

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA**

**ESTUDO DE FASE I E FARMACOCINÉTICA COM
ETOPOSIDE ORAL EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM TUMORES SÓLIDOS
REFRATÁRIOS**

LAURO JOSÉ GREGIANIN

TESE DE DOUTORADO

**Porto Alegre, Brasil
2002**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA**

**ESTUDO DE FASE I E FARMACOCINÉTICA COM
ETOPOSIDE ORAL EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM TUMORES SÓLIDOS
REFRATÁRIOS**

LAURO JOSÉ GREGIANIN

Orientador: Prof. Dr. ALGEMIR LUNARDI BRUNETTO

Co-orientador: Prof. Dr. GILBERTO SCHWARTSMANN

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

**Porto Alegre, Brasil
2002**

DEDICATÓRIA

*A minha esposa Ana Cristina e ao meu filho Antônio,
pelo incentivo, compreensão, apoio e carinho.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Brunetto, pela orientação, apoio e companheirismo.

Ao Prof. Gilberto Schwartzmann, pelo estímulo a pesquisa e otimismo constantes.

À bióloga Ana Paula Caldas, pelas orientações nos cálculos das dosagens séricas de Etoposide.

À enfermeira Luciane Di Leone, pelo auxílio e orientação do preenchimento dos Formulários de Relato de Caso.

À farmacêutica Teresa Dalla Costa, pelo profissionalismo no auxílio da análise dos dados de farmacocinética do Etoposide.

À Fundação SOAD, pela acolhida generosa.

Ao Instituto do Câncer Infantil do Rio Grande do Sul, pelo apoio constante.

Aos colegas da equipe de Oncologia Pediátrica do HCPA e do HCC, pela ajuda na obtenção e registro dos dados.

Aos pacientes e seus pais, pelo exemplo de luta pela vida.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	vii
Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Quadros	x
Resumo	xi
Summary	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Epidemiologia do câncer infantil	1
1.2 Prognóstico das crianças e adolescentes portadores de câncer	2
1.3 Aspectos terapêuticos do câncer na infância e adolescência	2
1.4 Metodologia de Estudos de Novas Drogas em Oncologia	4
1.5 O Papel do Etoposide no Tratamento Antineoplásico	
1.5.1 Características Gerais	5
1.5.2 Propriedades Químicas	7
1.5.3 Mecanismo de Ação	8
1.5.4 Toxicidade	9
1.5.5 Características farmacocinéticas	10
1.5.6 Esquemas de Administração	14
2 JUSIFICATIVA	17
3 OBJETIVOS DO ESTUDO	18
3.1 Objetivo Principal	18
3.2 Objetivos Secundários	18
4 SELEÇÃO DE PACIENTES	19
4.1 Critérios de Inclusão	19
4.2 Critérios de Exclusão	20
5 DESENHO DO ESTUDO	21
5.1 Plano de Tratamento	22
5.1.1 Administração da Droga	22
5.2 Modificação da Administração do Etoposide.....	22
5.3 Duração do Estudo e <i>Follow-Up</i>	23
5.4 Tratamentos Concomitantes	
5.4.1 Tratamentos Permitidos:	23
5.4.2 Tratamentos Não Permitidos	23
5.5 Parâmetros de Avaliação de Toxicidade e Resposta	
5.5.1 Pré-Tratamento	24
5.5.2 Durante o Tratamento	26
5.6 Manejo dos Pacientes	27
5.7 Término do Estudo	27

5.8 Avaliação da Resposta ao Tratamento	27
6 ESTUDO DE FARMACOCINÉTICA	29
6.1. Dosagem da Concentração Plasmática do Etoposide	29
6.1.1. Descrição Sumária do Método	29
6.2 Cálculo dos Parâmetros Farmacocinéticos do Etoposide.....	30
7 EVENTOS ADVERSOS / TOXICIDADES	32
7.1 Evento Adverso Sério	32
8 MEDICAMENTO EM ESTUDO	34
8.1 Etoposide	34
8.2 Instruções para Uso	34
9 ASPECTOS GERENCIAIS DO ESTUDO	35
9.1 Monitorização, Auditoria e Inspeção	35
9.2 Identificação dos Pacientes	35
9.3 Registro dos Dados	35
9.4 Retenção de Arquivos	36
9.5 <i>Follow-Up</i> Confidencial	36
9.6 Consentimento Livre e Esclarecido do Paciente	36
9.7 Declaração de Helsinki	37
9.8 Modificação do Protocolo	37
10 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS	38
11 ASPECTOS ÉTICOS	39
12 RESULTADOS	40
12.1 Características Gerais	40
12.2 Eventos Adversos	42
12.3 Estudo de Farmacocinética	45
12.4 Resposta Tumoral	50
13 DISCUSSÃO	52
14 CONCLUSÃO	58
15 BIBLIOGRAFIA	59
ANEXOS	68

LISTA DE ABREVIATURAS

ASC	Área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo
C _{max}	Pico de concentração máxima no plasma
CRF	Formulário de Relato de Casos
DCE	Depuração da Creatinina Endógena
DMT	Dose Máxima Tolerável
DNA	Ácido Desoxiribonucleico
ECOG	<i>Eastern Clinical Oncology Group</i>
EQU	Exame Qualitativo de Urina
FAB	<i>French-American-British</i>
Gama-GT	Gama-Glutamil Transferase
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
LDH	Desidrogenase Lática
NCI-CTC	<i>National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria</i>
PNET	Tumor neuroectodérmico primitivo
RNA	Ácido Ribonucléico
SNC	Sistema Nervoso Central
SOAD	<i>South-American Office for Anticancer Drug Development</i> (Central Sul-Americana para o Desenvolvimento de Drogas Anticancer)
t _½	Tempo de meia-vida de eliminação
TDL	Toxicidade Dose-Limitante
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
Topo 1	Topoisomerase 1
Topo 2	Topoisomerase 2
VP-16	Etoposide
WHO	<i>World Health Organization</i>
UMC	Unidade de Monitorização Clínica

LISTA DE FIGURAS

1. Estrutura química do Etoposide	7
2. Ilustração esquemática do mecanismo de ação do Etoposide	9
3. Perfil da concentração plasmática do Etoposide <i>versus</i> tempo em crianças e adolescentes portadores de tumores sólidos refratários após a ingestão oral de Etoposide	49

LISTA DE TABELAS

1. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do Etoposide observados após infusão intravenosa em crianças.	11
2. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do Etoposide observados após ingestão via oral em crianças	13
3. Características Gerais dos Pacientes	41
4. Toxicidades hematológicas de acordo com o Nível de dose: pior grau de toxicidade apresentado pelos pacientes de acordo com o CTC - NCI durante todo o período de tratamento	43
5. Toxicidades não hematológicas de acordo com o Nível de dose: pior grau de toxicidade apresentado pelos pacientes de acordo com CTC - NCI durante todo o período de tratamento	44
6. Parâmetros farmacocinéticos do Etoposide observados em 6 pacientes após receberem uma dose de 20 mg/m^2 via oral (Nível de dose I)	47
7. Parâmetros farmacocinéticos do Etoposide observados em 7 pacientes após receberem uma dose de 25 mg/m^2 via oral (Nível de dose II)	48
8. Respostas Clínicas	51

LISTA DE QUADROS

1. Parâmetros de avaliação da toxicidade e da resposta tumoral e seu prazo de validade antes de iniciar o primeiro ciclo de Etoposide 25
2. Parâmetros de Avaliação da toxicidade e da resposta tumoral durante o tratamento com Etoposide 26

RESUMO

Introdução. Embora muitas crianças com câncer possam ser curadas, um número significativo têm resposta insatisfatória por ineficácia da terapêutica tornando necessário identificar agentes anticâncer mais efetivos contra tumores refratários ou recaídos. Estudos com Etoposide revelaram uma clara relação entre o tempo de exposição e os seus efeitos citotóxicos, mostrando resultados superiores com o uso de doses fracionadas quando comparado ao uso de uma dose única. Estudos de farmacocinética sugerem que as concentrações plasmáticas ativas de Etoposide se situa entre 1 e 5 µg/ml e que níveis acima de 5 µg/ml determinam uma mielotoxicidade importante. O Etoposide apresenta um bom espectro antitumoral mesmo em pacientes que já foram tratados por via parenteral e uma adequada biodisponibilidade pela via oral, podendo ser administrado com segurança em regime ambulatorial. Portanto, torna-se atraente a busca de esquemas de administração deste agente, os quais produzem níveis de concentração plasmática seguras pelo maior tempo possível.

Objetivos. Os objetivos deste estudo de fase I é avaliar o perfil de toxicidade, a toxicidade dose-limitante, a dose máxima tolerada, a farmacocinética plasmática e a dose segura do Etoposide oral recomendada para estudos de fase II em pacientes pediátricos portadores de tumor sólido refratário.

Materiais e Métodos. Todos os pacientes eram portadores de tumor sólido não responsivo aos tratamentos estabelecidos. A dose inicial do Etoposide foi de 20mg/m²/dose, a cada 8 horas durante 14 dias seguido de um intervalo de 7 dias antes de iniciar o próximo ciclo. A farmacocinética plasmática do Etoposide foi estudada durante o primeiro dia de tratamento e os níveis de Etoposide determinados pelo método de HPLC.

Resultados. Dezesete pacientes foram incluídos no estudo, sendo que em 13 foram realizados o estudo de farmacocinética. O número total de cursos de quimioterapia foi de 64. Nove pacientes foram incluídos no Nível de dose I, sendo que leucopenia grau 2-3 foi observada em 5. A dose foi então escalonada para 25 mg/m^2 (Nível de dose II) e fornecida a 8 pacientes subsequentes o que determinou leucopenia grau 3-4 em 4 deles. Este Nível de dose foi então considerado como DMT (Dose Máxima Tolerada). A TDL foi neutropenia. As concentrações plasmáticas máximas de Etoposide nos pacientes incluídos no Nível de dose I e II foram de 2,97 e 8,59 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, e os níveis da droga $>1 \mu\text{g/ml}$ foi mantido durante cerca de 6,3 horas após a administração da droga em ambos os níveis de dose. Resposta parcial foi observada em 1 paciente e 4 apresentaram doença estável.

Conclusões. A administração prolongada de Etoposide oral nas doses de 20 mg/m^2 a cada 8 horas durante 14 dias consecutivos, seguidos de 7 dias de repouso, foi bem tolerada e determinou uma toxicidade manejável em crianças e adolescentes portadores de doenças malignas refratárias. A dose de 20 mg/m^2 aparentemente preencheu os requisitos farmacocinéticos que objetivam melhorar o índice terapêutico do Etoposide, ou seja, a obtenção de níveis plasmáticos citotóxicos sustentados e abaixo do limite de toxicidade clínica da droga.

SUMMARY

Background. Although the majority of children with cancer can be cured, there is still a need for new agents to treat patients with relapsed or refractory tumors. Etoposide is highly schedule-dependent for its antitumor activity, showing superior results when a multiple drug administrations is compared with single high dose administration. Pharmacokinetic analysis suggested that this could be related to the greater anti-tumor effect obtained when etoposide plasma concentrations between 1 and 5 $\mu\text{g/ml}$ are sustained, avoiding the myelotoxicity observed with high plasma levels ($> 5 \mu\text{g/ml}$). Considering that the therapeutic plasma levels can be achieved with oral route, the patients can be treated in the outpatient clinic which minimizes the inconvenience and the costs associated with hospitalization. Therefore, it is essential identify an appropriate dose that produce safe therapeutic plasma levels for a longer period of time than that obtained using a high concentration over short period of time and may enhance Etoposide antineoplastic efficacy.

Objectives. The objectives of this phase I study were to evaluate the toxicity profile, dose-limiting toxicities (DLT), maximum tolerated dose (MTD), plasma pharmacokinetics and to recommend a safe fractionated dose of oral etoposide for phase II trials in pediatric patients with refractory solid tumors.

Procedure. All patients had refractory solid tumor no longer amenable to established forms of treatment. The initial dose of etoposide was 20mg/m^2 three-times daily for 14 days every 21 days (dose-level I). Etoposide plasma pharmacokinetics were studied on day 1 of treatment and determined by HPLC.

Results. Seventeen children were enrolled, 13 of whom were included in the pharmacokinetic study. The total number of courses was 64. Nine patients were included at

dose-level I and grade 2-3 leucopenia was observed in 5. The dose was escalated to $25\text{mg}/\text{m}^2$ (dose-level II) thereafter in another 8 patients and grade 3-4 leucopenia was observed in 4. This dose-level was therefore considered the MTD. The DLT was neutropenia. In patients at dose-level I and II the maximum plasma etoposide concentrations was 2.97 and $8.59\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively; and drug levels $>1\mu\text{g}/\text{ml}$ were maintained for about 6.3 hours following drug administration at both dose-levels. Partial response was observed in 1 patient and 4 patients showed a stable disease.

Conclusions. Prolonged oral Etoposide at dose of $20\text{mg}/\text{m}^2$ three-times daily for 14 days every 21 days was well tolerated in children and adolescents with refractory solid tumor. The pharmacokinetic study showed that patients included at this dose-level achieved an adequate (1 - 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) plasma concentration of Etoposide for a prolonged time.

1 INTRODUÇÃO

O câncer infantil é constituído por um amplo espectro de diferentes neoplasias que apresentam peculiaridades histológicas diversas, podendo ocorrer em qualquer órgão ou tecido do organismo. As neoplasias que incidem mais frequentemente na infância são as leucemias, os tumores do sistema nervoso central (SNC) e os linfomas. Em menor frequência, as crianças são acometidas por tumores sólidos, como neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma, tumores de células germinativas, tumores ósseos e sarcomas de partes moles. A incidência das diversas neoplasias na infância também é influenciada por fatores como idade, raça e sexo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

1.1 Epidemiologia do Câncer Infantil

A probabilidade de uma criança desenvolver câncer antes de completar 20 anos de idade é de aproximadamente 0,3 %, ou seja, um em cada 300 indivíduos desenvolve câncer entre o nascimento e 20 anos de idade (RIES et al., 1999). Nos Estados Unidos ocorreram aproximadamente 12.400 casos de câncer entre crianças e adolescentes menores de 20 anos de idade em 1998, sendo que 2.500 faleceram devido a essa causa nesse mesmo ano e considerada a quarta principal causa de óbito de crianças de 1 a 9 anos de idade (RIES et al., 1999). No Brasil, de acordo com os dados do Instituto Nacional do Câncer, em 1999 ocorreram 5.238 casos novos e 2.600 óbitos por câncer entre pacientes com idade de 0 a 19 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002).

As estatísticas norte-americanas mostram que nos últimos anos houve um aumento progressivo das taxas de incidência de tumores entre crianças e adolescentes, sobretudo a leucemia linfocítica aguda (LLA), os tumores do SNC, os linfomas não Hodgkin e os

tumores renais (RIES et al., 1999; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). É possível que esse aumento de incidência seja reflexo de uma notificação mais fidedigna dos casos.

1.2 Prognóstico das Crianças e Adolescentes Portadores de Câncer

A partir de 1975 tem se observado uma melhora progressiva dos índices de sobrevida das crianças e adolescentes portadores de câncer. A principal razão destes resultados favoráveis é o esforço dos diversos grupos cooperativos, que buscam continuamente identificar esquemas terapêuticos mais eficazes (RIES et al., 1999). A taxa de sobrevida após 5 anos do diagnóstico entre todas as crianças e adolescentes portadores de câncer aumentou de 60 para 75% durante o período entre 1975 e 1995.

Entretanto, para os pacientes portadores de tumores que não respondem ao esquema quimioterápico inicial, ou seja, os tumores refratários, e para aquelas situações em que ocorre recaída da doença, os resultados são insatisfatórios. A busca de novas drogas e/ou novos esquemas terapêuticos representa, portanto, um desafio permanente na Oncologia Pediátrica.

1.3 Aspectos Terapêuticos do Câncer na Infância e Adolescência

No presente, a estratégia terapêutica mais recomendada é a que utiliza critérios de risco de recidiva para definição do tratamento, com o objetivo de oferecer as melhores chances de cura com a menor toxicidade. Para isto é necessário um modelo de equipe interdisciplinar constituída por oncologistas pediátricos, cirurgiões pediátricos, radioterapeutas, patologistas, radiologistas, ortopedistas e neurocirurgiões. É também importante a participação de outros profissionais, como enfermeiros, assistentes sociais, psicólogos, nutricionistas e farmacêuticos.

Devido a sua complexidade, o tratamento do câncer infantil deve ser realizado em um centro especializado que disponha dos diversos especialistas e modalidades terapêuticas, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia, que podem ser indicadas isoladamente ou em combinação.

O tratamento quimioterápico consiste na utilização de agentes químicos ou medicamentos cuja ação determina a morte ou a inibição da proliferação celular. Essas drogas podem ser classificadas em grupos de acordo com seu local de ação. De uma maneira geral, os agentes alquilantes agem inibindo a replicação e transcrição do DNA; os antimetabólitos impedem a síntese dos componentes essenciais do DNA e do RNA, resultando em um defeito de sua produção; os inibidores mitóticos agem sobre a proteína tubulina durante a metáfase, impedindo a migração dos cromossomas; e, os inibidores enzimáticos interferem na ação das enzimas nucleares, entre elas a topoisomerase I e II (BALIS et al., 2001).

