

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA

TRATAMENTO SISTÊMICO DO SARCOMA DE KAPOSÍ ASSOCIADO A AIDS:
ESTUDO CLÍNICO E FARMACOLÓGICO COM DOSES FRACIONADAS DE
ETOPOSIDA POR VIA ORAL

EDUARDO SPRINZ

Orientador: Prof. Gilberto Schwartzmann

TESE DE DOUTORADO

2000

T-1321

MED
T
qz345 s769t 2000

05185458

[0272161] Sprinz, Eduardo. Tratamento sistêmico do sarcoma de Kaposi associado a AIDS: estudo clínico e farmacológico com doses fracionadas da etoposida por via oral. Porto Alegre : Autor, 2000. 132 f. : il.

S769t Sprinz, Eduardo

Tratamento sistêmico do sarcoma de Kaposi associado a AIDS: estudo clínico e farmacológico com doses fracionadas da etoposida por via oral / Eduardo Sprinz; orient. Gilberto Schwartzmann. – Porto Alegre, 2000.

132 f. : il. color

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina: Clínica Médica.

1. Sarcoma de Kaposi. 2. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 3. Etoposida: Administração e dosagem. I. Schwartzmann, Gilberto. II. Título.

NLM: QZ 345

Catálogo: Bibliotecária Helen Rose F. de Flores – CRB/10-1042

À minha família, Clarice, Simão e
Zaida. Obrigado pelo carinho, apoio e
paciência.

Dedico esta tese a todos os pessoas
que estão envolvidas com eles, quer
no tratamento, no cuidado ou na
amizade.

Agradecimento especial ao meu amigo e orientador Gilberto Schwartzmann, a quem muito admiro e é um exemplo a ser seguido.

AGRADECIMENTOS

Aos voluntários do estudo.

A Luciane DiLeone, enfermeira e monitora clínica do estudo, pelo carinho e companheirismo, mesmo nos momentos difíceis, responsável por toda a organização dos dados.

A Ana Caldas, fundamental companheira, importante em toda a análise farmacocinética.

A Anna Cancela, importante pela ajuda na coleta dos dados.

A Dennis R. Mans, amigo que disponibilizou e possibilitou as análises farmacocinéticas e discussão do estudo.

A todo o pessoal do *South American Office for Anti-cancer Drug Development*.

A Luciane G. Boanova pela ajuda nos momentos difíceis que o computador brigava comigo.

Ao Dr. Marcelo W. Jeffman, com quem pude contar sempre que precisei.

Obrigado ao Professor Matias Kronfeld, mais uma vez.

A Mariclea A. Barth, pela ajuda na impressão final da tese.

A Associação dos Médicos Contratados do HCPA (AMECO), importante na confecção final da tese.

Débora, Helena, Letícia e Luciano, vocês me ajudaram sempre que puderam, obrigado.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE TABELAS	11
LISTA DE ABREVIATURAS	12
INTRODUÇÃO	13
REVISÃO DA LITERATURA	19
INTRODUÇÃO	20
PATOGENESE DO SK-AIDS	21
TRATAMENTO DO SK-AIDS LOCALIZADO E/OU NÃO AGRESSIVO	24
Radioterapia	24
Crioterapia	25
Derivados do Ácido Retinóico	25
Cirurgia	26
Quimioterapia Intralesional	26
TRATAMENTO SISTÊMICO DO SK-AIDS	27
Agentes que Atuam na Patogênese do SK	28
Antivirais com Ação indireta (Drogas Anti-HIV)	28
Antivirais com Ação Direta anti-HHV-8)	30
Agentes com Ação Antiviral e Antiangiogênica Combinada (Interferons)	30
Agentes que Interferem na Angiogênese	32
<i>Polissulfato de Pentosano</i>	32
<i>Talidomida</i>	33
<i>Derivados da Fumagilina</i>	33

