Grande do Sul, Brazil**

**Correspondence to: Dr <sup>a</sup>L.Brunetto, Pediatric Oncology Unit, Hospital de  
Clinicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcellos 2350, Porto Alegre-RS,  
CEP 90035-003, Brazil. Telephone and Fax: + 55 51 3330 8087. E-mail:  
[abrunetto@hcpa.ufrgs.br](mailto:abrunetto@hcpa.ufrgs.br).**

**BACKGROUND.** Carboplatin was added to ifosfamide and etoposide aiming at improving the response rate for children with recurrent or resistant malignant solid tumors. **PROCEDURE:** ICE, consisting of Ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> IV x 3 plus mesna, Etoposide 160 mg/m<sup>2</sup> IV x 3 and Carboplatin 400 mg/ m<sup>2</sup> IV on day 1 and 2, was given in 21-28 day intervals. **RESULTS:** Twenty-one patients younger than 18 years of age treated with this regimen were reviewed between July 1996 and November 2000. A total of 93 courses of ICE were administered. The overall response rate (complete response/partial response) was 53%. The most common grade 3 or 4 nonhematologic toxicities were fever and proved infection occurring in 25% and 14% of the courses respectively. Other less common grade 3 or 4 nonhematologic toxicities included nausea and vomiting, hepatotoxicity, renal, and stomatitis. Leucopenia and neutropenia grades 3 and 4 were the most frequent severe adverse effects (82%). Grade 3 and 4 thrombocytopenia occurred in 73% of cycles, and anemia was common (61%). Of 19 assessable patients for response, 10 patients (53%) achieved complete or partial responses and 3 (16%) had stable disease. The median progression-free interval, was 15,3 months (95% CI 1,9; 28,6), with a median survival of 24,2 months (95% CI 8,2; 40,3). **CONCLUSIONS:** ICE is an active combination in children with recurrent malignant solid tumors. Although it is myelosuppressive, the incidence of infection was tolerable.

## INTRODUCTION

Over 50% of cancers in children are malignant solid tumors, accounting for almost 5.000 new cases per year in Brazil. The most frequent solid tumor are central nervous system tumors. The next most common group of solid tumors occurring in children includes Wilms tumor, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, retinoblastoma, osteosarcoma, and Ewing sarcoma (1, 2).

The poor prognosis for children with solid tumors who relapse during or after intensive multimodality therapy has prompted a continuing search for new active agents or combinations of agents. As single agents, ifosfamide, cisplatin, carboplatin, and etoposide have been effective in the treatment of childhood solid tumors. These agents have been used either alone or in combination in the treatment of a number of pediatric solid tumor. The cumulative nephrotoxicity and ototoxicity associated with cisplatin has limited its use in 40% of children with solid tumors who relapse despite aggressive multimodality therapy (3) The carboplatin, cisplatin analog is a logical choice to substitute this agent. Its antitumor activity is similar, but renal and ototoxicity are less severe and less frequent. Combination chemotherapy with ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) has shown promise in the treatment of recurrent or resistant malignant solid tumors in children. The available information however, has been originated from centers in the United States and Europe (3,4,9,14). As this regime produces severe myelotoxicity, requiring hospitalization for febrile neutropenia in a significant proportion of patients. We carried out this study to

assess the feasibility of such an intensive chemotherapy combination in a Pediatric Oncology Unit of a developing country.



## MATERIALS AND METHODS

The authors reviewed the records of 21 patients treated with this regime between July 1996 and November 2000. All patient were evaluated for toxicity and nineteen for response. A total of 93 courses of ICE were administered. Median courses of ICE received were four (range, 1-8). Patients received a maximum of eight courses possible in the absence of progressive disease. All patients who entered in the study, previously had been treated heavily. Eligibility requirements included age less than 18 years; life expectancy of least 4 weeks; adequate performance status according to WHO scale of 2 or better (according Lansky 60-100). It was also needed to be eligible a life expectancy of >2 months, to have had at least a 4 weeks relapse since any prior therapy (for extensive radiotherapy 6 weeks), and resolution of any toxic manifestations of prior treatment; no evidence of brain involvement or leptomeningeal disease. Patients who are poor medical risks because of non-malignant systemic disease as well as those with active, uncontrolled infection were not allow to participate. Pretreatment laboratory eligibility requirements included the following: neutrophil count >1,000/ $\mu$ L, platelet count >100,000/ $\mu$ L, bilirubin <1.5 mg/dL, creatinine <1.5 mg/dL, and creatinine clearance >60mL/min. Pretreatment evaluation included assessment of performance status; measurement of the indicator lesion or lesions; physical examination, complete blood count, and differential; serum electrolytes; bilirubin; AST; alkaline phosphatase; creatinine; blood urea nitrogen; creatinine clearance; chest radiograph; rest electrocardiogram; microscopic urinalysis.