A quimioterapia ablativa com resgate mediante transplante autólogo de medula óssea, ou de células tronco-periféricas, tem sido utilizada para casos específicos de doença recaída ou refratária aos tratamentos convencionais (URBANO-ISPIZUA et al., 2002).

Apesar do conhecimento acumulado até o momento, as doses e os esquemas de quimioterapia são determinados por parâmetros clínicos. Os pacientes recebem doses padronizadas de acordo com o peso ou superfície corpórea, com modificações subseqüentes do esquema conforme a toxicidade (BALIS et al., 2001). Usualmente os pacientes pediátricos toleram concentrações maiores de quimioterápicos quando comparados com os adultos. Isso ocorre por influências de variáveis fisiológicas que interferem na farmacocinética e farmacodinâmica da droga, resultando em efeitos terapêuticos e tóxicos distintos (SLEVIN, 1991).

A identificação de drogas e esquemas de tratamento com índices terapêuticos mais favoráveis para os pacientes pediátricos é necessária, principalmente para os portadores de doença refratária ou recaída.

1.4 Metodologia de Estudos de Novas Drogas em Oncologia

O desenvolvimento de uma nova droga anticâncer inicia com a identificação de um composto de interesse que será submetido a estudos *in vitro* e em animais para que se possa estimar o seu efeito antitumoral. Caso houver interesse neste composto, será elaborada uma formulação farmacêutica adequada para o uso em seres humanos e a produção do composto em maior escala, viabilizando a droga para realização dos estudos pré-clínicos (SCHWARTSMANN et al., 1988, MANS et al., 2000)

Se os estudos toxicológicos e farmacológicos realizados em animais mostrarem que a droga é segura e ainda persistir o interesse neste composto, estabelece-se então uma dose recomendada para uso em estudos clínicos em seres humanos. Esta etapa clínica compreendem os estudos de fase I, II, III e IV, que devem obedecer a uma metodologia bem definida (SCHWARTSMANN et al., 1991, ARRIGO et al., 1992).

O estudo de fase I objetiva principalmente identificar o perfil de toxicidade da droga e conseqüentemente determinar o nível de dose seguro para os estudos de fase II (MANI & RATAIN, 1997). O estudo de fase I também pode fornecer informações relevantes sobre o comportamento farmacocinético assim como os possíveis efeitos antitumorais da nova droga. Os pacientes incluídos neste tipo de estudo podem apresentar diferentes tipos de câncer, porém na fase de progressão clínica da doença e sem evidência de um tratamento curativo conhecido.

O desenho dos estudos de fase I incluem de 3 a 5 pacientes por nível de dose. O primeiro nível de dose utiliza a dose identificada nos estudos pré-clínicos como sendo uma dose segura e a partir de então as doses subsequentes serão escalonadas até que seja definida a DMT e as TDL (SCHWARTSMANN, 1992, WITTES et al., 1985). A partir de então identifica-se a dose recomendada para os estudos de fase II.

O estudo de fase II objetiva avaliar os índices de respostas tumorais objetivas após a exposição a nova droga. A identificação dos eventos tóxicos também é importante nesse tipo de estudo. Os estudos de fase II incluem pacientes portadores de um tipo específico de tumor cujas dimensões possam ser mensuráveis. O número de pacientes necessário para estimar o potencial da droga é o menor possível, sendo determinado por regras estatísticas já estabelecidas (GEHAN, 1961, WITTES et al., 1985, MARSONI et al., 1987).

Os estudos de fase III objetivam comparar um tratamento convencional utilizado em um tumor específico com um esquema que inclui um novo composto. Trata-se de um estudo prospectivo e randomizado em que um grupo de pacientes é incluído em cada braço (SCHWARTSMANN et al., 1988, SCHWARTSMANN et al., 1991, SCHWARTSMANN & WORKMANN, 1993). Se forem identificadas vantagens terapêuticas e/ou tóxicas entre os pacientes que receberam a droga nova, este esquema será estendido a um número maior de pacientes através dos estudos de fase IV.

Finalmente, o estudo de fase IV permite estimar com maior precisão o real valor do novo composto para o tratamento da doença em questão, assim como a identificação mais precisa dos seus efeitos colaterais (ARRIGO et al., 1992, MANS et al., 2000).

1.5 O Papel do Etoposide no Tratamento Antineoplásico

1.5.1 Características Gerais

Etoposide (VP-16) é um derivado semi-sintético do vegetal podofilotoxina que apresenta atividade contra uma variedade de tumores malignos. Em 1971, foram realizados os primeiros estudos clínicos com o Etoposide administrado por via parenteral, sendo aprovado pela *Food and Drug Administration*, nos Estados Unidos, em 1983. Atualmente é considerado um quimioterápico essencial no tratamento contra neoplasias que incidem em

adultos, como carcinoma testicular, carcinoma de pequenas células de pulmão e linfomas não Hodgkin (CHABNER & LONGO, 2001; POMMIER et al., 2001). Essa droga também tem sido usada via parenteral nos regimes de quimioterapia de primeira linha contra uma série de tumores que incidem na faixa etária pediátrica, como neuroblastoma, leucemia aguda, sarcoma de Ewing, tumores de partes moles, osteossarcoma e tumor de Wilms (LOWIS & NEWELL, 1996). A combinação do Etoposide com Ifosfamida e Carboplatina é potencialmente curativa para os pacientes pediátricos portadores de alguns tumores recidivados (LOWIS & NEWELL, 1996; PRETI et al., 1998; LOSS et al., 2002). O Etoposide também foi incluído em esquemas de quimioterapia mieloablativa utilizados como condicionamento pré-transplante de medula óssea (GADNER et al., 1992; MOTZER et al., 1993; BIAGI et al., 2000; KROGER et al., 2000).

1.5.2 Propriedades Químicas

A fórmula química do Etoposide é $C_{29}H_{32}O_{13}$ e seu peso molecular é 588,6 Da. A molécula do Etoposide é constituída por um D-glucopiranosídeo, um esqueleto policíclico e um anel dimetoxifenol (Figura 1). A apresentação para infusão intravenosa é pouco solúvel em água, sendo recomendada uma diluição mínima de 0,4 mg/ml de solução aquosa, permanecendo estável durante 24 horas em temperatura ambiente (STÄHELIN & VON WARTBURG, 1991).

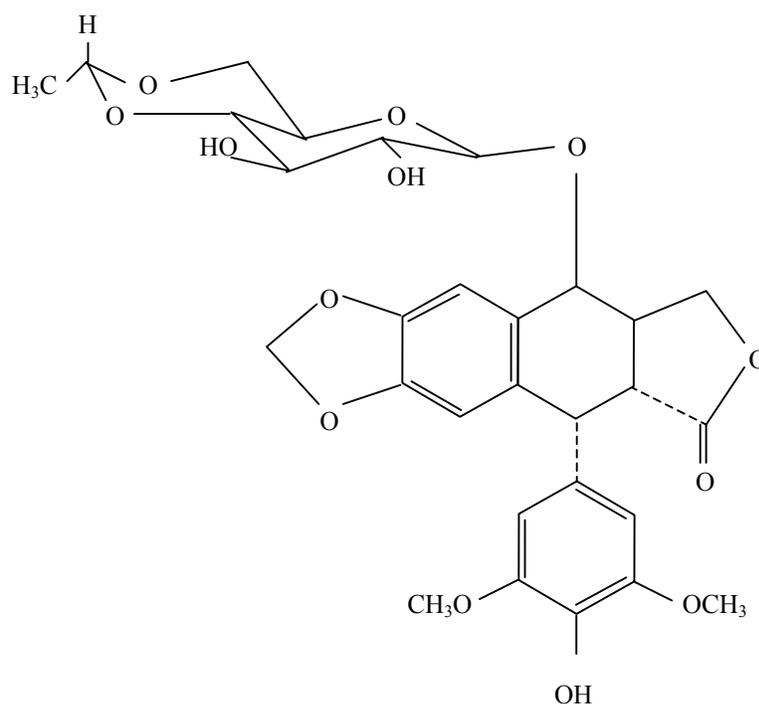


Figura 1. Estrutura química do Etoposide (STÄHELIN & VON WARTBURG, 1991).

1.5.3 Mecanismo de Ação

Long e Minocha (1983) foram os primeiros pesquisadores a descrever que o efeito citotóxico do Etoposide estaria provavelmente associado a sua interferência na ação da enzima nuclear Topo II durante o ciclo celular normal. A ação dessa enzima é fundamental para a duplicação do DNA. Durante o processo normal de replicação do DNA a matriz protéica enfrenta alguns problemas topológicos enquanto ocorre o desnovelamento ao redor do seu próprio eixo. Para resolver este problema, o complexo de enzimas Topoisomerases liga-se à matriz protéica formando o complexo DNA-Topoisomerase, determinando uma clivagem provisória em uma fita do DNA. Após esta clivagem, esse complexo enzimático produz uma abertura através da qual permite a passagem da outra fita do DNA, evitando assim que desenvolva a distensão forçada. A próxima etapa é a religação da fita clivada no mesmo ponto de quebra e finalmente a dissociação entre o DNA e o complexo enzimático (Figura 2) (ZWELLING, 1985; GLISSON & ROSS, 1987; POMMIER et al., 2001). Atualmente sabe-se que o Etoposide age estabilizando o complexo DNA-Topo II, sem interferir no processo de clivagem mas impedindo a etapa de religação do ponto de quebra e conseqüentemente que a replicação avance ao longo da fita de DNA. Esta quebra irreversível do DNA leva a uma interrupção do ciclo celular determinando a morte da célula (LIU, 1989; POMMIER & KOHN, 1989; POMMIER et al., 2001).

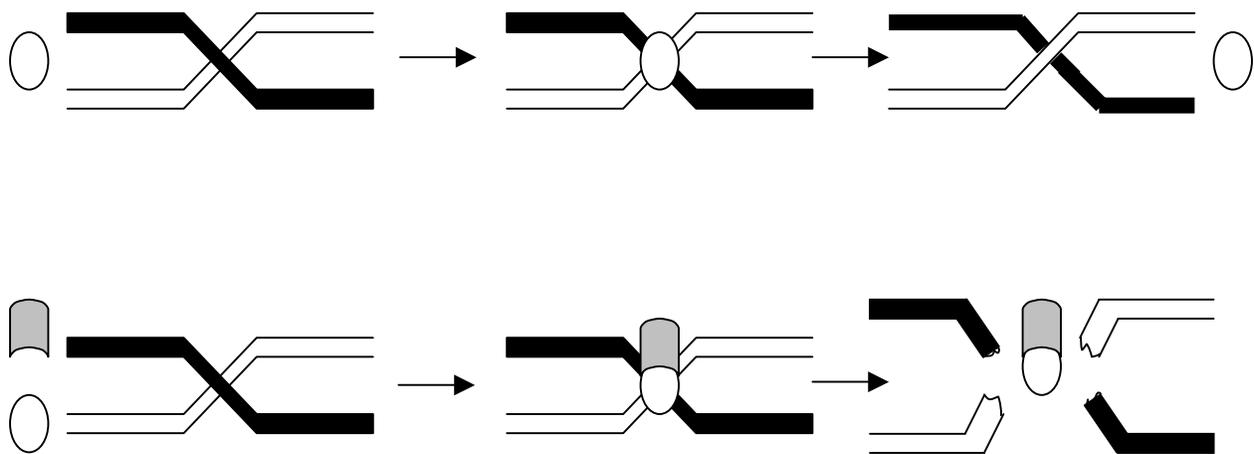


Figura 2. Ilustração esquemática do mecanismo de ação do Etoposide. A Topo II () interage com o DNA para desencadear reações de clivagem necessárias para a replicação celular normal. O Etoposide () liga-se ao complexo DNA-Topo II, determinando quebra na fita do DNA (CHABNER & LONGO, 2001).

1.5.4 Toxicidade

A mielossupressão é a toxicidade dose-limitante (TDL) do Etoposide e correlaciona-se diretamente com os níveis plasmáticos e com a duração da exposição à droga (SLEVIN, 1990). As contagens dos leucócitos atingem o menor valor entre 5 e 15 dias após a administração do Etoposide, com recuperação completa entre 24 a 28 dias (SLEVIN, 1990). Trombocitopenia ocorre menos frequentemente, sendo que as contagens das plaquetas atingem os valores mínimos entre 9 a 16 dias. (POMMIER et al., 2001; SLEVIN, 1990; WHO REPORTING, 1979). Diarréia ocorre ocasionalmente (POMMIER et al., 2001). As náuseas e vômitos são infreqüentes com doses convencionais do Etoposide, sendo mais comuns após a ingestão oral, mas esse efeito normalmente é de

intensidade leve a moderada e raramente exige suspensão da terapia (SLEVIN, 1990). Mucosite também pode ser observada, principalmente após o uso de altas doses de Etoposide. Alopecia é reversível, ocorrendo em cerca de 20% dos pacientes e tornando-se completa quando são atingidas doses acima de 500 mg/m² (POMMIER et al., 2001). As reações de hipersensibilidade, como broncoespasmo e reação cutânea, são infreqüentes, sendo prontamente revertidas com corticóides e anti-histamínicos (SIDDAL et al., 1989). Hipotensão arterial pode ocorrer após uma infusão intravenosa rápida do Etoposide, quando se observam períodos de maior concentração plasmática. Entretanto, esse efeito pode ser prevenido administrando-se a droga mais lentamente (CHABNER & LONGO 2001). É freqüente ocorrer elevação das enzimas hepáticas, principalmente após a infusão de doses muito elevadas de Etoposide (BALIS et al., 2001).

O uso prolongado de baixas doses de Etoposide está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de uma forma distinta de leucemia mielóide aguda secundária, caracterizada pelo curto período de latência, presença da translocação cromossômica envolvendo o cromossoma 11 banda q23 e subtipo morfológico FAB M4 ou M5 (BALIS et al., 2001). O risco de desenvolver essa forma de leucemia foi estimado entre 5 e 12% das crianças portadoras de leucemia linfocítica aguda tratadas com altas doses acumuladas de Etoposide (SMITH et al., 1994). As alterações cromossômicas desencadeadas pelo uso crônico dessa droga podem ser responsáveis por esse efeito colateral (POMMIER et al., 1989).

1.5.5 Características Farmacocinéticas

A farmacocinética do Etoposide administrado via intravenosa foi extensamente estudada em adultos, sendo identificada uma grande variação interpaciente dos valores do

pico de concentração máximo no plasma (C_{max}), do volume de distribuição (Vd), da meia vida de eliminação ($t_{1/2}$), do *clearance* corporal total (Cl_t) e da área sob a curva de concentração plasmática *versus* tempo (ASC) (LOWIS et al., 1993). Os estudos de farmacocinética realizados em crianças demonstraram que também existe uma grande variabilidade dos valores dessas características farmacocinéticas do Etoposide nessa população. A Tabela 1 resume os principais parâmetros farmacocinéticos observados por estudos realizados em crianças após a administração intravenosa de Etoposide.

Tabela 1. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do Etoposide observados após infusão intravenosa em crianças.

N. de pacientes	Dose (mg/m ²)	$t_{1/2}$ (h)	N. de compartimentos	Vd (l/m ²)	<i>Clearance</i> (ml/min/m ²)		Referência
					Plasmático	Renal	
9	200	3 - 5	2				Snodgrass et al, 1980
6	95-216	3,37 ± 0,5	2	10 ± 3,7	39,3 ± 6,6		D'Incalci et al, 1982
9	200-250	5,8 ± 3,2	2	4,8 ± 2,8	17,8 ± 11,2		Evans et al, 1982
8	200	7,2 ± 0,7	2	6,8 ± 0,5	19 ± 2	11 ± 2	Hutson et al, 1983
8	200	6,5 ± 1,6	2	7,2 ± 1,7	20,9 ± 5,4	9,5 ± 3,4	Sinkule et al, 1984
33	89-208	1,4 - 11,2	2	3,2 ± 8,4	15 - 24	14 - 26	Lowis et al, 1993
9	100 - 150	3,3 - 8,8					Pinkerton et al, 1993
12	50	3,6 ± 2,2		6,8 ± 2,2	24,1 ± 7		Chen et al, 2001

Legenda: $t_{1/2}$, tempo de meia-vida de eliminação; Vd, volume de distribuição.

A farmacocinética do Etoposide administrado via oral também apresenta uma variabilidade considerável interpaciente e intrapaciente, provavelmente em decorrência da interferência dos fatores relacionados à doença de base, do uso de drogas concomitantes e principalmente das diferenças fisiológicas (SLEVIN, 1991; MANI & RATAIN, 1997). A

Tabela 2 resume alguns parâmetros farmacocinéticos observados após a ingestão oral do Etoposide em crianças. O Etoposide apresenta uma biodisponibilidade média de 50% quando administrado via oral em doses inferiores a 200 mg/m^2 , ocorrendo uma diminuição da fração absorvida após a ingestão de doses mais elevadas (STEWART et al., 1985; TAAL et al., 1994; SLEVIN et al., 1989a).