<i>Tecogalan</i>	33
<i>IM-862</i>	34
<i>SU 5416</i>	34
<i>Interleucina 12</i>	34
Agentes Hormonais	35
<i>Retinóides – Análogos do Ácido Retinóide</i>	35
<i>Fator Relacionado à Gonadotrofina Coriônica Humana</i>	37
Drogas Citotóxicas	38
Tratamento com Agente Único (ou com Agentes Combinados de Forma	
Alternada	41
<i>Alcalóides da Vinca</i>	41
<i>Vimblastina</i>	41
<i>Vincristina</i>	42
<i>Vincristina e Vimblastina Usadas de Forma Alternada</i>	42
<i>Vinorelbina</i>	42
<i>Antraciclinas</i>	43
<i>Doxorrubicina (Adriamicina)</i>	44
<i>Daunorrubicina</i>	45
<i>Derivados das Podofilotoxinas</i>	46
<i>Teniposida</i>	46
<i>Etoposida</i>	47
<i>Taxóides</i>	48
<i>Paclitaxel</i>	48
<i>Docetaxel</i>	49
<i>Outros Agentes Citotóxicos</i>	49
<i>Bleomicina</i>	50

Tratamento com Agentes Citotóxicos Combinados	52
<i>Bleomicina com Vincristina (ou Vimblastina)</i>	52
<i>Adriamicina, Bleomicina e Vincristina (ou Vimblastina ou vindesina)</i>	53
CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
OBJETIVOS DO ESTUDO	56
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
FRACTIONATED-DOSES OF ORAL ETOPOSIDE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AIDS-RELATED KAPOSÍ'S SARCOMA: A CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDY TO IMPROVE THERAPEUTIC INDEX	77
DOSES FRACIONADAS DE ETOPOSIDA ORAL NO TRATAMENTO DO SARCOMA DE KAPOSÍ ASSOCIADO A AIDS: ESTUDO CLÍNICO E FARMACOLÓGICO VISANDO ELEVAR O ÍNDICE TERAPÊUTICO	104
ANEXO I - Estadiamento do SK-AIDS segundo a <i>New York University</i>	131
ANEXO II - Escala de performance clínica segundo a ZUBROD-ECOG-WHO (OMS)	132

LISTA DE FIGURAS

INTRODUÇÃO

Figuras 1 e 2. Exemplos de SK-AIDS 16

REVISÃO DA LITERATURA

Figura 3. Modelo proposto para a patogênese do SK-AIDS 23

Figuras 4A a 4C. Exemplo de resposta completa com o tratamento de etoposida via oral 40

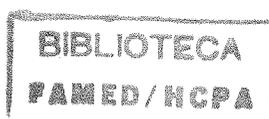
Figuras 4D e 4E. Exemplo de resposta completa com o tratamento de etoposida via oral 40

FRACTIONATED-DOSES OF ORAL ETOPOSIDE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AIDS-RELATED KAPOSI'S SARCOMA: A CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDY TO IMPROVE THERAPEUTIC INDEX

Figure 1. Etoposide plasma concentration versus time curve of patients with AIDS-KS included in the trial 103

DOSES FRACIONADAS DE ETOPOSIDA ORAL NO TRATAMENTO DO SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO A AIDS: UM ESTUDO CLÍNICO E FARMACOLÓGICO VISANDO ELEVAR O ÍNDICE TERAPÊUTICO

Figura 1. Concentração plasmática da etoposida em relação à curva do tempo nos pacientes com SK-AIDS incluídos no estudo 130



LISTA DE TABELAS

REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1. Substâncias fundamentais para a formação do SK-AIDS	22
Tabela 2. Tratamento localizado do SK-AIDS	27
Tabela 3. Agentes que interferem na patogênese do SK-AIDS	38
Tabela 4. Principais agentes empregados em esquema de droga única	51
Tabela 5. Principais agentes empregados em esquemas combinados	54