ICE consisted of ifosfamide 3 g/m<sup>2</sup> IV q.d x 3 plus mesna as uroprotection, etoposide 160 mg/m<sup>2</sup> IV q.d. x 3 and carboplatin 400 mg/ m<sup>2</sup> IV on day 1 and 2. Courses were

repeated every 3-4 weeks. For the patients with less than 10 kg of body-weight chemotherapy was calculated according to 30 Kg being equal to 1m<sup>2</sup>.

Ifosfamide and etoposide was infused in normal saline. Carboplatin was diluted in 5% dextrose. Prehydration began 4-6 hours before ifosfamide administration and continued for at least 6-8 hours after concluding administration.

Careful records of patient intake and output were maintained and supplemental furosemide was used to maintain adequate fluid balance when necessary. Patients were encouraged to use supplemental oral fluids. Antiemetics were provided at the discretion of the attending physician.

Drug administration was postponed by one week if there was no full hematologic recovery (neutrophil > 1,000/m<sup>3</sup>, platelets >100,000/mm<sup>3</sup>) from the prior course of scheduled retreatment. If retreatment was delayed by 5 weeks or more, the patient went off study. In case of development of renal and/or hepatic toxicity grade 3 or 4 in the previous course, treatment was discontinued. A total of at least 2 courses should have been given unless this had clearly not in the best interest of the patient. Treatment was discontinued if the disease have clearly progressed before the 2nd course was given. This patient was evaluated as “early progression” and not as “non available”. If remission of the disease was achieved after 2 courses, treatment was continued until disease progression or severe toxicity developed. Patients received a maximum of eight courses possible in the absence of progressive disease.

Response to therapy was defined by standard criteria (WHO). All patients provided written informed consent consistent with current institutional, state, and federal regulations.

## RESULTS

Characteristics of the patient population are presented in Table I. Eight patients were boys. Patient's median age at the start of ICE therapy was 8 years (range 1-18 years). Eleven patients had previously received at least one of the 3 drugs of the ICE combination. Sixteen patients had refractory disease and 5 entered the study at first relapse (median time of relapse was 29 months). Eight patients had metastatic disease and 12 had local advanced and one had had complete resection of the lesion.

Twenty-one patients received a total of 93 courses of ICE. Median courses of ICE administered were four (range 1-8). All 21 patients were assessable for toxicity and 19 for response. Of the 2 non-eligible patients for response, one of them received only one cycle of ICE and went off study because he developed renal tubular acidosis and the second had no measurable lesion before the treatment began and was excluded from analysis of response. Nine patients had received previously at least one of the 3 drugs included in the ICE combination.

### Toxicity

The hematological toxicity is listed in Table III. Leucopenia and neutropenia grades 3 and 4 were the most frequent severe adverse effects (82%); no patients died because of neutropenia or infection. Thrombocytopenia occurred in 73% of the courses and in 56 (60%) courses at least one platelets transfusion was required. The median time to full hematological recovery was 28 days (range, 25-46 days). There was a trend towards and cumulative increase of time to achieve full hematological recovery along the courses one to

six ( $p=0,04$ ) (Table V). Anemia was common (61%) and RBC transfusion was administered to 75 (81%) of the 93 courses of ICE. Thrombocytopenia occurred in 73% of the courses and 56 in (60%) courses were necessary at least one platelet transfusion.

The most common grade 3 or 4 nonhematologic toxicities were fever and proved infection occurring in 25% and 14% of the courses respectively (Table IV). Other less common grade 3 or 4 nonhematologic toxicities included nausea and vomiting, hepatotoxicity, renal, and stomatitis. Two patients went off study due to grade III nephrotoxicity. There was no mortality related to non-hematological effects. No patients had gross hematuria ( $> 50$  erythrocytes/high-power field), and 19% of the courses had microscopic hematuria ( $< 20$  erythrocytes/high-power field) which was self-limiting. No ototoxicity was observed. No patients developed significant weight loss.