Após administração oral em crianças, o Etoposide apresenta uma variabilidade considerável no V_d , com valores entre 3 e 10 l/m^2 (LOWIS et al., 1993, D’Incalci et al., 1982). Não foi detectada uma concentração significativa dessa droga no líquido (SLEVIN, 1991a). As frações da droga ligadas à albumina têm sido próximas de 96% (POMMIER et al., 2001). O metabolismo do Etoposide ainda não foi completamente elucidado. Nos pacientes pediátricos que recebem Etoposide oral, a excreção renal representa 30 a 40% do Cl_t da droga, porém esta porcentagem excretada na urina diminui à medida que se aumenta a dose administrada (POMMIER et al., 2001). O *clearance* renal tem sido entre 6 e 10 ml/min/m^2 , independente da dose infundida (SLEVIN, 1991a). A análise farmacocinética do Etoposide infundido em pacientes portadores de insuficiência renal demonstra que ocorre um prolongamento do $t_{1/2}$, o que aumenta o risco de toxicidade clínica (POMMIER et al., 2001). Nesses casos sugere-se um ajuste de dose proporcional ao *clearance* de creatinina (JOEL et al., 1991a). Aproximadamente 40% do Etoposide administrado é metabolizado e eliminado via hepática (POMMIER et al., 2001; BALIS et al., 2001). As alterações na função hepática determinam oscilações imprevisíveis na cinética do Etoposide. A redução na conjugação do Etoposide a metabólitos inativos ocasiona um aumento na fração livre da droga no plasma, e por sua vez a presença de concentrações plasmáticas elevadas de Etoposide não conjugado pode induzir a um aumento na velocidade do *clearance* renal, compensando a redução do *clearance* hepático (LOWIS et

al.,1993). Isso pode explicar por que os pacientes portadores de insuficiência hepática não apresentam diferenças marcadas no Clt do Etoposide quando comparados aos pacientes com função hepática normal, tornando desnecessário o ajuste de dose dessa droga (D'INCALCI et al., 1986; BALIS et al., 2001).

Tabela 2. Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do Etoposide observados após ingestão via oral em crianças.

N. de pacientes	Dose (mg/m ²)	t _{1/2} (h)	C _{max} (µg/ml)	ASC (µg·h/ml)	Vd/f (l/m ²)	Clearance		Referência
						Plasmático (ml/min/m ²)	Biodisponibilidade (%)	
8	100 – 200	6 ± 1					91	D'Incalci et al, 1982
6	100						67 ± 17	Harvey et al, 1984
	400						44 ± 21	
14	160	6,8					48 ± 17	Hande et al, 1984
10	200	7,2 ± 1,9	9,6 ± 4	75 ± 24,8	15,2 ± 6,3	24 ± 8,7	52 ± 17	Stewart et al, 1985
7	400	6,7 ± 1,5						Harvey et al, 1985a
8	100	6,9 ± 1						Harvey et al, 1985 b
6	400	7,3 ± 2,1						
6	200	9,8 ± 3						Harvey et al, 1986
	400	7 ± 1,2						
	600	7 ± 2						
15	100		1,94 ± 1	20,5 ± 5,9				van der Gaast et al,
	50		1,61 ± 0,64	19,2 ± 7				1992
	25		1,46 ± 0,63	18,4 ± 14,6				
9	150 - 300	2,3 – 6,2	15,5 – 28,4				35 - 88	Pinkerton et al., 1993
18	25	5,8	0,35	1,8		41,2		Sonnichsen et al, 1995
	50		1,69	8		16,8		
	60		1,7	9,8		17,2		
	75		1,67	8,9		23,7		
17	125	6,9	9,9	62				de Jong et al, 1997

Legenda: $t_{1/2}$, meia-vida de eliminação; C_{\max} , pico de concentração máxima no plasma; ASC, área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo; V_d/f , volume de distribuição aparente com relação à biodisponibilidade.

1.5.6 Esquemas de Administração

Existem diversos esquemas de administração via intravenosa do Etoposide na população pediátrica, com doses variando de 50 a 200 mg/m²/dia de 3 a 5 dias, repetidas em intervalos de 3 a 4 semanas (LOWIS & NEWELL, 1996; STEWART et al., 1985).

Os estudos do mecanismo de ação e da farmacocinética do Etoposide realizados nos últimos anos revelaram uma clara relação entre o tempo de exposição e seus efeitos citotóxicos (JOEL et al., 1989). Estudos *in vitro* observaram que as concentrações mínimas ativas do Etoposide em várias linhas tumorais humanas em cultura, situam-se entre 1 e 5 µg/ml (POMMIER et al., 2001), ao mesmo tempo que concentrações acima de 5 µg/ml produzem toxicidade reproduzível em culturas de células hematopoiéticas normais (SCHWARTSMANN et al, 1991). Os estudos clínicos confirmam os achados dos modelos experimentais em que concentrações plasmáticas entre 1 e 5 µg/ml parecem ser suficientes para determinar o efeito antineoplásico e que, entretanto, níveis acima de 5 µg/ml estão freqüentemente associados a uma mielotoxicidade severa (LOWIS & NEWELL, 1996; CLARK et al., 1989; SLEVIN et al., 1989b; SPLINTER et al., 1992).

Cavalli e colaboradores (1978) realizaram o primeiro estudo clínico explorando a relação entre a eficácia antineoplásica e o tempo de exposição ao Etoposide e observaram que a administração oral durante 3 dias determinava uma resposta terapêutica superior quando comparada à infusão intravenosa em dose única em adultos portadores de câncer de pulmão de pequenas células. Essa observação foi posteriormente sustentada por Slevin e colaboradores (1989b), ao publicarem os resultados de um estudo comparativo randomizado em 39 pacientes portadores de câncer de pulmão tratados com Etoposide na dose de 500 mg/m² em infusão intravenosa contínua durante 24 horas, ou fracionado em

doses diárias de 100 mg/m² repetidas por cinco dias, sendo observada uma taxa de resposta de 10 e 89%, respectivamente. Nesse estudo, a análise farmacocinética identificou que os níveis plasmáticos do Etoposide mantiveram-se acima de 1 µg/ml durante um período de tempo maior entre os pacientes que receberam a dose fracionada em comparação com o grupo que recebeu a dose única. O efeito tóxico mais comum foi a mielossupressão.

Clark e colaboradores (1991 e 1992) realizaram dois estudos comparativos em que pacientes portadores de câncer de pulmão de pequenas células receberam ou duas doses diárias ou uma dose única de Etoposide oral e observaram uma resposta tumoral mais rápida no grupo que recebeu as doses fracionadas.

Portanto, tornou-se atraente a identificação de um esquema de administração do Etoposide via oral que produzissem níveis plasmáticos terapêuticos durante um período de tempo mais prolongado que o determinado por uma dose em *bolus*, podendo proporcionar, assim, uma maior eficácia antineoplásica (CUNNINGHAM et al., 1986; CLARK et al., 1989; JOHNSON et al., 1992; SCHWARTSMANN et al., 1997). Essa estratégia tem sido avaliada por vários grupos, incluindo o nosso, com resultados preliminares de certa forma animadores (SCHWARTSMANN et al., 1991, SPRINZ et al., 1993; SPRINZ et al., 2001).

O uso prolongado do Etoposide oral como tratamento alternativo para administração intravenosa foi relativamente bem tolerado pelos pacientes adultos e pediátricos (DAVIDSON et al., 1993; SONNICHSEN et al., 1995; NEEDLE et al., 1997; SPRINZ et al., 2001). Em um estudo de fase I em crianças, Davidson e colaboradores (1993) observaram um alívio significativo da dor determinada pelo tumor em 11 dos 15 pacientes após o uso de Etoposide oral; a mielotoxicidade foi o efeito adverso mais importante. Mathew e colaboradores (1994) realizaram um estudo de fase I e de farmacocinética em

crianças que receberam Etoposide oral administrado a cada 8 horas durante 21 dias. A DMT foi de $60 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ e a mielossupressão foi a TDL.

A eficácia do uso de baixas doses de Etoposide oral em tumores pediátricos refratários ou recaídos foi avaliada em pacientes portadores de neuroblastoma e de tumores do SNC, porém os resultados mostraram apenas uma aparente atividade antineoplásica (LOWIS & NEWELL, 1996; NEEDLE et al., 1997; CHAMBERLAIN, 1993; KUSHNER et al., 1999; KORONES et al., 2000).

Em nossa instituição, a toxicidade clínica e a análise da farmacocinética plasmática do Etoposide administrado via oral em doses fracionadas foram avaliadas em um estudo de fase I conduzido em pacientes adultos portadores de tumor sólido (SCHWARTSMANN et al., 2000). Nesse estudo, o Etoposide foi administrado em doses de 15 a 25 mg/m^2 de 8/8 horas durante 14 dias em ciclos de 21 em 21 dias, sendo a dose de 20 mg/m^2 considerada segura para estudos de fase II em adultos. Nessa dose os níveis plasmáticos de Etoposide mantiveram-se durante um período de tempo prolongado dentro da faixa terapêutica, sem a ocorrência de picos acima de $5 \text{ } \mu\text{g/ml}$, usualmente associados a mielossupressão severa (SPRINZ et al., 2001).

2 JUSTIFICATIVA

Embora a maioria das crianças com câncer possa ser curada, um número significativo apresenta resposta terapêutica insatisfatória ou complicações tóxicas graves. Portanto, é necessário identificar agentes anticâncer mais efetivos e menos tóxicos.

Considerando-se que existem evidências na literatura de que o Etoposide oral produz resposta objetiva em vários tumores sólidos em pacientes adultos, pode ser administrado com segurança em um regime ambulatorial, apresenta baixa toxicidade e menor custo, essa alternativa merece estudos para que seu papel seja melhor definido em crianças e adolescentes com neoplasias malignas sem opção de tratamento curativo.

O objetivo deste estudo de fase I foi investigar a atividade do Etoposide administrado por via oral como monoterapia em pacientes pediátricos e adolescentes com tumores sólidos refratários aos tratamentos curativos reconhecidos. A droga foi administrada respeitando-se os seus níveis séricos mínimos eficazes, pretendendo-se oferecer concentrações ativas e seguras de Etoposide durante um maior tempo de exposição diário. Essa estratégia pretendia melhorar o índice terapêutico do Etoposide, mediante uma metodologia racional. A dose inicial empregada foi de 20 mg/m^2 de 8/8 horas, por duas semanas, seguida por um intervalo de uma semana sem a administração da droga. A escolha dessa dose inicial foi definida a partir de um estudo anterior em adultos em nossa instituição (SPRINZ et al., 2001).

3 OBJETIVOS DO ESTUDO

Os objetivos deste estudo utilizando Etoposide oral em crianças e adolescentes com tumores sólidos sem alternativa de tratamento curativo foram:

3.1 Objetivo Principal

- 1) identificar uma dose segura de Etoposide em intervalos de 8 horas durante 14 dias.

3.2 Objetivos Secundários

- 1) determinar o perfil de toxicidade nos diferentes níveis de dose em crianças e adolescentes portadores de tumores sólidos refratários ou recaídos;
- 2) determinar a DMT;
- 3) identificar os parâmetros farmacocinéticos nos diferentes níveis de dose estudados;
- 4) identificar as respostas tumorais objetivas.

4 SELEÇÃO DE PACIENTES

4.1 Critérios de Inclusão

Neste estudo foram incluídos os pacientes atendidos no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e no Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica do Hospital da Criança Conceição (HCC) que preencheram os seguintes critérios:

- 1) idade inferior a 18 anos no momento da entrada no estudo;
- 2) diagnóstico comprovado de tumor sólido maligno, mediante exame histopatológico ou citopatológico;
- 3) progressão da doença com tratamento prévio e desconhecimento de um tratamento curativo;
- 4) expectativa de vida ≥ 2 meses;
- 5) *performance* clínica (ECOG-WHO) 0 - 2 (Anexo 1);
- 6) peso superior a 15 kg;
- 7) níveis séricos de transaminases e bilirrubinas até duas vezes o limite superior da normalidade;
- 8) contagem de células sanguíneas acima dos seguintes valores: granulócitos $\geq 1000/\mu\text{l}$, Plaquetas $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}$ e hemoglobina $\geq 9 \text{ g/dl}$;
- 9) DCE $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; foi solicitado somente nos casos de valores limítrofes de creatinina ou de tratamento nefrotóxico prévio;
- 10) ausência de infecção graus 3 ou 4 (Anexo 3);
- 11) ausência de doença crônica ativa de risco;

- 12) ausência de doença mental;
- 13) Documento de Consentimento Livre e Esclarecido assinado;
- 14) ausência de história de alergia ao Etoposide;
- 15) se o paciente fosse portador de doença no sistema nervoso central, não deveria apresentar sintomas neurológicos graves (grau 3 ou 4 da classificação do *National Cancer Institute – Common Toxicity Criteria*, NCI-CTC);
- 16) se o paciente apresentasse infiltração neoplásica na medula óssea, as contagens das células do sangue periférico deveriam estar dentro dos valores aceitos pelo estudo.

4.2 Critérios de Exclusão

- 1) gravidez ou lactação;
- 2) enfermidade severa física ou psiquiátrica capaz de interferir no estudo ou na tolerância do paciente ao tratamento;
- 3) tratamento com drogas que afetam a medula óssea e que não puderam ser interrompidas;
- 4) pacientes com impossibilidade de coletar urina durante o período de 24 horas para o cálculo da DCE.

5 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo de fase I não randomizado, em que pacientes consecutivos receberam Etoposide via oral durante duas semanas (dias 1 a 14 do ciclo), seguido por um intervalo de uma semana sem receber a medicação (dias 15 a 21 do ciclo).

As coletas de sangue para a análise farmacocinética foram realizadas durante as primeiras 8 horas do primeiro ciclo de tratamento nos pacientes cujos responsáveis concordaram com este estudo. Essas coletas foram feitas antes da administração oral do Etoposide e nas horas 1, 3, 5 e 8 subsequentes, considerando-se a hora 0 como o momento imediatamente anterior à ingestão da medicação. Após a realização do estudo farmacocinético do quinto paciente, o cronograma de coleta nos pacientes seguintes foi modificado, sendo que em um paciente foi acrescentada uma coleta adicional na hora 2 e em 6 pacientes a amostra da hora 3 foi substituída pela hora 2, com o objetivo de identificar mais precisamente o momento do pico de concentração plasmática máxima do Etoposide.

Foram formados grupos com pelo menos 6 pacientes para cada nível de dose até ser identificada a DMT, ou seja, a dose máxima que pode ser administrada com segurança (GEHAN, 1991; MANI & RATAIN, 1997). Os pacientes do primeiro grupo receberam a dose de 20 mg/m^2 (Nível de dose I) a cada 8 horas e os pacientes do grupo subsequente receberam um incremento conforme a escala modificada de Fibonacci (CARTER et al., 1977) (Anexo 2). No segundo grupo os pacientes receberam a dose de 25 mg/m^2 (Nível de dose II), que determinou a ocorrência de TDL em 3 pacientes. O escalonamento da dose foi suspenso e posteriormente foram incluídos 3 pacientes adicionais para receberem a dose imediatamente inferior, ou seja, 20 mg/m^2 . Não foram reescaloadas doses no mesmo grupo de pacientes.

5.1 Plano de Tratamento

5.1.1 Administração da Droga

- 1) Droga: Etoposide
- 2) Dose inicial: 20 mg/m²/dose
- 3) Dose subsequente: 25 mg/ m²/dose
- 4) Via de administração: oral
- 5) Esquema: D1 até D14, de 8 em 8 horas a cada 21 dias x 12 ciclos
- 6) Número de ciclos previstos: 12, podendo ser suspensos antes caso ocorresse alguma das situações descritas na seção 5.7

5.2 Modificação da Administração do Etoposide

A modificação da administração do Etoposide foi realizada conforme a ocorrência de toxicidade hematológica demonstrada pelo hemograma, ou de acordo com critérios clínicos laboratoriais no caso de toxicidade não hematológica, observando-se as condições abaixo:

- 1) se antes de iniciar um ciclo de Etoposide o hemograma mostrar uma contagem absoluta de granulócitos inferior a 1.000/ μ l e/ou plaquetas inferior a 100.000/ μ l aguardava-se uma semana e avaliava-se novamente. Se houvesse recuperação, administrava-se o ciclo subsequente, caso contrário repetia-se novamente o exame em uma semana. A persistência da toxicidade hematológica grau 4 durante mais de 14 dias foi utilizada para determinar a DMT. Nesses casos era encerrada a participação do paciente no estudo;

- 2) toxicidades não hematológicas graus 3 e 4 foram avaliadas individualmente para definir uma possível suspensão da droga;
- 3) toxicidades hematológicas grau 4 e não hematológicas graus 3 ou 4 foram utilizadas para definir a DMT.

5.3 Duração do Estudo e Acompanhamento dos Pacientes

A inclusão dos pacientes neste estudo iniciou no mês de agosto de 1998 e encerrou em julho de 2000.

Estava previsto o número máximo de 12 ciclos de Etoposide para cada paciente. Após o final do estudo, os pacientes seguiram as avaliações em intervalos de 4 a 6 semanas ou conforme a indicação médica. Os efeitos colaterais relacionados ao tratamento foram acompanhados até sua resolução e os sintomas associados ao tumor foram observados até ocorrer progressão da doença, o uso de outra terapia antitumoral adicional ou óbito.

5.4 Tratamentos Concomitantes

Foram realizados tratamentos auxiliares conforme indicação clínica, sendo todos especificados na ficha clínica.