FRACTIONATED-DOSES OF ORAL ETOPOSIDE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AIDS-RELATED KAPOSI'S SARCOMA: A CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDY TO IMPROVE THERAPEUTIC INDEX

Table 1. Patients Characteristics in the Study	99
Table 2. Patients Demographics	100
Table 3. Main Adverse Effects	101
Table 4. Clinical Responses	101
Table 5. Pharmacokinetic Parameters	102

DOSES FRACIONADAS DE ETOPOSIDA ORAL NO TRATAMENTO DO SARCOMA DE KAPOSI ASSOCIADO A AIDS: UM ESTUDO CLÍNICO E FARMACOLÓGICO VISANDO ELEVAR O ÍNDICE TERAPÊUTICO

Tabela 1. Características dos Pacientes	126
Tabela 2. Características Demográficas dos Pacientes	127
Tabela 3. Principais Efeitos Adversos	128
Tabela 4. Respostas Clínicas	128
Tabela 5. Parâmetros Farmacocinéticos	129

LISTA DE ABREVIATURAS

ABV = combinação de adriamicina, bleomicina e vincristina
AR = ácido retinóico
ARV = anti-retrovirais
AUC = área abaixo da curva
bFGF = fator de crescimento do fibroblasto básico
Cl = clearance
 Cl_t = depuração corporal total
 Cl/f = depuração corpórea total em relação à biodisponibilidade
 C_{max} = pico de máxima concentração no plasma
CTC = critério comum de toxicidade
DP = desvio padrão
ddl = didanosina
GI = gastrintestinal
G-CSF = filgrastima
h = hora
 β HCG = fator associado a HCG
HCG = gonadotrofina coriônica humana
HPLC = cromatografia líquida de alta performance
HHV-8 = herpes vírus tipo-8
HIV = vírus da imunodeficiência humana
IL = interleucina (s)
INF(s) = interferon (s)
K = constante de eliminação
 k_2 = constante da velocidade de eliminação
IP = proteína indutora
MRT = tempo médio de residência
NCI = *National Center Institute*
NYU = *New York University*
OMS = Organização Mundial de Saúde
PPS = polissulfato de pentosano
RC = resposta completa
RP = resposta parcial
SK = sarcoma de Kaposi
SK-AIDS = sarcoma de Kaposi associado a AIDS
 $t_{1/2}$ = tempo de meia-vida
 T_h = T *helper*, células de ajuda
 t_{max} = tempo para máximo pico de concentração
TNF = fator de necrose tumoral
 β RA = ácido *all-trans*-retinóico ou tretinoína
UI = unidade (s) internacional (is)
 V_d = volume de distribuição aparente
 V_d/f = volume aparente de distribuição em relação à biodisponibilidade
VEGF = fator de crescimento da célula endotelial
VP-16 = etoposida
ZDV = zidovudina

INTRODUÇÃO

O sarcoma de Kaposi (SK) foi descrito inicialmente em 1872 pelo médico húngaro Moritz Kaposi como uma forma rara de angiossarcoma cutâneo, de curso lento e progressivo, acometendo homens idosos de origem mediterrânea, especialmente italiana ou judaica¹. Desde então, outros tipos de SK, com diferentes características e que acometem diferentes populações, tais como o SK endêmico ou africano e o associado à imunossupressão iatrogênica (como nos indivíduos submetidos a transplante de órgãos), foram identificados².

Entretanto, foi a partir dos anos 80, com o surgimento da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), que o SK passou a ser observado de forma epidêmica (SK-AIDS), com um aumento superior a 100.000 vezes na sua incidência, constituindo-se na neoplasia mais freqüente nos indivíduos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV)³. A patogênese do SK é multifatorial, sendo o herpes vírus tipo-8 (HHV-8) ou herpes vírus relacionado ao SK o provável causador da doença⁴. Contudo, como nos casos de outros vírus associados a neoplasias, a co-infecção não é suficiente, pois nem todos os infectados pelos vírus desenvolvem o SK.