### **Response and Survival**

Of 19 assessable patients for response, 10 patients (52,6%) achieved complete or partial responses (Table II). The median progression-free interval, was 15,3 months (95% CI 1,9; 28,6), with a median survival of 24,2 months (95% CI 8,2; 40,3). At the present 5 patients are in continuous complete remission and 4 are alive with stable disease. There were 2 toxic deaths and 10 patients died of disease progression.

## DISCUSSION

The patients included in this study had recurrent or refractory disease and most of them entered the study with bulky and/or metastatic disease. This is therefore a population of patients with very poor prognosis for whom it is important to search for more effective therapy.

Following the demonstration that etoposide, ifosfamide, and carboplatin were synergistic in experimental models they were tested initially for recurrent and refractory pediatric solid tumors as a combination of any of these three agents, either as carboplatin-etoposide or ifosfamide-etoposide regimens (5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

This combination of the three drugs as ICE regimen was tested in adult patients with objective responses seen in lung and breast cancer (12, 13). In children, both the Children's Cancer Group (CCG) and the Pediatric Oncology Group (POG) developed ICE protocols for the treatment of children with refractory/relapsed solid tumors (4, 9). The POG group used significantly lower doses of the three agents, 50%, 79%, and 60% of ifosfamide, carboplatin, and etoposide respectively. Although the incidence of grades 3 and 4 neutropenia was similar between the higher and lower dose regimens, the incidence of grades 3 and 4 thrombocytopenia was significantly increased in the CCG higher dosage regimen. These findings prompted subsequent studies using hematopoietic growth factors in combination with ICE regimens to investigate its role at reducing hematological toxicity. The first trial included 118 patients less than 22 years of age with refractory and recurrent solid tumors (9). They were randomized to either 5 or 10  $\mu\text{g}/\text{k}/\text{d}$  of hematopoietic growth factors (G-CSF) following ICE chemotherapy. Response rate was not statistically different for

patients randomized to either 5 or 10 µg/kg/d of hematopoietic growth factors (G-CSF). The same group examined in a phase I trial the role of Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor/Interleukin-3 Fusion Protein (PIXY321) following ICE regimen and included 24 children with a variety of recurrent tumors. The results suggest that PIXY321 appears to improve multi-lineage hematopoietic recovery in children with refractory and recurrent tumors following ICE chemotherapy.

The overall response rate in our study was 53%. Five complete and five partial responses were seen in the 19 assessable patients. Five of this 10 patients already had used at least one of the 3 drugs of the ICE regimen. Cairo et al (14) demonstrated in his study that the response rate in patients who received any ifosfamide, etoposide, or carboplatin was not statistically different when compared with that of patients who did not receive any such previous therapy.

Myelosuppression was the primary toxicity observed. The incidence of grades 3 and 4 neutropenia and thrombocytopenia were 82% and 73%, respectively. There was a trend to an increase of the time to achieve full hematological recovery along the consecutive courses of chemotherapy, notably from the first to the sixth course of chemotherapy which suggest this toxicity is cumulative along the treatment ( $p=0,04$ ). Fever and neutropenia occurred after 23 of 93 (25%) full dose courses. The high doses of the three agents used in our study may account for the high rate neutropenia and thrombocytopenia. These results were similar between the CCG and our study (both with the same doses of ICE). Despite this consistent myelosuppression profile, the ICE combination was otherwise well tolerated.

With the exception of two patients with previous nephrotoxic drugs exposure who developed renal tubular acidosis all others toxicities (non-hematologic) were generally mild and transient.

In conclusion, ICE is an active combination in children with recurrent malignant solid tumors. Although it is myelosuppressive, the incidence of infection was tolerable. Renal tubular damage is the major non hematological toxicity and therefore renal function must be closely monitored during ICE therapy. The administration of ICE regime is therefore feasible even in children heavily pretreated. Although the use of hematopoiet growth factors is not imperative it may ameliorate the toxicities. These results are encouraging and warrants further study. This regimen should only be used whenever hematological and infectious supportive care is available.