5.4.1 Tratamentos Permitidos:

- 1) antieméticos;
- 2) antitérmicos;
- 3) analgésicos;
- 4) condutas antialérgicas;
- 5) antibióticos;

- 6) radioterapia paliativa para controle da dor ou por outros motivos sem intenções curativas;
- 7) suporte hemoterápico.

5.4.2 Tratamentos Não Permitidos

Outros medicamentos de pesquisa ou tratamento antitumoral durante a participação no estudo.

5.5 Parâmetros de Avaliação da Toxicidade e da Resposta

5.5.1 Pré-Tratamento

O Quadro 1 indica os parâmetros utilizados para avaliação da toxicidade e resposta e seu prazo de validade.

Quadro 1. Parâmetros de avaliação da toxicidade e da resposta tumoral e seu prazo de validade antes de iniciar o primeiro ciclo de Etoposide.

Parâmetro	Procedimento		Validade dos parâmetros antes do 1º ciclo
	Obrigatório	Conforme a indicação	
História e exame físico (avaliação das toxicidades)	+		7 dias
<i>Performance</i> clínica (ECOG)	+		7 dias
Hemograma e contagem de plaquetas	+		14 dias
Testes bioquímicos (1)	+		14 dias
EQU/ creatinina/ DCE (2)	+		14 dias
Raio X de tórax	+		30 dias
Ecografia do sítio da doença	+		30 dias
TC do sítio da doença	+		30 dias
Aspirado + Biópsia de medula óssea	+		30 dias
Cintilografia do esqueleto		+	30 dias
Ecocardiograma (3)		+	90 dias
Citopatológico do líquor		+	30 dias
Cintilografia com gálio		+	30 dias
RNM do sítio da doença		+	30 dias

(1) Uréia, creatinina, sódio, potássio, fosfatase alcalina, GamaGT, TGO, TGP, LDH, bilirrubinas;

(2) DCE foi solicitada somente em casos de valores limítrofes de creatinina ou de tratamento nefrotóxico prévio;

(3) Se o ecocardiograma fosse anormal, a validade do exame seria de 30 dias.

5.5.2 Durante o Tratamento

O Quadro 2 indica os parâmetros utilizados para avaliação da toxicidade e resposta durante o tratamento com Etoposide.

Quadro 2. Parâmetros de Avaliação da toxicidade e da resposta tumoral durante o tratamento com Etoposide.

Parâmetro	Entre D10 - D14	Ao final de cada ciclo	Cada 2 Ciclos	Cada 4 ciclos
História e exame físico (avaliação das toxicidades)	+	+		
Hemograma e contagem de plaquetas	+	+		
<i>Performance</i> clínica (ECOG)		+		
Testes bioquímicos (1)		+		
Raio X de tórax			+	
Ecografia do sítio da doença			+	
DCE (2)			+	
Cintilografia do esqueleto (2)				+
Ecocardiograma (2)				+
Aspirado + Biópsia de medula óssea (2)				+
Citopatológico do líquor (2)				+
Cintilografia com gálio (2)				+
TC do sítio da doença (2)				+
RNM do sítio da doença (2)				+

- (1) Uréia, creatinina, sódio, potássio, fosfatase alcalina, GamaGT, TGO, TGP, LDH e bilirrubinas;
- (2) Se alterado pré-tratamento ou conforme a indicação médica.

5.6 Manejo dos Pacientes

As avaliações clínicas dos pacientes foram realizadas durante as consultas no ambulatório do Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA e no Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica do HCC entre o D10 e o D14 e antes de iniciar-se cada ciclo.

5.7 Término do Estudo

A retirada do paciente do estudo estava prevista nas seguintes situações:

- 1) nos casos de resposta completa ou progressão da doença (seção 5.8);
- 2) nos casos de toxicidade de grau 4, de acordo com o CTC, que determinasse atraso em mais de duas semanas no início do ciclo subsequente (Anexo 3);
- 3) nos casos em que outra doença grave fosse diagnosticada paralelamente e que pudesse comprometer a qualidade de vida ou a sobrevivência do paciente;
- 4) ao completar 12 ciclos de tratamento;
- 5) desistência do paciente ou do responsável;
- 6) óbito.

5.8 Avaliação da Resposta ao Tratamento

Foram utilizados os critérios da OMS para avaliar a resposta ao tratamento nos pacientes que completaram pelo menos 2 ciclos de Etoposide (WHO, 1979). A presença de resposta precoce, ou seja, antes de completar o segundo ciclo de Etoposide, também foi registrada. Os critérios de resposta ao tratamento foram:

- 1) Resposta Completa - resolução de todas as lesões conhecidas com duração de pelo menos 4 semanas. Se possível deve ser realizada uma nova biópsia para a confirmação da ausência da neoplasia;

- 2) Resposta Parcial - redução de pelo menos 50% do tamanho de todas as lesões (medido pelo produto dos diâmetros perpendiculares mais longos de uma lesão palpável ou visível por exames complementares ou volume computado);
- 3) Doença Estável - redução do tumor em menos de 50% ou a um crescimento de no máximo 25%, sem o aparecimento de novas lesões;
- 4) Progressão da Doença - surgimento de novas lesões ou crescimento maior que 25% das lesões antigas.

6 ESTUDO DE FARMACOCINÉTICA

6.1 Dosagem da Concentração Plasmática do Etoposide

As concentrações plasmáticas do Etoposide foram medidas por meio da adaptação do método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) descrito por STRIFE & JARDINE (1980), junto ao Laboratório da Fundação SOAD para Pesquisa do Câncer.

6.1.1 Descrição Sumária do Método

- 1) Foram coletadas 5 amostras de sangue (5ml/amostra) nas primeiras 8 horas do primeiro ciclo de tratamento, ou seja, antes da primeira dose do Etoposide (hora 0) e em 4 momentos subseqüentes, horas 1, 3, 5 e 8. Para alguns pacientes incluídos no segundo nível de dose, a coleta da hora 3 foi substituída pela coleta na hora 2 (ver Seção 5).
- 2) Imediatamente após a coleta, as amostras foram centrifugadas e o soro dividido em alíquotas e armazenadas a -80°C . Depois de descongeladas, foi realizada a extração com clorofórmio e o extrato foi dissolvido em metanol UV/HPLC espectroscópico e água destilada. O teneposide foi utilizado como controle interno.
- 3) A concentração do Etoposide nas amostras foi quantificada a partir desse homogeneizado pela técnica de HPLC.
- 4) As análises em HPLC foram realizadas usando-se uma coluna de fase reversa μ Bondapak C18 (3.9 x 150mm, 10 μm *particles*; Waters-Milipore Corporation, Milford, MA, USA) conectada ao sistema de liberação de solvente L-6000, um detector L-4000 UV e um integrador D-2500 (Hitachi Ltd, Tokyo, Japan).
- 5) A coluna analítica foi protegida com a coluna μ Bondapak C18 Guard-Pak Insert (Waters-Milipore Corporation, Milford, MA, USA). A fase móvel consistiu de metanol

a 60% em água destilada. A taxa de fluxo foi de 0,7 ml/minuto. O comprimento de onda utilizado foi de 254 nm, sendo o limite mínimo de detecção de 0,1µg de Etoposide por ml de soro.

6.2 Cálculo dos Parâmetros Farmacocinéticos do Etoposide

A concentração plasmática do Etoposide (em µg/ml), em cada tempo de coleta, foi calculada pela medida das áreas do pico do Etoposide apresentado no cromatograma, intrapolação dessa informação numa linha calibrada e correção para perda durante a extração relacionada à recuperação do padrão interno. A concentração do Etoposide em cada tempo foi obtida pela média de duas determinações independentes. Com base nesses cálculos, foram construídos gráficos de concentração (µg/ml) *versus* tempo (horas), utilizando-se os programas de computação Excel (Microsoft Corp., Tedmond, Washington, 1997) e Slide Write (Advanced Graphics Software, Inc., Ca, USA, 1983-1993). Os parâmetros farmacocinéticos não compartimentais foram calculados com auxílio do *software* Excel (Microsoft Corp., Tedmond, Washington, 1997) e a análise compartimental com o programa PCNONLIN 4.2 (SCI Software, Copyright 1984-1992), utilizando-se o modelo de um compartimento corporal após administração oral.

Os tempos de meia-vida, tempo em horas necessário para reduzir em 50% a concentração da droga no organismo, foram calculados com base na inclinação das curvas log-tansformadas na fase de eliminação mediante a equação $t_{1/2} = 0,693/\text{constante de eliminação}$. A exposição do Etoposide no plasma, ou seja, a ASC, foi calculada pelo método trapezoidal, a partir do tempo zero (t_0) até a última amostra (t_n). A exposição remanescente, a partir do t_n ao infinito, foi estimada pela divisão da concentração no t_n ,

pela constante de eliminação (k_e). O V_d aparente foi calculado por meio da divisão da dose administrada (D) pelo C_{max} , multiplicado pela exponencial de $k_e \times T_{max}$ ($V_d/f = D/C_{max} \times e^{-k_e \times T_{max}}$). O Clt ou depuração corporal total do Etoposide foi calculado através da divisão do valor da dose total administrada pela ASC. Os picos de C_{max} também foram registrados. O tempo de residência médio da droga no organismo foi obtido com a divisão da área sob o momento da curva pela ASC, ambas derivadas do método trapezoidal.

7 EVENTOS ADVERSOS / TOXICIDADES

Evento adverso é qualquer evento indesejado associado à utilização de um medicamento, sendo ou não considerado efeito relacionado à droga, e inclui qualquer efeito colateral, dano, toxicidade ou reação de sensibilidade. Os eventos clínicos ou laboratoriais indesejados não comumente observados no paciente também são considerados como efeitos tóxicos do medicamento.

Todas as toxicidades foram classificadas de acordo com a Tabela do CTC desenvolvida pelo NCI, EUA, conforme demonstrada no Anexo 3 (NCI Guidelines, 1988).

7.1 Evento Adverso Sério

Todos os eventos adversos sérios ou inesperados, caso acontecessem, deveriam ter sido reportados ao monitor clínico do estudo pelo telefone ou fax dentro de 24 horas, utilizando-se o Formulário de Eventos Adversos Sérios (Anexo 4). Os critérios que definem os eventos adversos sérios são:

- 1) morte por qualquer causa ocorrendo no período de 4 semanas após a última administração da droga;
- 2) eventos com risco de vida;
- 3) eventos que necessitam de hospitalização prolongada;
- 4) eventos clínicos ou laboratoriais que determinam a suspensão da droga;
- 5) eventos incapacitantes;
- 6) qualquer evento resultante de *overdose* da droga;
- 7) câncer secundário;
- 8) toxicidades não hematológicas grau 3 ou 4, exceto alopecia.

Nessas situações, o investigador e os demais responsáveis pelos cuidados do paciente poderiam instituir qualquer investigação suplementar dos fatores causais baseados nos seus julgamentos clínicos, podendo incluir a opinião de um especialista do campo do evento adverso.

8 MEDICAMENTO EM ESTUDO

8.1 Etoposide

O Etoposide foi fornecido pela Central de Nutrição Parenteral e Quimioterapia do HCPA em forma de solução dispensada em seringas descartáveis.

8.2 Instruções para Uso

Antes de cada ciclo de Etoposide os familiares receberam 42 seringas que representavam a quantidade total da droga necessária para um curso completo de quimioterapia, além de orientações sobre seu armazenamento e administração. Cada seringa continha apenas a quantidade exata de uma dose do Etoposide, sem ser diluída e era rotulada com o nome do paciente, a dose, a data do preparo e da validade. As doses foram calculadas de acordo com a superfície corporal de cada paciente.

1) Armazenamento:

- as seringas contendo o Etoposide foram colocadas dentro de uma caixa de isopor e entregues ao responsável pelo paciente, que foi orientado para mantê-las armazenadas em temperatura ambiente.

2) Precauções para manipulação:

- foram seguidas as precauções para manipulação de citotóxicos, devendo ser evitados contato e inalação da droga.

3) Administração:

- os responsáveis e os pacientes foram orientados para diluir cada dose do Etoposide com suco de laranja, limão ou abacaxi imediatamente antes da ingestão para tornar o paladar mais agradável.

9 ASPECTOS GERENCIAIS DO ESTUDO

9.1 Monitorização, Auditoria e Inspeção

O estudo foi monitorado pelos membros da Unidade de Monitorização Clínica (UMC) do Serviço de Oncologia Pediátrica. O pesquisador e o monitor revisaram os registros originais dos pacientes, realizaram a contabilidade do medicamento e a retenção dos documentos.

Durante o transcorrer do estudo, o pesquisador e os membros da UMC permitiram acesso direto aos dados e documentos-fonte para a monitorização relacionada ao estudo, auditoria, revisão do Comitê de Ética em Pesquisa e inspeções regulatórias.

9.2 Identificação dos Pacientes

Todos os pacientes selecionados foram registrados antes do início do tratamento. Foi designado um Número de Alocação para cada paciente, que constou nos Formulários de Relato de Caso.

9.3 Registro dos Dados

Os dados dos pacientes foram registrados nos Formulários de Relato de Caso (CRFs). Esses formulários foram fornecidos pela UMC e preenchidos pelo pesquisador com caneta esferográfica preta, letra legível e posteriormente entregues ao monitor clínico.

As informações contidas nesses formulários foram armazenadas em um banco de dados denominado "*Automated Clinical Evaluation System*".

Todas as informações registradas nos CRFs estavam contidas nos prontuários dos pacientes.

Por se tratar de um estudo de característica multicêntrica, os formulários e todos os dados originais estiveram prontamente disponíveis para revisão das visitas de monitorização.

9.4 Retenção dos Arquivos

As cópias dos exames e todas as informações coletadas permanecerão armazenadas pelo pesquisador durante um período mínimo de 15 anos após a conclusão do estudo.

9.5 Acompanhamento Confidencial dos Pacientes

O pesquisador é responsável pela retenção das informações referentes a cada paciente, de modo que as agências regulatórias ou os membros do Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA ou do Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica do HCC possam acessar essas informações quando necessário.

Esses registros permanecerão armazenados de maneira confidencial, devendo ser revelada a identidade do paciente apenas quando essa atitude acarretar possível benefício a ele.

9.6 Consentimento Livre e Esclarecido do Paciente

Antes da inclusão do paciente neste estudo, o pesquisador informou os responsáveis sobre a natureza da pesquisa, seu objetivo, os possíveis benefícios e eventos adversos.

Também foram informados a respeito da necessidade de comparecerem freqüentemente no HCPA ou no HCC para realizarem as avaliações clínicas e laboratoriais previstas, caso desejassem participar do estudo.

O Documento de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa, foi lido e assinado por cada paciente ou seu responsável incluído no estudo e pelo pesquisador (Anexo 5). Uma cópia desse documento foi entregue ao responsável, que poderia interromper o estudo a qualquer momento caso fosse o seu desejo, sem que isso determinasse prejuízo no tratamento médico para o paciente.

9.7 Declaração de Helsinki

Este estudo foi realizado em conformidade com as determinações da Declaração de Helsinki, Emenda de Somerset West, República da África do Sul, conforme descrito no Anexo 6.

9.8 Modificação do Protocolo

Qualquer modificação do protocolo que pudesse afetar a segurança do paciente, causar impacto sobre a condução ou benefício do estudo, tais como alterações do objetivo, do desenho, da população de pacientes, do tamanho da amostra, dos procedimentos ou dos aspectos administrativos foi considerada para ser submetida como emenda formal ao protocolo.

De acordo com os regulamentos locais e com a concordância do pesquisador e do Comitê de Ética em Pesquisa foi implementada a emenda número 1 de 1º de fevereiro de 2000, que continha alterações referentes aos itens Seleção de Pacientes, Parâmetros de Avaliação e Estudo de Farmacocinética (Anexo 7).

10 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

Os valores numéricos desta pesquisa foram armazenados em um banco de dados, utilizando-se o programa Excell, versão 7.0, para Windows 98 (Microsoft). Os dados da análise farmacocinética foram expressos em valores individuais para cada paciente e em médias e desvio padrão para cada grupo de pacientes, sendo que um grupo foi o que recebeu a dose do Nível de dose I e outro grupo o que recebeu a dose do Nível de dose II. Os valores das médias dos parâmetros farmacocinéticos dos dois grupos foram comparados entre si, utilizando-se o teste estatístico t de Student, elegendo-se como diferença significativa um valor de “p” inferior a 0,05.

Os critérios utilizados para definir o número de pacientes para cada Nível de dose e a suspensão do escalonamento da dose do Etoposide seguiram as recomendações para os estudos de fase I de Gehan (1991) e de Mani & Ratain (1997).

As respostas tumorais observadas foram descritas.

11 ASPECTOS ÉTICOS

Os Comitês de Ética em Pesquisa do HCPA e do HCC revisaram a versão final do Projeto e do Documento de Consentimento Livre e Esclarecido antes do início do estudo. A decisão dos Comitês de Ética em Pesquisa em relação à condução do estudo foi enviada por escrito ao pesquisador, que concordou em fazer os relatórios de andamento do estudo e enviá-los ao Comitê de Ética em Pesquisa quando necessário, bem como relatar qualquer evento adverso sério.

O estudo foi apresentado individualmente ao paciente e/ou seus responsáveis, salientando-se o caráter experimental e a inexistência de um tratamento convencional curativo nesse momento. Para participar deste estudo os pacientes e/ou seus responsáveis assinaram o Documento de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 5).