O HHV-8 é um agente oportunista e tem sua expressão amplificada em situações de imunodeficiência celular. Em um ambiente favorável, induz mudanças nas células endoteliais que alteram sua produção e suscetibilidade às citocinas associadas à angiogênese. Tais modificações promovem a transformação das células endoteliais em células fusiformes, que constituem a base para a produção de fatores de crescimento parácrino e autócrino que dão sustentação ao crescimento do SK⁵.

Contrariamente à maioria dos outros tumores, por ter origem multicêntrica, a apresentação clínica do SK-AIDS é variável, podendo envolver qualquer região do organismo. No tecido

mucocutâneo, inicialmente as lesões são purpúricas, arredondadas ou ovais, com um padrão de progressão simétrico, usualmente bilateral. Tais lesões podem crescer tornando-se pápulas, placas, nódulos ou massas fungóides que comprometem a qualidade de vida do indivíduo (figuras 1 e 2). O SK com envolvimento pulmonar estava associado a mau prognóstico, com uma sobrevida mediana de cerca 4 a 6 meses, até poucos anos atrás⁶.

A partir de 1996, o controle mais eficiente da infecção pelo HIV conseguido com o emprego das drogas anti-retrovirais (ARV) potentes mudou de forma significativa a expressão da AIDS. Essa conquista reflete-se no SK, com uma diminuição na sua incidência (alguns indivíduos apresentam regressão espontânea do sarcoma com o início do tratamento anti-HIV). Do mesmo modo, o prognóstico do SK, mesmo com comprometimento pulmonar, também melhorou de forma expressiva⁷.

Todavia, o SK-AIDS ainda merece atenção. Apesar do adequado controle da infecção causada pelo HIV, em alguns indivíduos o SK não regride ou até mesmo continua progredindo. Nos casos de apresentação localizada, clinicamente indolente e/ou sem envolvimento visceral, o manejo sintomático local com crioterapia, quimioterapia intralesional ou radioterapia é o mais adequado em termos de custo-benefício para os pacientes. Nas situações clínicas de curso mais agressivo, sintomas gerais, doença multifocal e/ou envolvimento visceral, o tratamento sistêmico é o mais indicado⁸.

Atualmente, o tratamento sistêmico se baseia na utilização de drogas citotóxicas. Entretanto, o emprego de drogas com atividade antiviral como o alfa interferon ($\text{INF-}\alpha$) pode ajudar no controle da doença. Terapêuticas baseadas na patogênese da doença com drogas que inibem a angiogênese, como a talidomida, por exemplo, têm demonstrado alguma efetividade. Derivados do ácido retinóico ou fator derivado da gonadotrofina coriônica humana também

exercem atividade antitumoral. No entanto, estas abordagens ainda estão em fase inicial de desenvolvimento⁹.



Figura 1. Sarcoma de Kaposi cutâneo, disseminado, não infiltrativo, com 2 meses de evolução. Essa foi a primeira manifestação de AIDS do paciente.