Table I. Characteristics of patients

Pt #	Age	Previous Chemotherapy	Diagnosis/Stage	Status Entering the study	Primary Site	Site of Metastases
1	17	AVActC	Wilms' Tumor/IV	Refractory	Kidney	Lung
2	08	VActC +VAE	Ewing's Sarcoma/IV	Relapse	Bone	Bone
3	06	AVAct	Wilms' Tumor/III	Refractory	Kidney	-
4	03	AVAct + CE	Wilms' Tumor/III	Refractory	Kidney	-
5	12	VactC	Undifferentiated Sarcoma/III	Refractory	Lung	-
6	07	VactC	Undifferentiated Sarcoma/III	Refractory	Pelvis	-
7	10	VAC + VIE	Ewing's Sarcoma/IV	Refractory	Bone	Bone
8	08	VactC	Rhabdomyosarcoma/IV	Refractory	Face	CNS
9	02	PDCarbo	Hepatoblastoma/III	Refractory	Liver	-
10	05	PD	Hepatoblastoma/III	Refractory	Liver	-
11	06	AVAct	Wilms' Tumor/III	Refractory	Kidney	-
12	16	VAAct +VEC	PNET/IV	Relapse	Bone	Bone
13	16	COPP/ABV	Hodgkin's Disease/IV	Refractory	Supraclavicular nodes	-
14	04	VactC +VIE	Rhabdomyosarcoma/II	Relapse	Prostate	-
15	13	VactC	Undifferentiated Sarcoma/III	Refractory	Pharynx	-
16	17	VactC+ VAE	Ewing's Sarcoma/III	Relapse	Bone	-
17	01	CECarboP	Neuroblastoma/III	Refractory	Adrenal	-
18	03	BEP + I	Sacrococcygeal Germ Cell Tumor/IV	Relapse	Sacro	Lymphatic nodes
19	08	VAC +VAE	Ewing's Sarcoma/III	Refractory	Bone	-
20	16	VAE+VAC+CarboE	PNET/IV	Refractory	Kidney	Bone
21	04	VactC	Blastoma pleuropulmonar/IV	Refractory	Lung	Pleura

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; NE: not available. PNET: primitive neuroectodermic tumor; A: Adriamycin; V: Vincristine; Act: Actinomycin; C: Cyclophosphamide; E: Etoposide; Carbo: Carboplatin; P: Cisplatin; B: Bleomycin; I: Ifosfamide; COPP: Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisona e Procarbazine; ABV: Adriamycin, Bleomycin e Vimblastin.



Table II. Responses to ICE chemotherapy

Pt #	Diagnosis/Staging	No. of courses	Response to ICE	Progression * Free Interval	Status
3	Wilms' Tumor/III	5	CR	48 m +	NED
5	Undifferentiated Sarcoma/III	8	CR	40 m +	NED
11	Wilms' Tumor/III	5	CR	8 m +	NED
12	PNET/IV	3	CR	13 m +	NED
18	Sacrococcygeal Germ Cell Tumor/IV	5	CR	-	TD
2	Ewing's Sarcoma/IV	8	PR	22 m	DOD
6	Undifferentiated Sarcoma/III	3	PR	31 m	AWD
14	Rhabdomyosarcoma/III	4	PR	7m	ASD+
19	Ewing's Sarcoma/III	6	PR	7 m	AWD
21	Blastoma pleuropulmonar/IV	7	PR	12 m	DOD
8	Rhabdomyosarcoma/IV	6	SD	-	TD
9	Hepatoblastoma/III	3	SD	-	DOD
15	Undifferentiated Sarcoma/III	5	SD	-	AWD
1	Wilms' Tumor/IV	4	PD	-	DOD
4	Wilms' Tumor/III	6	PD	-	DOD
7	Ewing's Sarcoma/IV	3	PD	-	DOD
10	Hepatoblastoma/III	3	PD	-	DOD
17	Neuroblastoma/III	3	PD	-	DOD
20	PNET/IV	4	PD	-	DOD
13	Hodgkin's Disease/IV	1	NE	-	DOD
16	Ewing's Sarcoma/III	6	NE	-	NED

CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; NE: not evaluable.