O pesquisador informou ao Comitê de Ética em Pesquisa o término do estudo, comunicando também a publicação dos resultados dessa pesquisa em revista científica de circulação internacional (Anexo 8).

12 RESULTADOS

12.1 Características Gerais

As características gerais dos pacientes no início do estudo estão listadas na Tabela 3. Dezessete crianças e adolescentes portadores de tumor sólido foram considerados avaliáveis para toxicidade e resposta. Dez eram do sexo masculino e a média de idade foi de 8,5 anos (3,5 a 17,1). Quinze pacientes foram atendidos no HCPA e 2 pacientes no HCC. Todos os pacientes envolvidos tiveram falha de resposta aos tratamentos prévios, que consistiram no uso de combinações de drogas quimioterápicas associadas ou não à cirurgia e radioterapia. O número total de ciclos de Etoposide oral administrados neste estudo foi de 64, dos quais 44 foram aplicados nos pacientes do Nível de dose I e 20 no Nível de dose II, com uma mediana de 2 ciclos por paciente, variando de 1 a 12 ciclos. Quatro pacientes receberam apenas 1 ciclo de Etoposide, sendo excluídos do estudo devido à progressão da doença. Cinco pacientes receberam 2 ciclos de quimioterapia, dois pacientes receberam 3, 2 pacientes 4, 2 pacientes 6, e 2 pacientes receberam 12 ciclos de quimioterapia. Conforme mencionado previamente, não houve escalonamento da dose no mesmo paciente.

Tabela 3. Características Gerais dos Pacientes.

Número de pacientes	17
Idade, anos	
Média	8,5
Mediana	8
Mínima – Máxima	3,5 – 17,1
Sexo: Masculino / Feminino	10 / 7
<i>Performance Status</i> (OMS)	
0	8
1	5
2	4
Diagnóstico	
Neuroblastoma	5
Osteossarcoma	4
Retinoblastoma	2
Sarcoma de Ewing	1
Blastoma Pleuropulmonar	1
PNET	1
Tumor de Wilms	1
Tumor Germinativo	1
Carcinoma Papilífero	1
Tratamentos prévios	
Quimioterapia	17
Cirurgia	14
Radioterapia	10

12.2 Eventos Adversos

Os 6 pacientes incluídos no Nível de dose I (20 mg/m²) apresentaram uma toxicidade manejável. A dose foi então escalonada para o Nível de dose II (25 mg/m²) em 8 pacientes. Posteriormente, o Nível de dose I foi estendido a 3 pacientes adicionais e essa dose foi então definida como DMT e a dose recomendada para estudos de fase II.

Onze pacientes receberam alguma medicações concomitantes durante o período de tratamento e no dia do estudo de farmacocinética. Nove pacientes utilizaram analgésicos e 2 ingeriram laxativos, porém nenhum paciente recebeu medicação antiácida durante o período da coleta das amostras de sangue para análise farmacocinética, o que poderia interferir na absorção do Etoposide.

As toxicidades hematológicas observadas neste estudo estão resumidas na Tabela 4. Toxicidades hematológicas graus 1 e 2 foram observadas em 7 dos 9 pacientes do Nível de dose I. As piores toxicidades hematológicas neste grupo foram observadas em 2 pacientes que desenvolveram neutropenia grau 3, um paciente que apresentou anemia grau 3 e trombocitopenia grau 4 que ocorreu em um paciente. A toxicidade hematológica foi mais importante entre os pacientes que receberam Etoposide do Nível de dose II em comparação com o grupo do Nível de dose I. Foi observada neutropenia graus 1, 3 e 4 em 2, 1 e 3 pacientes, respectivamente, e anemia grau 4 em 2 pacientes do Nível de dose II. Outra toxicidade hematológica observada nesse grupo foi trombocitopenia grau 3 em 2 pacientes e grau 4 em 1 paciente.

As toxicidades não hematológicas estão resumidas na Tabela 5. Infecção grau 2 e 3 foi documentada em 2 pacientes que receberam a dose do Nível I. Dois pacientes nesse Nível de dose apresentaram náuseas e vômitos grau 2 e 3, três pacientes desenvolveram diarreia

grau 2, e 4 pacientes tiveram anorexia em diferentes graus. Um paciente apresentou dor abdominal grau 3 e mucosite grau 2 foi verificada em um paciente. Foram observadas elevações transitórias das transaminases em graus 1, 2 e 3 em três pacientes do Nível de dose I (informação não descrita na Tabela 3). Toxicidades não hematológicas também foram observadas no Nível de dose II, sendo que 3 pacientes desenvolveram infecção grau 3 e náuseas e/ou vômitos grau 2 e 3 foram observados em 3 pacientes. Dois pacientes apresentaram dor abdominal grau 3. Mucosite grau 3 foi documentada em 1 paciente e diarreia grau 3 ocorreu em 1 paciente. Nenhum caso de leucemia aguda ou qualquer outro evento adverso sério foi diagnosticado entre os pacientes incluídos neste estudo.

Tabela 4. Toxicidades hematológicas de acordo com o Nível de dose: pior grau de toxicidade apresentado pelos pacientes de acordo com o CTC - NCI durante todo o período de tratamento.

Nível de dose	Número de pacientes / ciclos	Neutropenia					Anemia					Trombocitopenia				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
		I (20mg/m ²)	9 / 44	3	1	3	2	0	3	2	3	1	0	7	1	0
II (25mg/m ²)	8 / 20	2	2	0	1	3	1	1	3	1	2	4	1	0	2	1

Tabela 5. Toxicidades não hematológicas de acordo com o Nível de dose: pior grau de toxicidade apresentado pelos pacientes de acordo com CTC - NCI durante todo o período de tratamento.

Nível de dose	Número de pacientes / ciclos	Infecção					Vômitos					Diarréia				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
		I (20mg/m ²)	9 / 44	7	0	1	1	0	5	2	1	1	0	4	2	3
II (25mg/m ²)	8 / 20	4	1	0	3	0	4	1	2	1	0	7	0	0	1	0

Nível de dose	Número de pacientes / ciclos	Anorexia					Dor Abdominal					Mucosite				
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
		I (20mg/m ²)	9 / 44	5	2	1	0	1	6	2	0	1	0	7	1	1
II (25mg/m ²)	8 / 20	8	0	0	0	0	3	2	1	2	0	7	0	0	1	0

12.3 Estudo de Farmacocinética

O estudo da farmacocinética do Etoposide incluiu 6 pacientes do Nível de dose I e 7 pacientes do grupo do Nível de dose II. Os parâmetros farmacocinéticos relevantes de cada paciente após a administração da dose do Nível I e II estão listados nas Tabelas 6 e 7, respectivamente.

Após ingestão oral, o Etoposide foi absorvido seguindo um modelo de absorção de primeira ordem e ocorreu em uma taxa média de 1,82 e 2,36 h⁻¹ para os pacientes do grupo de Nível de dose I e II, respectivamente. A k_e média foi de 0,167 h⁻¹ (DP= 0,073) no grupo do Nível de dose I e de 0,212 h⁻¹ (DP=0,071) no Nível de dose II. A droga foi eliminada do plasma em um $t_{1/2}$ médio de 4,6 h (DP=1,4) no grupo do Nível de dose I e de 3,6 h (DP=1,5) no Nível de dose II.

A média da ASC do grupo que recebeu a dose do Nível I e II foi de 19 µg·h/ml (DP=6,7) e 20,7 µg·h/ml (DP=10,1), respectivamente. A média do C_{max} do Etoposide foi de 2,59 µg/ml (DP=0,59), sendo alcançada em aproximadamente 2 horas após a administração oral da droga entre os pacientes do Nível de dose I. Os pacientes que receberam a dose do Nível de dose II apresentaram uma média de C_{max} do Etoposide de 4,58 µg/ml (DP=2,77), ocorrendo em média 1,7 horas após sua ingestão. Os níveis plasmáticos do Etoposide permaneceram acima de 1 µg/ml em média durante 6,3 horas, tanto para os pacientes que receberam a dose do Nível de dose I quanto para aqueles que receberam a dose do Nível de dose II.

O maior C_{max} do Etoposide observado entre os pacientes incluídos no Nível de dose I foi de 2,97 µg/ml. Por outro lado, concentrações plasmáticas acima de 5 µg/ml foram

identificadas em 3 dos 7 pacientes que receberam Etoposide na dose de 25 mg/m², sendo que o maior C_{max} do Etoposide nesse grupo foi de 8,59 µg/ml.

Não foram observadas diferenças significativas entre as médias dos parâmetros farmacocinéticos obtidos pelos pacientes do Nível de dose I quando comparadas com as médias do grupo que recebeu o Nível de dose II, considerando o valor de “p” inferior a 0,05.

O perfil da concentração plasmática do Etoposide *versus* tempo obtido pelas médias das concentrações individuais do Etoposide dos pacientes no Nível de dose I e II está ilustrado na Figura 3. A análise dessas curvas sugere que o Etoposide administrado via oral enquadra-se no modelo de farmacocinética de um compartimento.

Tabela 6. Parâmetros farmacocinéticos do Etoposide observados em 6 pacientes após receberem uma dose de 20 mg/m² via oral (Nível de dose I).

Número do Paciente	k ₂ (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	ASC (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	AUMC (µg·h ² /ml)	MRT (h)	Cl _t /f (l/h/m ²)	Vd/f (l/m ²)	t >1 µg/ml (h)
1	0,16	4,3	13,5	1,98	1	45,40	3,7	2,9	18,2	4,7
2	0,311	2,2	12,5	2,66	3	59,55	4,7	0,9	3	5,9
3	0,16	4,3	26,2	2,97	5	180,11	6,8	0,7	4,5	7,6
4	0,107	6,4	13,1	1,82	1	128,83	9,7	1,4	13,5	4,8
5	0,135	5,1	22,3	2,74	1	183,58	8,2	1	7,5	7,6
6	0,13	5,3	26,8	3,4	1	238,9	8,9	0,6	4,6	7,6
Média	0,167	4,6	19	2,59	2	139,39	7,0	1,25	8,5	6,3
DP	0,073	1,4	6,7	0,59	1,6	75,93	2,4	0,85	6	1,4

Legenda: k₂, constante de eliminação; t_{1/2}, tempo de meia-vida de eliminação; ASC, área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo; C_{max}, pico de concentração máxima no plasma; t_{max}, tempo para atingir o pico de concentração máxima no plasma; AUMC, área média abaixo da curva; MRT, tempo médio de residência; Cl_t/f, *clearance* total corporal relacionado à biodisponibilidade; Vd/f, volume de distribuição aparente com relação à biodisponibilidade; t >1 µg/ml, período de tempo em que o Etoposide foi mantido em concentrações acima de 1 µg/ml no plasma; DP, desvio padrão.

Tabela 7. Parâmetros farmacocinéticos do Etoposide observados em 7 pacientes após receberem uma dose de 25 mg/m² via oral (Nível de dose II).

Número do Paciente	k ₂ (h ⁻¹)	t _{1/2} (h)	ASC (µg·h/ml)	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	AUMC (µg·h ² /ml)	MRT (h)	Cl _t /f (l/h/m ²)	Vd/f (l/m ²)	t > 1 µg/ml (h)
1	0,199	3,4	9,3	1,46	2	53,78	5,8	3,5	18,0	3,4
2	0,15	4,6	15,2	2,11	1	108,97	7,1	1,1	7,6	5,2
3	0,256	2,7	14,5	2,74	3	40,61	2,8	1,1	4,4	6,7
4	0,203	3,4	22,8	7,65	2	105,62	4,6	1,5	7,5	7,8
5	0,103	6,7	19,3	3,94	1	177,87	9,1	1	10	6,2
6	0,3	2,3	40,9	8,59	2	165,01	4	0,6	2,1	7,3
7	0,278	2,4	23,1	5,57	1	83,17	3,5	0,5	1,8	7,6
Média	0,212	3,6	20,7	4,58	1,7	105	5,3	1,3	7,3	6,3
DP	0,071	1,5	10,1	2,77	0,7	51,91	2,2	1	5,5	1,5

Legenda: k₂, constante de eliminação; t_{1/2}, tempo de meia-vida de eliminação; ASC, área sob a curva de concentração plasmática em função do tempo; C_{max}, pico de concentração máxima no plasma; t_{max}, tempo para atingir o pico de concentração máxima no plasma; AUMC, área média abaixo da curva; MRT, tempo médio de residência; Cl_t/f, *clearance* total corporal relacionado à biodisponibilidade; Vd/f, volume de distribuição aparente com relação à biodisponibilidade; t > 1 µg/ml, período de tempo em que o Etoposide foi mantido em concentrações acima de 1 µg/ml no plasma; DP, desvio padrão.

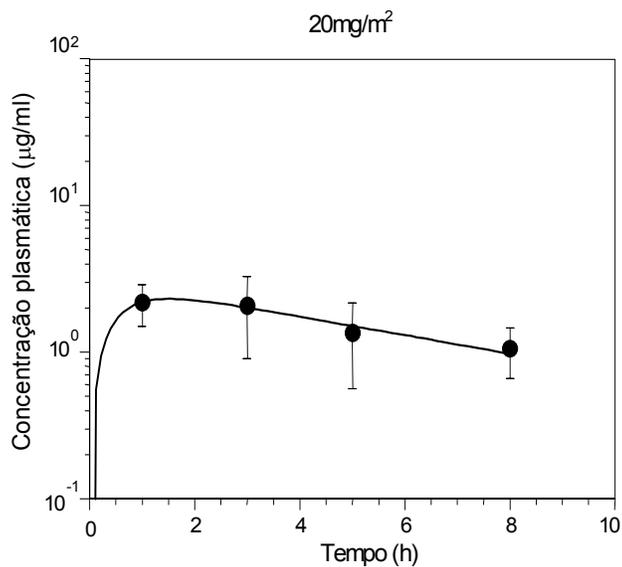
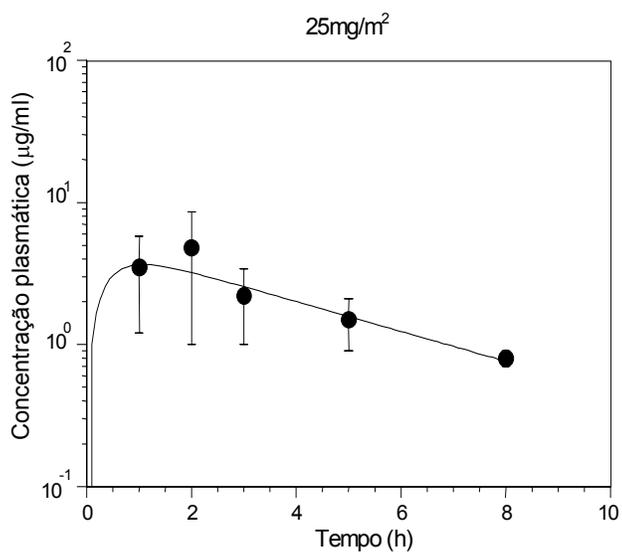
A.**B.**

Figura 3. Perfil da concentração plasmática do Etoposide *versus* tempo em crianças e adolescentes portadores de tumores sólidos refratários após a ingestão oral da primeira dose de Etoposide (média +/- desvio padrão). **A.** Pacientes incluídos no Nível de dose I (20 mg/m²), n=6, **B.** Pacientes incluídos no Nível de dose II (25 mg/m²), n=7. As amostras de

sangue foram obtidas antes da ingestão e durante as primeiras 8 horas após a administração da primeira dose.

12.4 Resposta Tumoral

A Tabela 7 lista as respostas objetivas observadas nos pacientes incluídos neste estudo. Foi documentada uma resposta parcial em uma menina de 6 anos de idade portadora de tumor de Wilms no rim direito refratário aos tratamentos convencionais, que apresentava disseminação metastática para veia cava inferior estendendo-se até a cavidade do átrio direito. Após o sexto ciclo de Etoposide oral (Nível de dose I) observou-se uma redução significativa da lesão tumoral intravascular e intra-atrial através do exame de ultrassonografia. Também ocorreu o desaparecimento da circulação venosa colateral da parede anterior do tórax que estava presente previamente ao uso do Etoposide via oral. Essa resposta parcial foi sustentada durante 3 meses, sendo que após esse período ocorreu progressão do tumor.

Doença estável foi documentada em 4 pacientes portadores de carcinoma papilífero, PNET, neuroblastoma e sarcoma de Ewing, cujas respostas foram sustentadas durante 3, 6, 10 e 20 meses, respectivamente, antes de ocorrer progressão da doença. O paciente que permaneceu com a doença estável durante 20 meses era um adolescente de 17 anos que apresentava um sarcoma de Ewing, comprometendo a 3^a e 4^a vértebras cervicais com metástase no crânio. Após receber 12 ciclos de Etoposide oral do Nível de dose I propostos pelo protocolo, o exame de tomografia computadorizada mostrou uma estabilização da doença no local do tumor primário e na metástase. Esse paciente foi submetido à ressecção completa da metástase e posteriormente recebeu 6 ciclos adicionais de Etoposide oral. Os

sintomas de parestesia e dor no braço esquerdo desapareceram, permitindo que o paciente voltasse a realizar qualquer atividade física durante o período de estabilização da doença. Todos os pacientes com resposta documentada haviam recebido Etoposide em infusão intravenosa previamente ao estudo. Os doze pacientes restantes desenvolveram progressão da doença.