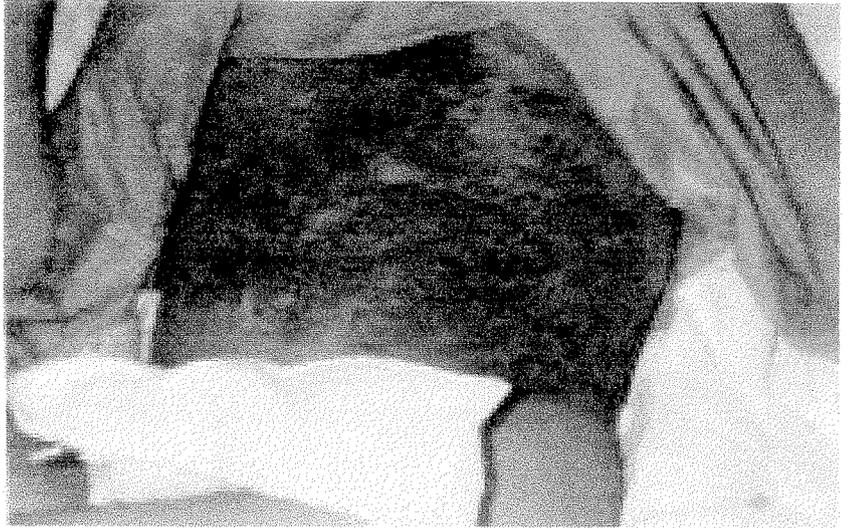


Figura 2. Sarcoma de Kaposi em placa, extenso, no tronco, com infiltração do tecido subcutâneo, com 2 anos de evolução. O paciente apresentava dificuldade respiratória restritiva. Há 3 anos com diagnóstico de AIDS (pneumonia por *Pneumocystis carinii* foi a doença que abriu o quadro).

O emprego de drogas citotóxicas tem como limitação a estreita janela terapêutica que esses compostos possuem, apresentando efeitos tóxicos significativos nas doses consideradas terapêuticas. Nesse contexto, algumas drogas, como as antraciclinas lipossomais, o paclitaxel e a combinação adriamicina, bleomicina e vincristina (ABV), destacam-se¹⁰. Porém ainda se busca uma droga potente, pouco tóxica e de fácil administração.

Nesse cenário, drogas com melhor índice terapêutico e que possam ser utilizadas por via oral, de preferência fora do ambiente hospitalar, necessitam ser testadas. Explorando suas características farmacocinéticas, a etoposida tem sido adotada atualmente em diversas situações clínicas, uma vez que sua toxicidade correlaciona-se de forma adequada com sua concentração plasmática¹¹. Com o intuito de melhor estudar as peculiaridades desse agente, nesta tese serão apresentados os resultados de um estudo que avalia as respostas objetivas, os efeitos tóxicos e a farmacocinética da etoposida administrada oralmente em doses fracionadas no tratamento do SK-AIDS avançado.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaposi M: Idiopatisches multiples pigment sarcom der haut. *Arch Dermatol Syph* 1872; 4:265-273.
2. Friedman-Kien AE, Saltzman BR. Clinical manifestations of classical, endemic african, and epidemic AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:1237-50.
3. Friedman-Kien AE, Laubenstein L, Marmor M, et al. Kaposi's sarcoma and *Pneumocystis* pneumonia among homosexual men-New York and California. *MMWR* 1981;30:250-2.
4. Chang Y, Cesarman E, Pessin ME, et al. Identification of herpes virus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266:1865-9.
5. Ensoli B, Sturzl M. Kaposi's sarcoma: a result of the interplay among inflammatory cytokines, angiogenic factors and viral agents. *Cytokine Growth Factor* 1998; 9:63-83.



6. Safai B, Johnson KG, Myskowski PL, et al: The natural history of Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Intern Med** 1985;103:744-750.
7. Ledergerber B, Telenti A, Egger M, et al. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. **BMJ** 1999; 319:23-4.
8. Stefani SD, Lewgoy J, Sprinz E. Neoplasias associadas a AIDS: sarcoma de Kaposi. In: **Sprinz E, Finkelstejn A, eds.** Rotinas em HIV e AIDS. Artmed, Porto Alegre, 1999, p:285-8.
9. Yarchoan R. Therapy for Kaposi's sarcoma: recent advances and experimental approaches. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 21 (suppl 1):S66-73.
10. Nasti G, Errante D, Santarossa S, Vaccher E, Tirelli U. A risk and benefit assessment of treatment for AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Drug Saf** 1999; 20:403-25.
11. Schwartzmann G, Sprinz E, Kronfield M, et al. Clinical and pharmacokinetic study of oral etoposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma with no prior exposure to cytotoxic therapy. **J Clin Oncol** 1997; 15:2118-24.