DOD: dead of disease; AWD: alive with disease; NED: no evidence of disease; TD: toxicity dead; APD: alive with progressive disease; ASD: alive with stable disease

PNET: primitive neuroectodermic tumor;

+ off study for renal toxicity

\* progression free interval: from entering the study to progression of disease or end of study

Table III. Hematologic toxicity

Toxicity	WHO grading					Grade	Grade
	0	1	2	3	4	0-2 (%)	3-4 (%)
Hematological *							
Leucopenia	11	2	4	4	72	18,3	81,7
Neutropenia	12	0	5	3	73	18,3	81,7
Anemia	2	7	26	36	21	37,6	61,2
Thrombocytopenia	15	5	5	10	58	26,9	73,1

\* Evaluated for 21 patients with at least one cycle of treatment. Total 93 courses.

Table IV. Nonhematologic toxicity

Toxicity	WHO grading					Grade	Grade
	0	1	2	3	4	0-2 (%)	3-4 (%)
Nonhematologic*							
Nausea and Vomiting	58	20	10	5	0	94,7	5,3
Diarrhea	78	4	7	3	1	95,7	4,3
Stomatitis	77	7	8	1	0	99,0	1,0
Neuropathy	89	3	1	0	0	100	-
Fever	29	11	29	9	14	74,2	24,7
Hepatotoxicity	86	2	2	1	2	96,8	3,2
Infection	50	4	26	12	1	86,1	13,9

\* Evaluated for 21 patients with at least one cycle of treatment. Total 93 courses.

Table V. Time to full hematological recovery between consecutive courses of chemotherapy.

Courses	Median	Number of patients
Between 1 – 2	25 days	20
Between 2 – 3	26 days	19
Between 3 – 4	28 days	13
Between 4 – 5	34 days	09
Between 5 – 6	46 days	06
Between 6 – 7	35 days	03
Between 7 – 8	26 days	02

**REFERÊNCIAS**

1. Horowitz ME, Pizzo PA: Solid tumors in children. *Pediatr Clin North Am* 38: 302, 1991
2. Crist WM, Kun LE: Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med* 324: 461, 1991.
3. Marina NM, Radman J, Merry DJ. Phase I study of escalating targeted doses of Carboplatin combined with Ifosfamide and Etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (7): 544-8.
4. Cairo M, Weunthal J, Garrison L, et al. Preliminary results of a phase I trial of PIXY321 following ifosamide, carboplatin, and etoposide (ICE) in children with recurrent solid tumors. *Exp Hematol* 1994;22: 703. (abstr)
5. Miser J, Kinsella T, Triche T, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and others tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1191-98.
6. Frappaz D, Michon J, Hartmann O, et al. Etoposide and carboplatin in neuroblastoma: A French Society of Pediatric Oncology phase II study. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1592-1601.
7. Trope C, Kaern J, Vergote I, et al. A phase II study of etoposide combined with Ifosfamide as second-line therapy in Cisplatin-resistant ovarian carcinomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 26 (suppl): 545-7.
8. Scheulen ME, Brener K, Niederle N, et al. Treatment of refractory malignant lymphomas with Ifosfamide/Etoposide combination chemotherapy. *Cancer Treat Ver* 1983; 10 (Suppl A):137-43.

9. Kung F, Goorin A, Harris M, et al. Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) in children with recurrent/resistant malignant solid tumors. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1993; 34: 230. (abst) Segunda citação.
10. Miser J, Krailo M, Hammond GD, et al.: The combination of ifosfamide (IFOS), etoposide (VP16), and mesna (M): a very active regimen in the treatment of recurrent Wilms' tumor (WT). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 12: A-1432, 417, 1993.
11. Chard RL, Krivit W, Bleyer W, et al: Phase II study of VP-16-213 in childhood malignant disease: A Children's Cancer Study Group report. *Cancer Treat Rep* 63: 1755-1759, 1979.
12. Antman KH, Dyan L, et al. Response to Ifosfamide and Mesna: 124 previously treated patients with metastatic or unrespectable sarcoma. *J Clin Oncol* 1989; 7:126-31.
13. Rodriguez V, McCreche KB, Keating MJ, et al. Ifosfamide therapy for hematologic malignancies in patients refractory to prior treatment. *Cancer Treat Res* 1978; 62: 493-7.
14. Cairo MS, Krailo M, Miser J et al. Excellent results of the use of Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) in children with recurrent or refractory solid tumors. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*; 15: A1474 1996.