Tabela 8. Respostas Clínicas.

Resposta (OMS)	Número de pacientes	%
RP	1	6
DE	4	23
PD	12	71

Legenda: RP, Resposta Parcial; DE, Doença Estável; PD, Progressão da Doença.

13 DISCUSSÃO

Atualmente a maioria das crianças portadoras de câncer pode ser curada. Entre as estratégias para tratar os pacientes portadores de doença recaída ou refratária é necessária a identificação de novos agentes quimioterápicos e/ou combinações de agentes. Os resultados dos estudos de fase I com novas drogas em adultos podem ser preditivos para a determinação da DMT e do perfil de toxicidade para a população pediátrica, entretanto é muito importante considerar as diferenças dos tratamentos prévios, do metabolismo e da composição corporal entre essas duas populações antes de extrapolar a dose do adulto para os estudos de fase II em crianças (ESTLIN et al., 1996). Portanto, parece ser mais razoável identificar a DMT e o perfil de toxicidade a partir de estudos de fase I em crianças, possibilitando dessa maneira definir a dose recomendada para estudos subsequentes de fase II com mais segurança para essa população. Da mesma maneira, os estudos de farmacocinética das drogas em crianças também fornecem informações que são específicas da faixa etária pediátrica.

Etoposide é um agente quimioterápico com atividade antitumoral dependente do esquema de tratamento. Isso foi claramente demonstrado nos estudos clínicos, que evidenciaram resultados superiores quando administrado em doses fracionadas em comparação com a administração única em altas doses (STEWART et al., 1985; LOWIS & NEWELL, 1996; HAINSWORTH, 1999). A análise farmacocinética sugere que essa vantagem decorre do fato de que as concentrações plasmáticas do Etoposide permanecem sustentadas durante um maior período de tempo entre 1 e 5 µg/ml quando são utilizadas doses fracionadas, determinando assim uma inibição mais prolongada da sua enzima alvo, a Topo II (SLEVIN, 1991). Esses níveis estão associados a algum grau de efeito antitumoral,

porém não determinam a mielotoxicidade observada com níveis plasmáticos superiores a 5 µg/ml (STEWART et al., 1985; SLEVIN et al., 1989b; SPLINTER et al., 1992; HAINSWORTH, 1999). A solução de Etoposide para administração intravenosa apresenta uma composição similar à solução oral podendo ser ingerida via oral (ARNOLD & WHITEHOUSE, 1981; SLEVIN, 1991). Os níveis plasmáticos terapêuticos podem ser alcançados administrando-se a solução intravenosa pela via oral, considerando uma biodisponibilidade de 50% (STEWART et al., 1985; JOEL et al., 1991b; HANDE et al., 1993).

Neste estudo, decidimos avaliar a administração via oral de doses fracionadas de Etoposide a cada 8 horas em crianças e adolescentes portadores de tumor sólido recaído ou refratário. A determinação da concentração plasmática do Etoposide auxiliou de maneira importante a identificação da dose apropriada. Nosso objetivo foi estabelecer a dose tolerável do Etoposide oral para estudos futuros.

Os pacientes foram tratados com o regime oral em nível ambulatorial, o que minimizou as inconveniências e os custos associados com hospitalizações. Esse é um aspecto importante no cuidado dos pacientes e de suas famílias, afetando favoravelmente a qualidade de vida dessas pessoas, considerando que esses pacientes, em geral, receberam vários tratamentos prévios, muitas vezes em nível de internação hospitalar, sem obter uma resposta satisfatória.

O Etoposide foi administrado utilizando-se a solução contida na ampola e misturada-a com suco de laranja, limão ou abacaxi para manter o pH ao redor de 5,0, o que facilita a absorção, além de tornar a solução mais saborosa para o uso oral. Observamos que

a tolerância à via oral foi satisfatória, visto que apenas um paciente suspendeu o tratamento por apresentar dor abdominal grau 2 após a ingestão da droga.

A dose inicial do Etoposide de 20 mg/m² a cada 8 horas durante 14 dias foi determinada com base nos estudos prévios realizados por Schwartzmann et al. (1999) e Sprinz et al. (2001) com pacientes adultos portadores de doenças malignas refratárias. Em nosso estudo, a toxicidade hematológica foi tolerável e reversível nesse Nível de dose I. A dose foi então escalonada para o Nível de dose II, sendo então administrados 25 mg/m² a cada 8 horas, o que produziu uma mielotoxicidade severa, ou seja, 3 dos 8 pacientes apresentaram neutropenia grau 4. Portanto, os autores recomendam a dose de 20 mg/m² administrada 3 vezes ao dia durante 14 dias para os estudos futuros. A toxicidade não hematológica foi tolerável e manejável, mesmo para os pacientes incluídos no Nível de dose II. Para definir a dose segura para estudos de fase II, foi decidido incluir mais três pacientes no Nível de dose I. Apesar da neutropenia ter sido moderada (graus 2 e 3) nesses três pacientes, a recuperação foi completa. As demais toxicidades desse grupo foram reversíveis, não havendo maiores impactos clínicos.

Embora a alopecia seja um efeito colateral conhecido do Etoposide, a grande maioria dos pacientes entrou no estudo com essa toxicidade adquirida nos tratamentos prévios, portanto esse achado foi registrado mas não foi considerado na análise das toxicidades.

Os resultados deste estudo em pacientes pediátricos confirmam nossa experiência prévia com a utilização de doses fracionadas de Etoposide oral na população adulta. A DMT e a dose recomendada de Etoposide oral para estudos de fase II foram similares ao observado na população adulta (SCHWARTSMANN et al., 2000). Além disso, em um

estudo de fase I em crianças, Mathew et al. (1994) também recomendaram a dose de Etoposide oral de 20 mg/m^2 a cada 8 horas para estudos futuros em pediatria, embora a droga tenha sido administrada durante 3 semanas consecutivas ao invés das duas semanas utilizadas no nosso estudo. No trabalho realizado por esses autores, a toxicidade hematológica foi considerada como dose-limitante se persistisse por mais de 7 dias ou determinasse interrupção da terapia.

Os dados obtidos com a análise farmacocinética são similares aos relatados na literatura e sugerem que as concentrações plasmáticas seguras de Etoposide em crianças podem ser obtidas com o esquema de três doses diárias (LOWIS et al., 1993; STEWART et al., 1985; SLEVIN, 1991; SONNICHSEN et al., 1995; SCHWARTSMANN et al., 1997). As concentrações plasmáticas do Etoposide foram mantidas acima de $1 \text{ }\mu\text{g/ml}$ durante um período médio de 6,3 horas após a primeira administração da droga, tanto para o grupo de pacientes que recebeu a dose de 20 mg/m^2 quanto para os pacientes que receberam 25 mg/m^2 , o que também é semelhante aos relatos de outros estudos (SONNICHSEN et al., 1995; SLEVIN, 1991). A média do $t_{1/2}$ do Etoposide foi aparentemente mais breve nos pacientes incluídos neste estudo do que o observado em adultos (SLEVIN, 1991).

Os parâmetros farmacocinéticos obtidos a partir da análise dos níveis plasmáticos do Etoposide dos pacientes incluídos no Nível de dose I não se diferenciaram significativamente dos dados observados nos pacientes que receberam a dose do Nível de dose II. Possivelmente, se fosse incluído um número maior de pacientes em cada grupo, seriam observadas diferenças significativas de alguns parâmetros, como o C_{max} .

Comparando os dados farmacocinéticos disponíveis com os efeitos clínicos e laboratoriais observados em cada paciente individualmente, verificamos que as

concentrações plasmáticas acima de 5 µg/ml, que estão associadas à mielossupressão severa, foram observadas em 3 dos 7 pacientes que receberam a primeira dose de Etoposide do Nível de dose II. Na análise farmacocinética realizada no paciente número 6 do grupo do Nível de dose II, observou-se um C_{\max} de Etoposide de 8,59 µg/ml após a ingestão oral de 25 mg/m² dessa droga. Após esse ciclo de quimioterapia, o paciente desenvolveu neutropenia grau 3. O paciente número 4 do Nível de dose II, cujo C_{\max} observado foi de 7,65 µg/ml após a primeira dose de Etoposide, evoluiu para um quadro de neutropenia grau 2. Verificamos que após a primeira dose do Etoposide os valores dos C_{\max} da droga nos pacientes incluídos no Nível de dose I nunca foram superiores a 5 µg/ml. Entre todos os pacientes cujo C_{\max} do Etoposide foi inferior a 5 µg/ml, a pior mielotoxicidade desenvolvida foi neutropenia grau 1. Esses dados estão de acordo com outros estudos, que sugerem uma relação entre altas concentrações da droga no plasma com o desenvolvimento de toxicidade clínica, especialmente neutropenia. Por outro lado, os pacientes que receberam o Nível de dose I apresentaram concentrações plasmáticas de Etoposide acima de 1µg/ml em média durante um período de tempo similar aos pacientes que receberam a dose mais elevada da droga, ou seja, a dose de 20 mg/m² permitiu atingir níveis plasmáticos igualmente efetivos e mais seguros do que a dose de 25 mg/m² de Etoposide.

Na avaliação da resposta ao tratamento, verificamos em nosso estudo que três pacientes apresentaram respostas objetivas. A paciente portadora de tumor de Wilms obteve uma resposta parcial e sustentada durante 3 meses, o paciente com sarcoma de Ewing permaneceu com a doença estável e com regressão dos sintomas durante 20 meses e um menino portador de neuroblastoma estágio 4 obteve estabilização da doença durante 10 meses. Dois pacientes apresentaram uma resposta mais modesta, com estabilização das

doenças mantidas durante um período inferior a 6 meses. Observamos que a administração prolongada de Etoposide oral em baixas doses apresenta algum grau de atividade antitumoral mesmo nos pacientes que já receberam Etoposide nos esquemas de tratamentos prévios. Outros estudos também observaram esse efeito antineoplásico do Etoposide (SLEVIN et al., 1989b; JOHNSON et al., 1992; MATTHEW et al., 1994; SONNICHSEN et al., 1995; NEEDLE et al., 1997; KUSHNER et al., 1999). Embora esteja descrito que o uso de baixas doses de Etoposide em intervalos freqüentes está associado a um risco aumentado para o desenvolvimento de leucemia secundária, nenhum caso de leucemia mielóide aguda ocorreu entre os pacientes envolvidos neste estudo (SCHIAVETTI et al., 2000). Isso pode ser atribuído ao curto período de acompanhamento dos pacientes, assim como ao número reduzido de pacientes envolvidos no nosso estudo.

14 CONCLUSÃO

O presente estudo mostrou que o Etoposide utilizado via oral nas doses de 20 mg/m² a cada 8 horas durante 14 dias consecutivos, seguidos de sete dias de repouso, determinou uma toxicidade tolerável em crianças e adolescentes portadores de doenças malignas refratárias. Além disso, a dose de 20 mg/m² aparentemente preencheu os requisitos farmacocinéticos que objetivam melhorar o índice terapêutico do Etoposide, ou seja, a obtenção de níveis plasmáticos citotóxicos mantidos e abaixo do limite de toxicidade clínica da droga. Pretende-se utilizar futuramente esse regime de dose em estudos de fase II na população pediátrica.

15. BIBLIOGRAFIA

- Arnold AM, Whitehouse JM. Etoposide: a new anticancer agent. *Lancet* 1981;2:912-915.
- Arrigo C, Koier IJ, McVie JG, Marsoni S, Newlands E, Schwartzmann G. Minimal guidelines for the monitoring of early clinical trials (phase I-II) in Europe under CRC/EORTC/NCI joint agreement. *Eur J Cancer* 1992;28A(6-7):1289-1892
- Balis FM, Holcenberg JS, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo, PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*, 4th. Ed., Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia, PA; 2001. p.237-308.
- Biagi E, Rovelli A, Balduzzi A, De Lorenzo P, Tagliabue A, Uderzo C. TBI, etoposide and cyclophosphamide as a promising conditioning regimen for BMT in childhood ALL in second remission. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:1260-1262.
- Cavalli F, Sonntag RW, Jungi F, Senn HJ, Brunner KW. VP-16-213 monotherapy for remission induction of small cell lung cancer: a randomized trial using three dosing schedules. *Cancer Treat Rep* 1978;62:473-475.
- Carter SK, Selawry O, Slavik M. Phase I clinical trials. *NCI Monogr* 1977;45:75-80.
- Chabner BA, Longo DL. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy – Principles and Practice*, third edition, Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, USA; 2001.
- Chamberlain MC. Recurrent brainstem gliomas treated with oral VP-16. *J Neurooncol* 1993;15:133-139.
- Chen CL, Rawwas J, Sorrell A, Eddy L, Uckun FM. Bioavailability and pharmacokinetic features of etoposide in childhood acute lymphoblastic leukemia patients. *Leuk Lymphoma* 2001;42:317-327.
- Clark PI, Slevin ML, Joel SP. A pharmacokinetics hypothesis for the clinical efficacy of VP in SCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989;8:66.

- Clark PI, Cottier B, Joel S, Slevin M. Two prolonged schedules of single-agent oral etoposide of differing duration and dose in patients with untreated small cell lung carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:268.
- Clark PI, Cottier B. The activity of 10-, 14-, and 21-day schedules of single-agent etoposide in previously untreated patients with extensive small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1992;19:36-39.
- Cunningham D, McTaggart L, Soukop M, Cummings J, Forrest GJ, Stuart JF. Etoposide: a pharmacokinetic profile including an assessment of bioavailability. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1986;3:95-99.
- Davidson A, Lewis I, Pearson AD, Stevens MC, Pinkerton CR. 21-day schedule oral etoposide in children – a feasibility study. *Eur J Cancer* 1993;29:2223-2225.
- D'Incalci M, Farina P, Sessa C, Mangioni C, Conter V, Masera G, et al. Pharmacokinetics of VP16-213 given by different administration methods. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;7:141-145.
- D'Incalci M, Rossi C, Zucchetti M, Urso R, Cavalli F, Mangioni C, et al. Pharmacokinetics of etoposide in patients with abnormal renal and hepatic function. *Cancer Res* 1986;46:2566-2571.
- de Jong RS, Mulder NH, Uges DRA, Kaul S, Winograd B, Sleijfer DTh, et al. Randomized comparison of etoposide pharmacokinetics after oral etoposide phosphate and oral etoposide. *Br J Cancer* 1997;75:1660-1666.
- Estlin EJ, Ablett S, Newell DR, Lewis IJ, Lashford L, Pearson AD. Phase I trials in paediatric oncology – the European perspective. *Invest New Drugs* 1996;14:23-32.

- Evans WE, Sinkule JA, Crom WR, Dow L, Look AT, Rivera G. Pharmacokinetics of Teniposide (VM26) and etoposide (VP16-213) in children with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1982;7:147-150.
- Gadner H, Emminger W, Ladenstein R, Peters C. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin (MEC) +/- fractionated total body irradiation for treatment of advanced solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:v-viii.
- Gehan EA. The determination of the number of patients required in a preliminary and follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *J Chronic Dis* 1961;13:346-349.
- Gehan EA. Statistics in cancer clinical trials. *The Cancer Bull* 1991;43:268-274.
- Glisson BS, Ross WE. DNA topoisomerase II: a primer on the enzyme and its unique role as a multidrug target in cancer chemotherapy. *Pharmac Ther* 1987;32:89-106.
- Greco FA. Etoposide: seeking the best dose and schedule. *Semin Oncol* 1992;19:59-63.
- Hainsworth JD. Extended-schedule oral etoposide in selected neoplasms and overview of administration and scheduling issues. *Drugs* 1999;58:51-56.
- Hande KR, Wedlund PJ, Noone RM, Wilkinson GR, Greco FA, Wolff SN. Pharmacokinetics of high-dose etoposide (VP-16-213) administered to cancer patients. *Cancer Res* 1984;44:379-382.
- Hande KR, Krozely MG, Greco FA, Hainsworth JD, Johnson DH. Bioavailability of low-dose etoposide. *J Clin Oncol* 1993;11:374-377.
- Harvey VJ, Slevin ML, Joel SP. The pharmacokinetics of oral etoposide (VP-16-213) [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1984;3:24.
- Harvey VJ, Slevin ML, Joel SP, Smythe MM, Johnston A, Wrigley PF. Variable bioavailability following repeated oral doses of etoposide. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985a;21:1315-1319.

- Harvey VJ, Slevin ML, Joel SP, Johnston A, Wrigley PF (II). The effect of food and concurrent chemotherapy on the bioavailability of oral etoposide. *Br J Cancer* 1985b;52:363-367.
- Harvey VJ, Slevin ML, Joel SP, Johnston A, Wrigley PF. The effect of dose on the bioavailability of oral etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;16:178-181.
- Hutson PR, Sinkule JA, Hayes FA. Pharmacokinetics of etoposide in children with refractory solid tumors. *Drug Intell Clin Pharm* 1983;17:442.
- Joel S, Clark P, Slevin M. Renal function and etoposide pharmacokinetics: Is dose modification necessary [abstract]? *Proc Am J Clin Oncol* 1991a;10 Suppl:103.
- Joel SP, Dolega-Ossowski E, Jones K. The bioavailability of oral VP during prolonged administration and development of a limited sampling strategy for the estimation of AUC after an oral dose [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol Res* 1991b;32:178.
- Johnson DH, Hainsworth JD, Hande KR, Greco FA. Combination chemotherapy with oral etoposide. *Semin Oncol* 1992;19:19-24.
- Kroger N, Zabelina T, Sonnenberg S, Kruger W, Renges H, Stute N, et al. Dose-dependent effect of etoposide in combination with busulfan plus cyclophosphamide as conditioning for stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:711-716.
- Kushner BH, Kramer K, Cheung NKV. Oral etoposide for refractory or relapsed neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1999;17:3221-3225.
- Liu LF. DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs. *Annu Rev Biochem* 1989;58:351-375.