REVISÃO DA LITERATURA

INTRODUÇÃO

Apesar do significativo declínio observado com o uso de drogas ARV potentes nos últimos anos, o SK ainda é a neoplasia mais comum nos pacientes HIV¹⁻⁴. Esse angiossarcoma manifesta-se como uma doença multifocal, de extensa angiogênese e edema, com infiltração de células mononucleares e crescimento de células fusiformes (as células características do SK). Via de regra, seu comportamento nessa população é agressivo e necessita de uma abordagem sistêmica. Ele pode virtualmente acometer qualquer órgão ou tecido do organismo, provocando doença localizada ou disseminada.

O tratamento do SK-AIDS depende da extensão e gravidade da doença⁵⁻⁸. Nos indivíduos ainda sem tratamento da infecção pelo HIV e com doença localizada, está indicado o tratamento da doença de base, acompanhando a evolução do SK. No caso de o sarcoma não regredir ou se por motivos funcionais e/ou estéticos for decidido pelo tratamento, este deve ser realizado de forma localizada. No outro extremo, encontram-se aqueles indivíduos nos quais o SK apresenta-se de forma grave (disseminado e rapidamente progressivo, localmente agressivo ou com envolvimento pulmonar sintomático) e que necessitam tratamento sistêmico, preferencialmente com agentes citotóxicos.

No entanto, nem sempre os resultados obtidos são satisfatórios, pois alguns casos não respondem adequadamente à quimioterapia e/ou a toxicidade das drogas é de tal ordem que limita o uso das mesmas⁵⁻⁹. Esta revisão tem como objetivo proporcionar uma abordagem mais racional no tratamento do SK-AIDS. Para isso, é necessário uma visão global da doença, incluindo sua origem e patogênese, as modalidades terapêuticas existentes e as drogas disponíveis no momento, bem como futuras abordagens.

PATOGÊNESE DO SK-AIDS

Nos últimos anos, o avanço na compreensão da origem, do comportamento e do crescimento do SK tem contribuído para o desenvolvimento de novas e diferentes abordagens terapêuticas, as quais podem evitar a utilização de drogas citotóxicas. A figura 3 propõe um modelo esquemático da patogênese do SK-AIDS.

Sua origem precisa ainda não está estabelecida, mas o HHV-8 é o seu agente etiológico ou precursor^{10,11}. O HHV-8 ocupa um lugar de destaque no início e na progressão do SK, promovendo a formação de fatores parácrinos e autócrinos essenciais para a sustentação e desenvolvimento da neoplasia^{8,12}. Contudo, esse herpes vírus necessita de um microambiente favorável que estimule sua expressão genética^{13,14}.

O HHV-8 é um agente oportunista e tem sua expressão amplificada em situações de imunodeficiência celular (fato que justifica o desenvolvimento do SK em transplantados submetidos a drogas imunossupressoras)¹⁵⁻¹⁸. Particularmente nos indivíduos HIV-positivos, pode-se encontrar uma diminuição da resposta imunológica contra o HHV-8, mesmo naqueles sem imunodeficiência estabelecida, o que explica o eventual surgimento do SK em fases mais precoces da doença quando comparado às outras condições definidoras de AIDS^{19,20}.

Além disto, o próprio HIV, através da proteína Tat, contribui positivamente para as alterações que estimulam a angiogênese^{13,14,21}. Essa proteína aumenta a expressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que, por sua vez, estimula a produção de interleucinas (IL), principalmente IL-1 e IL-6²². Adicionalmente, esse gene é capaz de estimular as moléculas de

adesão²³, interagir com o fator básico de crescimento do fibroblasto (bFGF)²⁴ e com o fator de crescimento vascular da célula endotelial (VEGF) e aumentar a atividade da matriz das metaloproteínas²⁵. Esse conjunto de ações relacionadas ao HIV estimula a angiogênese e as respostas mitogênicas, o que, conseqüentemente favorece o crescimento do SK. A tabela 1 mostra os principais agentes envolvidos na formação das lesões sarcomatosas.

Portanto, é em um ambiente propício e com maior expressão de suas proteínas que o HHV-8 induz as mudanças que alteram a produção e a suscetibilidade das células endoteliais às citocinas associadas à angiogênese. As complexas interações entre todos os fatores envolvidos na patogênese do SK não estão completamente elucidadas. Entretanto, os diversos fatores angiogênicos produzidos, como bFGF, VEGF, oncostatina-M, IL-1 β , IL-6 e IL-8, promovem a transformação das células endoteliais em fusiformes^{13,14,26,27}, que constituem a base para a produção de fatores de crescimento parácrino e autócrino²⁸. Tais alterações estimulam a produção de vasos sanguíneos e, em última análise, o crescimento auto-sustentado do SK.

Tabela 1. Principais proteínas envolvidas na gênese do SK

indutores da angiogênese	estímulo da resposta inflamatória
VEGF	oncostatina-M
bFGF	IL-1
IL-8	IL-6
	moléculas de adesão

VEGF, fator de crescimento da célula endotelial vascular; bFGF, fator de crescimento do fibroblasto básico; IL, interleucina.

Todavia, a noção de que esta doença possui estágios distintos torna-se importante na decisão quanto à abordagem terapêutica mais adequada. No início, pelo crescimento do SK ser mediado por citocinas, quando ainda não está associado a grave imunodeficiência

(sem o estabelecimento de seu ambiente ideal), o tratamento pode ter como alvo drogas que inibem a angiogênese (como drogas antiangiogênicas) e/ou a expressão do HHV-8 (como drogas anti-HIV ou interferons). Por outro lado, nas fases mais avançadas da doença com um ambiente mais propício (normalmente associadas a maior imunodeficiência), dificilmente o SK regride com tais abordagens, necessitando intervenção terapêutica mais agressiva, usualmente com agentes citotóxicos.