- Long BH, Minocha A. Inhibition of topoisomerase II by VP-16-213 (etoposide), VM-26 (teniposide), and structural congeners as na explanation for in vivo DNA breakage and cytotoxicity [abstract]. Proc Am Assoc Cancer Res 1983;24:321.
- Loss J, Di Leone L, Brunetto AL. Outcome of pediatric recurrent and refractory malignant solid tumors following ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE): a single pediatric oncology unit in Brazil. Med Ped Oncol 2002 (*in press*)
- Lewis SP, Pearson AD, Newell DR, Cole M. Etoposide pharmacokinetics in children: the development and prospective validation of a dosing equation. Cancer Res 1993;53:4881-4889.
- Lewis SP, Newell DR. Etoposide for the treatment of paediatric tumors: What is the best way to give it? Eur J Cancer 1996;32:2291-2297.
- Mani S, Ratain MJ. New phase I trial methodology. Sem Oncol 1997;24:253-261.
- Mans DR, Rocha AB, Schwartzmann G. Anticancer drug discovery and development in Brazil: targeted plant collection as a rational strategy to acquire candidate anticancer compounds. The Oncologist 2000;5:185-198.
- Marsoni S, Hoth D, Simon R, et al. Clinical drug development an analysis of phase II trials, 1970-1985. Cancer Treat Rep 1987;71:71-80.
- Mathew P, Ribeiro R, Sonnichsen D, Relling M, Pratt C, Mahmoud H, et al. Phase I study of oral etoposide in children with refractory solid tumors. J Clin Oncol 1994;12:1452-57.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Particularidades do Câncer Infantil. <http://www.inca.org.br/cancer/tipos/infantil.html>, 2002.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Epidemiologia dos tumores da criança e do adolescente. <http://www.inca.org.br/cancer/tipos/infantil.html>, 2002.

- Motzer RJ, Gulati SC, Tong WP, Menendez-Botet C, Lyn P, Mazumdar M, et al. Phase I trial with pharmacokinetic analyses of high-dose carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide with autologous bone marrow transplantation in patients with refractory germ cell tumors. *Cancer Res.* 1993;53:3730-3735.
- National Cancer Institute: Guidelines for reporting of adverse drug reactions. National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA, 1988.
- Needle MN, Molloy PT, Geyer JR, Herman-Liu A, Belasco JB, Goldwein JW, et al. Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:28-32.
- Pinkerton CR, Dick G, Aherne GW. 24-hour plasma etoposide profile after oral and intravenous administration in children. *Eur J Cancer* 1993;29A:1479-81
- Pommier Y, Kohn KW. Topoisomerase II inhibition by antitumor intercalators and demethylepipodophylotoxins. In Gazer RI, eds. *Developments in cancer chemotherapy*. Boca Raton, FL; CRC Press, 1989. p.175.
- Pommier Y, Goldwasser F, Strumberg D. Topoisomerase II inhibitors: The epidophyllotoxins, acridines, ellipticines, and bisdioxopiperazines. In: Chabner BA and Longo DL: *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*, third edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, PA; 2001. p. 538-578.
- Preti P, Poggi G, Cuomo AM, Robustelli della Cuna FS, Zambelli A, Pavesi L. Phase II study with ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE regimen) at intermediate dosage for advanced non small cell lung cancer (NSCLC). *J Chemother* 1998;10:492-495.
- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program*

- 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- Schiavetti A, Varrasso G, Maurizi P, Cappelli C, Clerico A, Properzi E, et al. Ten-day schedule oral etoposide therapy in advanced childhood malignancies. *J Ped Hematol Oncol* 2000;22:119-124.
- Schwartzmann G, Winograd B, Pinedo HM. The main steps in the development of new anticancer agents. *Radiotherapy and Oncology* 1988;12:301-313.
- Schwartzmann G, Wanders J, Koier IJ, Franklin HR, Dalesio O, Hornstra HW, et al. EORTC New Drug Development Office coordinating and monitoring program for phase I and II trials with new anticancer agents. *Eur J Cancer* 1991;27:1162-1168.
- Schwartzmann G, Sprinz E, Kronfeld M, Vinholes J, Sander E, Zampese M, et al. Phase II study of teniposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 1991; 27:1637-1639.
- Schwartzmann G, Wanders J, Koier IJ, Franklin HR, Dalesio O, Hornstra HW, et al. EORTC New Drug Development Office coordinating and monitoring programme for phase I and II trials with new anticancer agents. *J Drug Develop* 1991;4:47-55.
- Schwartzmann G, EORTC strategies for anticancer drug discovery. *Forum Trends in Experimental and Clinical Medicine* 1992;2:520-528.
- Schwartzmann G, Workmann P. Anticancer drug screening and discovery in the 1990s: a European perspective. *Eur J Cancer* 1993;29:3-14.
- Schwartzmann G, Sprinz E, Kromfeld M, Kalakun L, Sander E, Prolla G, et al.. Clinical and pharmacokinetic study of oral etoposide in patient with AIDS-related Kaposi's sarcoma with no prior exposure to cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 1997;15:2118-2124.

- Schwartzmann G, Caldas APF, Dalla Costa T, Di Leone L, Campos Junior O, Cancela A, et al. Phase I study of three-times daily oral etoposide in patients with refractory solid tumors. *Clin Drug Invest* 2000;19:375-383.
- Siddall SJ, Martin J, Nunn AJ. Anaphylactic reactions to teniposide. *Lancet* 1989;1:394.
- Sinkule JA, Hutson P, Hayes FA, Etcubanas E, Evans W. Pharmacokinetics of etoposide (VP16) in children and adolescents with refractory solid tumors. *Cancer Res* 1984;44:3109-3113.
- Slevin ML, Joel SP, Whomsley R, Devenport K, Harvey VJ, Osborne RJ, et al. The effect of dose on the bioavailability of oral etoposide: confirmation of a clinically relevant observation. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989a;24:329-331.
- Slevin ML, Clark PI, Joel SP. A randomized trial to evaluate the effect of schedule on the activity of VP in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989b;7:1333-40.
- Slevin ML. Low-dose oral etoposide: a new role for an old drug? *J Clin Oncol* 1990;8:1607-1609.
- Slevin ML. The clinical pharmacology of etoposide. *Cancer* 1991;67:319-327.
- Smith MA, Rubinstein L, Ungerleider RS. Therapy-related acute myeloid leukemia following treatment with epipodophyllotoxins: estimating the risks. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:86-98.
- Snodgrass W, Walker L, Heideman R. Kinetics of VP-16 epipodophyllotoxin in children with cancer [abstract]. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1980;21:333.
- Sonnichsen DS, Ribeiro RC, Luo X, Mathew P, Relling MV. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of 21-day continuous oral etoposide in pediatric patients with solid tumors. *Clin Pharmacol Therapeutics* 1995;58:99-107.

- Splinter TAW, van der Gaast A, Kok TC. What is the optimal dose and duration of treatment with VP? I. Maximum tolerated duration of daily treatment with 50, 75, and 100 mg of oral VP. *Semin Oncol* 1992;19:1-7.
- Sprinz E, Sander E, Kalakun L, Prolla G, Machado V, Schwartzmann G. Sarcoma de Kaposi associado a SIDA: Abordagem terapêutica. *Onc Atual* 1993;3:267-274.
- Sprinz E, Caldas AP, Mans DR, Cancela A, DiLeone L, Dalla Costa T, et al. Fractionated doses of oral etoposide in the treatment of patients with aids-related Kaposi sarcoma: a clinical and pharmacologic study to improve therapeutic index. *Am J Clin Oncol* 2001;24:177-184.
- Stähelin HF, von Wartburg A. The chemical and biological route from podophyllotoxin glucoside to etoposide: Ninth Cain Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1991;51:5-15.
- Stewart DJ, Nundy D, Maroun JA, Tetreault L, Prior J. Bioavailability, pharmacokinetics and clinical effects of an oral preparation of etoposide. *Cancer Treat Rep* 1985;69:269-273.
- Strife RJ, Jardine I. Analysis of the anticancer drugs VP-16-213 and VM-26 and their metabolites by high performance chromatography. *J Chromatogr* 1980;182:211-220
- Taal BG, Beijnen JH, Teller FGM, ten Bokkel Huinink WW, Dubbelman R, Boot H. Bioavailability of oral etoposide in gastric cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:420-421
- Urbano-Ispizua A, Schmitz N, de Witte T, Frassoni F, Rosti G, Schrezenmeier H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:639-646.

WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Offset Publication 1979;48:22-24.

Winogard B, Renard J, Dodion P. Standard operation procedures for disease-oriented phase II studies with new anticancer drug. NDDO, August 1997; updated by Wanders J and Schwartzmann G, August 1990.

Wittes RE, Marsoni S, Leyland-Jones B. The phase II trial. Editorial of Cancer Treatment Reports 1985;69.

Zwelling LA. DNA topoisomerase II as a target of antineoplastic drug therapy. Cancer Metastasis Rev 1985;4:263-276.

ANEXO 1**Escala de Performance Clínica (ECOG - OMS)**

ZUBROD-ECOG-WHO	
0	Atividade normal.
1	Com sintomas, mas quase ambulatorial.
2	Algum tempo acamado, mas está na cama menos do que 50% do dia normal.
3	Necessita permanecer no leito mais do que 50% do dia normal.
4	Incapaz de sair do leito.

ANEXO 2**Tabela de Fibonacci Modificada**

Escalonamento de dose	
1°	100%
2°	67%
3°	50%
4°	40%
5°	30-35%
6°	30-35%
7°	30-35%
8°	30-35%
9°	30-35%
10°	30-35%
11°	30-35%
12°	30-35%
13°	30-35%

Esquema da Escala de Fibonacci Modificada para estudos de fase I (CARTER et al., 1977). A dose inicial para administração em humanos corresponde a 1/10 do DL10 (dose letal para 10%) em camundongos. O primeiro escalonamento dobra a dose. Cada escalonamento subsequente sofre um decréscimo percentual em relação ao escalonamento anterior. Escalonamentos contínuos a 30-35% da dose prévia ocorrem até que a toxicidade limitante seja atingida.

ANEXO 3

CRITÉRIO COMUM DE TOXICIDADE

TOXICIDADE	GRAU				
	0	1	2	3	4
Leucócitos	≥4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	<1
Plaquetas	normal	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	<25.0
Hb g/100ml g/l mmol/l	normal	10.0 - normal	8.0 - 10.0	6.5 - 7.9	<6.5
	normal	100 - normal	80 - 100	65-79	<65
	normal	6.2 - normal	4.95- 6.2	4.0 - 4.9	<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 fusao	leve,s/trans-1-2U de transf. por episódio	importante, 3-4U de transf. por episódio	importante, transfus.por episódio	massiva, >4 U
Infecção	nenhuma	leve	moderada	severa	em risco de vida
Náusea	nenhuma	capaz de comer quantide razoável reduzida	ingestão significativ.	nenhuma ingestão Significativa	--
Vômitos em 24 hrs	nenhuma em 24 hrs	1 episódio em24 hrs	2-5 episódios 24hr,ou exigência de suporte parenteral	6-10 episódios	>10 episódios em
Diarréia	nenhuma	de 2-3 evacuações/dia	de 4-6 evacuaç/dia ou evacuações noturnas, ou cólica moderada	de 7-9 evacuaç/dia ou incontínência ou cólica severa	de 10 evacuaç/dia ou melena, ou necessidade de suporte parenteral
Estomatite	nenhuma	úlceras, eritema, ou leve inflamação não dolorosos	eritema edema, ou úlceras, mas pode ingerir	úlceras, edema, ou eritema dolorosos, mas não pode ingerir	exigência de terapia enteral ou parenteral
Bilirrubina		--	<1.5 x N	1.5 - 3.0 x N	>3.0 x N
Transaminases (SGOT, SGPT)		≤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'		≤2.5 x N	2.6 - 5.0 x N	5.1 - 20.0 x N	>20.0 x N

TOXICIDADE	GRAU				
	0	1	2	3	4
Hepático	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	nenhuma alteração	1+ or <0.3 g% ou <3 g/1	2 - 3+ or 0.3 - 1.0 g% ou 3 - 10 g/1	4+ or >1.0 g% ou >10 g/1	Síndrome nefrótica
Hematúria	negativo	microsc. somente	macroscóp. s/coágulos	macroscóp. c/ coágulos	exige transfusão
Alopécia	s/ perda	leve perda do cabelo	pronunciada ou total perda	--	--
Pulmonar	s/ alterações	assintomático, c/ anormalidade em PFT's	dispnéia em esforço importante	dispnéia em atividade normal	dispnéia ao descanso
Cardíaca Arritmias	s/ alterações	assintomático transitório, exigência de terapia	recorrente ou persistente, s/ exigência de tratamento	exigência de tratamento	exigência de monitorização ou hipotensão, ou taquicardia ventric
Cardíaca função	s/ alterações	assintomático, declínio do	assintomático, declínio de 20% da fração de ejeção do VE	leve CHF, responsivo ao tratamento em repouso	severo ou refratário CHF
Cardíaca Isquemia	s/ alterações	onda T achatada não-específica	assintomático, mudanças nas ondas T e ST	angina sem evidência de infarto	Infarto agudo do miocárdio
Cardíaca pericárdio	s/ alterações	derrame assintomático, sem exigência de tratamento	pericardite (dor no peito, modificações do ECG)	derrame sintomático; drenagem exigida	tamponamento; drenagem exigida c/ urgência
Hipertensão	s/ alterações	assintomático, elev. transitória >20mmHg diast. ou se PA >150/100 se previamente normal sem exig. de terapia	elev. recorrente persistente >20mmHg (diast) ou se PA >150/100 se previamente normal. Sem exigência de terapia.	exigência de terapia	crise hipertensiva

TOXICIDADE	GRAU				
	0	1	2	3	4
Hipotensão	s/ alterações	com anormalidade mas s/ exigência de tratamento (incl.hipotensão ortostática-transitória)	exigência de reposição de fluídos ou outro tratamento mas s/ hospitalização em 48hr.	exigência de tratamento e hospitalização com suspensão do tratamento	exigência de tratam. e hosp. por > 48 hr após início do tratamento
Neuro--sensorio	s/ alterações	parestesia leve; perda de reflexos tendinosos	leve ou moderada perda objetiva; parestesia moderada	severa perda sensoria ou parestesias que interferam com as funções	--
Neuro--motor	s/ alterações	fraqueza subjetiva; nenhum achado objetivo	fraqueza objetiva leve sem signif. perda de função	fraqueza paralisia objetiva com perda de função	
Neuro--cortical	s/ alterações	leve sonolência ou agitação	sonolência moderada ou agitação desorientação,	severa sonolência, agitação, confusão, ou alucinações	coma; convulsões; psicose tóxica
Neuro--cerebelar	s/ alterações	descoordenação leve, disdiadococinesia	tremor dismetria, fala; nistagmo	ataxia locomotora	necrose cerebelar
Neuro--humor	s/ alterações	ansiedade leve ou depressão	ansiedade moderada ou depressão	ansiedade severa ou depressão	ideação suicida
Neuro--cefaléia	nenhuma	leve	moderada ou severa mas transit.	severa e persistente	--
Neuro constipação	s/ alterações	leve	moderada	severa	ileus >96 hr
Neuro--audição	normal	assintomático, perda da audição audiométrica somente	tínitus	perda da audição com interferência da função mas corrigível com aparelhos	surdez nao corrigível
Neuro--visão	s/alterações	--	--	sintomático perda parcial da visão	cegueira

TOXICIDADE	GRAU				
	0	1	2	3	4
Pele	s/alterações	mácula ou pápula ou erupção papular ou eritema, assintomático	mácula ou pápula com erupções ou eritema com prurido ou outros sint	mácula com sintomas generalizados, pápulas, ou erupções vesiculosas	dermatite esfoliativa ou dermatite ulcerativa
Alergia	s/alterações	rash cutâneo transitório febre < 38C	urticária, febre =38C, leve broncoesp.	doença sérica, broncoespasmo, requiere medic.parenteral	anafilaxia
Febre em ausência de infecção	s/alterações	37.1 - 38.0C 98.7 - 100.4F	38.1 - 40.0C 100.5 - 104.0F	>40.0C >104.0F, < 24 hours	>40.0C (104.0F) > 24 horas ou febre com hipot.
Infecção	nenhuma	leve, sem neces. tratamento	Moderada, neces. tto com atb oral	Severa, tto atb / antifungico e.v.	choque séptico
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%	--
Hiperglicemia	<116 mg/dl	116-160	161-250	251-500	>500 ou cetoacidose
Hipoglicemia	>64 mg/dl	55-64	40-54	30-39	<30
Amilase	NL	<1.5 x N	5-2.0 x N	2.1-5.0 x N	>5.1x N
Hipercalcemia	<10.6 g/dl	10.6-11.5	11.6-12.5	12.6-13.5	>13.5
Hipocalcemia	>8.4 g/dl	8.4-7.8	7.7-7.0	6.9-6.1	>6.0
Hipomagnesemia	>1.4 mmol/l	1.4-1.2	1.1-0.9	0.8-0.6	>0.5
Fibrinogenio	WNL	0.99-0.75 x N	0.74-0.50 x N	0.49-0.25 x N	>0.24 x N
Protrombina tempo	WNL	1.01-1.25 x N	1.26-1.50 x N	1.51-2.00 x N	>2.00 x N
Tempo de tromboplastina parcial	WNL	1.01-1.66 x N	1.67-2.33 x N	2.34-3.00 x N	>3.00 x N

ANEXO 4 Formulário de Eventos Adversos Sérios

Por favor transmita os seguintes eventos imediatamente ao coordenador por telefone/fax

- a. Critério Comum de Toxicidade TOXICIDADE GRAUS III, IV
(para efeitos hematológicos, relate somente grau IV aqui)
- b. EVENTOS INESPERADOS COM RISCO DE VIDA
(independente da relação com a droga estudada)

PROTOCOLO :		INSTITUIÇÃO:			DROGA ESTUDADA:		
ID PACIENTE:		DATA DE NASCIMENTO:			SEXO:	DATA DO RELATO:	
TIPO TUMORAL:		DATA DA AVALIAÇÃO DO EVENTO			DATA DA ÚLTIMA ADMINISTRAÇÃO DA DROGA ESTUDADA: m/ d / a		
NÍVEL DE DOSE mg/m ² :		CICLO N°:					
EVENTO ADVERSO	GRAU C	SEVERIDADE a*	INÍCIO m/ d/ a	TRATAMENTO b*	RESULTADO c*	RESOLVIDO m/ d/ a	RELAÇÃO d*

a* 1 = leve 2 = moderado 3 = severo 4 = risco de vida(tox.sem grau CTC)
b* 1 = próxima dose reduzida 2 = próximo ciclo adiado 3 = retirado do estudo 4 = requer terapia 5 = hospitalizado
c* 1 = resolvido 2 = melhorado 3 = sem mudança 4 = piorado 5 = fatal
d* 1 = não relacionado 2 = difícil 3 = possível 4 = provável 5 = quase definitiva

DADOS BIOLÓGICOS, RADIOLÓGICOS, PATOLÓGICOS, LABORATORIAIS RELEVANTES:
HISTÓRIA MÉDICA RELEVANTE:
OUTRAS MEDICAÇÕES USADAS NO MOMENTO DO EVENTO:
TERAPIA PARA OS EFEITOS ADVERSOS:

Por favor seguimento da toxicidade, especialmente hematológica, até resolvida, aonde possível.

ASSINATURA DO INVESTIGADOR:

DATA: .../.../... (m/d/a)

ANEXO 5**Documento de Consentimento Livre e Esclarecido do Paciente para**

“Estudo de Fase I e Farmacocinética com Etoposide Oral (VP-16) em Crianças e Adolescentes com Tumores Sólidos Refratários”

Prezado Responsável

O paciente _____, pelo qual você é responsável, é portador de um tumor maligno que progrediu após tratamento inicial com quimioterapia. Concluímos que o tumor não pode ser removido através de uma cirurgia e que não há outros tratamentos conhecidos atualmente que possam ajuda-lo de forma eficaz. Acreditamos que o tratamento com uma droga chamada etoposide possa melhorar a qualidade de vida e talvez estabilizar ou diminuir o tamanho do tumor. Todavia também é possível que o tratamento não surta qualquer efeito. O etoposide é uma quimioterapia comumente usada em vários tipos de tumores, sendo administrado pela veia ou via oral (cápsulas). Entretanto o que estamos propondo é um tratamento em estudo pois, o etoposide será administrado como medicação única, oralmente, três vezes ao dia, ao invés de endovenoso (pela veia).

Os principais objetivos do tratamento são:

- Determinar os efeitos colaterais do medicamento;
- Determinar a dose máxima tolerada do etoposide oral administrada 3 vezes ao dia
- Estudar a farmacocinética clínica do etoposide na população em estudo;
- Avaliar a possibilidade terapêutica em pacientes pediátricos com tumores sólidos refratários.

O tratamento será realizado da seguinte forma:

O etoposide será administrado por via oral, de 8/8 horas, por 2 semanas, seguidos de um intervalo de 1 semana, a cada 21 dias. A medicação deve ser diluída em suco ácido (abacaxi, laranja ou limão).

Serão formados grupos de 6 pacientes, o primeiro grupo receberá a dose de 20 mg/m² e, a cada novo grupo a dose será aumentada até que sejam observados efeitos colaterais que limitem o aumento.

Seu filho participará de somente um grupo

Está previsto um número máximo de 12 ciclos para este tratamento.

Também será realizado um estudo de farmacocinética que tem como objetivo verificar através de coletas de sangue do paciente, quanto tempo a droga permanece no organismo, permitindo assim identificar o período de ação da droga. Os pacientes que concordarem em participar deste estudo, amostras de sangue serão coletadas nas primeiras 24 horas do início do tratamento, nos seguintes horários: antes da administração do medicamento e após 1, 3, 5 e 8 horas da administração do etoposide.

As amostras terão volume de 5 ml e os riscos da coleta serão semelhantes aos de uma coleta convencional de outros exames laboratoriais.

O tratamento só será iniciado após uma avaliação clínica, ou seja, exame físico do paciente e a realização de alguns exames como: exame de sangue, raio-X e exames de imagem (ecografia ou tomografia) e ecocardiograma, a fim de obtermos uma visão completa da extensão da doença.

Você irá receber o medicamento para administrá-lo em casa, caso o (a) paciente não esteja hospitalizado (a). A equipe do Serviço de Oncologia Pediátrica o acompanhará através de avaliações e exames médicos periódicos. Quando necessário, serão repetidos alguns exames de imagem (ecografia, raio-X, tomografia), exames de sangue e ecocardiograma

Os quimioterápicos, em geral, causam efeitos colaterais. No caso deste tratamento, os efeitos colaterais que podem ocorrer, de forma mais leve ou mais severa, de acordo com o aumento da dose, são os seguintes:

- Enjôo;
- Vômitos;
- Queda de cabelo;
- Diminuição das células brancas do sangue (leucopenia);
- Febre;
- Anemia;
- Sangramento (diminuição na contagem de plaquetas);

Os efeitos colaterais de maior risco são a leucopenia associada à febre, pois estes são sinais de infecção e devem ser rapidamente comunicados à equipe e tratados com antibióticos administrados pela veia. A possibilidade do aparecimento destes efeitos será avaliada pela equipe através de exames de sangue.

É importante salientar que os efeitos colaterais são reversíveis, ou seja, ao parar com a quimioterapia, os efeitos cessam e o organismo se recupera. Mas, dependendo do efeito colateral, poderão ser necessários tratamentos adicionais como: internação no caso de febre e leucopenia, transfusões de sangue no caso de anemia, ou medicações adicionais para tratar a náusea, o vômito e a diarreia. Alguns destes últimos medicamentos já serão prescritos antecipadamente, para prevenir estes problemas.

Solicitamos que informe imediatamente a equipe (seja o médico ou a enfermeira que acompanha o paciente) sobre quaisquer efeitos colaterais que surgirem, particularmente quando houver febre ou diarreia. A equipe irá, então, tomar as devidas precauções quanto ao prosseguimento do tratamento do (a) paciente.

Na eventualidade de surgir qualquer problema a medicação poderá ser suspensa. Da mesma forma, você tem toda a liberdade para decidir interromper o tratamento, a qualquer momento após o início do mesmo. Pedimos entretanto que caso esta decisão seja tomada, que a equipe seja informada.

No caso de qualquer dúvida, você poderá entrar em contato com:

Dr.: _____
 Telefone: _____

Durante o tratamento, o paciente não deverá receber nenhuma medicação prescrita por outro médico, a menos que a equipe seja informada, ou no caso de alguma emergência.

Pediríamos que, caso você concorde que o paciente _____ realize o tratamento, assine este consentimento, de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde, de outubro de 1996, que assegura a proteção dos pacientes envolvidos em pesquisa biomédica.

Os registros médicos permanecerão confidenciais, podendo vir a ser consultados anonimamente por autoridades legalmente reconhecidas, ou por indivíduos que trabalhem diretamente com o médico responsável por este tratamento, que deverá observar o devido sigilo profissional.

Este estudo biomédico foi submetido ao Comitê de Ética desta instituição que garantiu sua aprovação quanto ao conteúdo ético deste trabalho.

Eu, abaixo assinado, de nome _____ confirmo que fui informado pelo médico _____ quanto aos riscos, vantagens, e possíveis efeitos adversos que possam ser resultantes do tratamento. Apresento pois, meu livre consentimento para que o paciente sob minha responsabilidade participe deste estudo. Posso, a qualquer momento optar por interrompê-lo, sem motivo especial, e sem qualquer prejuízo aos cuidados que meu filho tem direito de receber.

 (assinatura do paciente)

Data:...../...../.....

 (assinatura do responsável)

Data:...../...../.....

(assinatura do investigador)

Data:...../...../.....

(assinatura de uma terceira pessoa) – quando necessário: nome, sobrenome, posição na família.

Data:...../...../.....

Consentimento Livre e Esclarecido do Paciente para

Estudo de Farmacocinética

Eu abaixo assinado concordo que o paciente sob minha responsabilidade participe do estudo de farmacocinética

(assinatura do paciente)

Data:...../...../.....

(assinatura do responsável)

Data:...../...../.....

(assinatura do investigador)

Data:...../...../.....

ANEXO 6

Declaração de Helsinki V

Associação Médica Mundial - 1964 - 1996

Adotada na 18a. Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964), alterada na 29a. Assembléia, em Tóquio, Japão (1975), 35a. em Veneza, Itália (1983), 41a. em Hong Kong (1989) e 48a. Sommerset West/África do Sul

Introdução

É missão do médico salvaguardar a saúde do povo. O conhecimento e consciência dele ou dela são devotados ao cumprimento desta missão.

A Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial vincula o médico com o mundo. "A saúde de meu paciente será a minha principal consideração" e o Código Internacional de Ética Médica declara que "Qualquer ato ou Conselho que possa vir a reduzir a resistência física ou mental de um ser humano só poderá ser usado em seu interesse".

A finalidade da pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser o aperfeiçoamento do diagnóstico, procedimentos terapêuticos e profiláticos e a compreensão da etiologia e da patologia da doença.

Na prática médica atual, a maioria dos diagnósticos, procedimentos terapêuticos e profiláticos envolve riscos. Isto se aplica "a fortiori" à pesquisa biomédica.

O processo médico baseia-se na pesquisa a qual em última análise deve alicerçar-se em parte em experiência envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, uma distinção fundamental deve ser feita entre a pesquisa médica na qual o objetivo é essencialmente o diagnóstico ou a terapêutica para um paciente e a pesquisa médica, cujo objeto essencial é puramente científico e sem um valor direto diagnóstico ou terapêutico para a pessoa sujeita à pesquisa.

Deve ser tomado um cuidado especial na condução de pesquisa que possa afetar o meio ambiente e ainda o bem estar dos animais utilizados para a pesquisa deve ser respeitado.

Devido ao fato de que é essencial que os resultados de experiências de laboratório sejam aplicados aos seres humanos para maior conhecimento científico, e a fim de amenizar o sofrimento da humanidade, a Associação Médica Mundial elaborou as seguintes recomendações como um guia para todo médico na pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Elas devem ser revistas no futuro. Deve-se acentuar que os padrões conforme delineados são apenas um guia para os médicos de todo o mundo. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, civis e éticas segundo as leis de seus próprios países.

I - Princípios básicos

1 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve estar de acordo com os princípios científicos geralmente aceitos e basear-se tanto na experimentação, adequadamente conduzida com animais ou em laboratório, como no conhecimento profundo da literatura científica.

2 O planejamento e a execução de qualquer procedimento experimental que envolve seres humanos devem ser claramente formulados em protocolo experimental (projeto de pesquisa) a ser encaminhado para consideração, comentários e orientação a um comitê independente do pesquisador e do patrocinador, este comitê deve estar de acordo com as leis e regulamentos do país no qual a pesquisa irá se desenvolver.

3 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser conduzida apenas por pessoal com qualificação científica e sob a supervisão de um médico com competência clínica. A responsabilidade sobre o ser humano deve recair sempre sobre a pessoa com qualificação médica e nunca sobre o indivíduo submetido à pesquisa, mesmo que esse indivíduo tenha dado seu consentimento.

4 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos só pode ser conduzida com legitimidade quando a importância do objetivo for proporcional ao risco inerente ao trabalho.

5 Todo projeto de pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser precedido por uma avaliação cuidadosa dos riscos previsíveis e dos possíveis benefícios, tanto para o indivíduo submetido à

experimentação como para os outros. Os interesses do indivíduo devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

6 Deve ser sempre respeitado o direito do indivíduo submetido à pesquisa em preservar a sua integridade. Devem ser tomadas todas as precauções para respeitar a privacidade do indivíduo e minimizar o dano que a pesquisa possa causar à sua integridade física e mental e à sua personalidade.

7 Os médicos devem evitar comprometer-se em projetos de pesquisa que envolvem o uso de seres humanos, a menos que estejam convencidos de que os riscos envolvidos são previsíveis. Os médicos devem interromper qualquer pesquisa se observarem que os riscos são maiores do que os possíveis benefícios.

8 Na publicação dos resultados da pesquisa, o médico é obrigado a preservar a precisão dos resultados. Não devem ser aceitos para publicação os relatos de experimentos que não estejam em conformidade com os princípios estabelecidos nesta Declaração.

9 Em qualquer pesquisa com seres humanos, cada participante em potencial deve ser adequadamente informado sobre as finalidades, os métodos, os benefícios esperados, os possíveis riscos e sobre o desconforto que a pesquisa possa trazer. O participante em potencial deve ser informado de que tem plena liberdade para se abster de participação na pesquisa e de que é livre para suspender o consentimento sobre sua participação a qualquer momento. O médico deve obter então o consentimento informado, dado de forma livre e preferentemente por escrito.

10 Na obtenção de consentimento informado para projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso com o indivíduo que, de alguma forma, dependa dele ou possa ter concordado sob pressão. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por um médico que não esteja envolvido na pesquisa e que seja completamente independente nesse relacionamento oficial.

11 No caso de incapacidade legal, o consentimento informado deve ser dado pelo responsável, estabelecido segundo a legislação do país. Se a capacidade física e mental tornar impossível obter consentimento informado ou se o participante for menor de idade, a permissão dada por um parente responsável substitui a do participante, de acordo com a legislação de cada país.

Sempre que a criança for de fato capaz de dar seu consentimento, este deve ser obtido em acréscimo àquele fornecido pelo seu guardião legal.

12 O projeto de pesquisa deve sempre conter uma declaração sobre as considerações éticas envolvidas e indicar se foram cumpridos os princípios enunciados na presente Declaração.

II - Pesquisa médica combinada com cuidados profissionais (Pesquisas clínicas)

1 O médico deve ser livre para usar novo método de diagnóstico ou terapia no tratamento de pessoas doentes se, de acordo com o seu julgamento, este novo método trazer a esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento.

2 Os possíveis benefícios, riscos e desconfortos de um novo método devem ser contrabalançados com as vantagens dos melhores métodos correntes de diagnóstico e terapia.

3 Em qualquer estudo médico deve ser garantido o melhor método corrente de diagnóstico e terapia para cada paciente - incluindo os do grupo-controle, se houver esse grupo no estudo. Isto não exclui o uso de placebos inertes em estudos onde não existam métodos diagnósticos ou terapêuticos comprovados.

4 O fato de um paciente se recusar a participar de uma pesquisa nunca deve interferir no relacionamento médico-paciente.

5 Se o médico considerar que é fundamental não obter consentimento informado, as razões específicas para este propósito devem ser explicadas no protocolo do experimento para conhecimento da comissão independente (artigos I.1 e I.2).

6 O médico pode combinar pesquisa médica com cuidados profissionais, com o objetivo de adquirir novos conhecimentos médicos, somente se a pesquisa médica seja justificada pelo potencial valor diagnóstico ou terapêutico para o paciente.

III - Pesquisa biomédica não-terapêutica envolvendo seres humanos - (Pesquisa biomédica não clínica)

1 Na aplicação puramente científica da pesquisa médica conduzida em ser humano, é dever do médico permanecer como protetor da vida e da saúde da pessoa na qual a pesquisa está sendo realizada.

2 Os participantes devem ser voluntários, sejam pessoas saudáveis ou pacientes, nestes o delineamento experimental não deve estar relacionado à sua doença.

3 O pesquisador ou a equipe de pesquisa devem interromper a pesquisa se julgarem que a continuação possa ser prejudicial ao participante.

4 Na pesquisa com seres humanos, as considerações sobre o bem-estar dos participantes da pesquisa devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

ANEXO 7

ANEXO 8