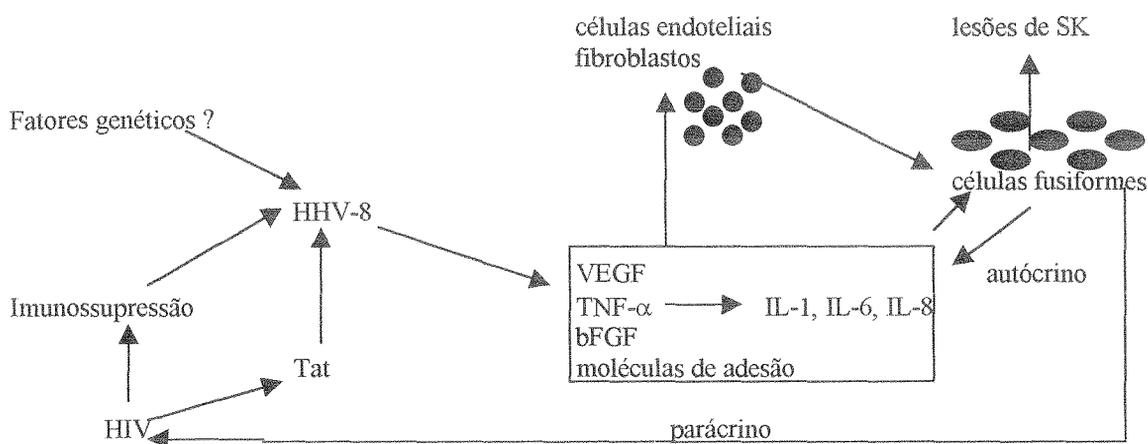


Figura 3. Modelo proposto para a patogênese do SK-AIDS. O herpes vírus tipo 8 (HHV-8) em um ambiente apropriado com imunodeficiência, o HIV e talvez algum fator genético estimulam a secreção de proteínas que induzem inflamação e angiogênese. O fator de crescimento do fibroblasto básico (bFGF), o fator de crescimento da célula endotelial vascular (VEGF) e a interleucina 8 (IL-8) estimulam a angiogênese. As interleucinas 1 e 6 (IL-1 e IL-6) e as moléculas de adesão estimulam a resposta inflamatória. O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) estimula a produção das citocinas (IL-1, IL-6 e IL-8). Essas proteínas de forma conjunta induzem a transformação das células endoteliais e fibroblastos em células fusiformes, que se constituem em fatores parácrino e autócrino para a formação e crescimento das lesões do SK.

TRATAMENTO DO SK-AIDS LOCALIZADO E/OU NÃO AGRESSIVO

O aparecimento de lesões de SK nos indivíduos HIV-positivos geralmente reflete replicação viral e algum grau de comprometimento da imunidade celular. Nesse contexto, está indicado o início da terapêutica com ARV^{29,30}, o que, em muitas situações, está associado à regressão dessas lesões. Entretanto, isso nem sempre é a regra, o que torna necessárias outras intervenções terapêuticas^{5-7,9}. Nos casos de SK de apresentação localizada, clinicamente indolente e/ou sem envolvimento visceral sintomático, o manejo local é a abordagem preferencial e pode ser realizado com radioterapia, derivados do ácido retinóico (AR), crioterapia, cirurgia ou quimioterapia intralesional. Nas outras situações (como, por exemplo, em casos disseminados, com comprometimento pulmonar ou localmente agressivos), tais modalidades também podem ser empregadas de forma adjunta ao tratamento sistêmico (com fins cosméticos ou funcionais)³¹. A tabela 2 mostra as principais opções no tratamento localizado do SK.

RADIOTERAPIA

A radioterapia é bem tolerada, desempenhando importante papel paliativo no tratamento das lesões que causam desconforto ao paciente, como, por exemplo, as lesões faciais ou orais, as obstruções linfáticas e/ou as lesões dolorosas das plantas dos pés. Com a aplicação de doses fracionadas, respostas objetivas que variam de 70% a 100%, semelhantes às do SK clássico, podem ser obtidas³²⁻³⁵.

O indivíduo pode ficar com lesões hipercrômicas residuais como seqüela da irradiação (mesmo com aplicação de baixas doses). A grande limitação quanto ao uso da radioterapia é a necessidade de equipamento e instalações adequadas, bem como equipe especializada, o que, muitas vezes, é dispendioso ou inacessível em áreas distantes dos grandes centros.

CRIOTERAPIA

A crioterapia com nitrogênio líquido também pode ser utilizada nas lesões cutâneas do SK-AIDS. Essa técnica é de fácil aplicação, relativamente segura e de baixo custo, produzindo respostas objetivas em cerca de 90% dos casos³⁶. Esta modalidade está indicada no tratamento de lesões localizadas e pequenas. Assim como na radioterapia, manchas residuais hiperpigmentadas ou hipopigmentadas podem ficar como seqüela. Atualmente é uma das opções preferidas para o tratamento de lesões localizadas.

DERIVADOS DO ÁCIDO RETINÓICO

Os derivados do AR têm sido testados no tratamento localizado e sistêmico do SK e podem ser efetivos mesmo em pessoas submetidas a tratamento prévio. Primeiramente, em um estudo piloto, a tretinoína (ácido *all-trans*-retinóico) foi testada em formulação gelatinosa a 1%³⁷. Respostas objetivas foram observadas em 8 dos indivíduos (75%) e os efeitos adversos (eritema e reação inflamatória local) desapareceram com o término do protocolo.

Mais recentemente, em um estudo maior, envolvendo 268 pacientes, alitretinoína (ácido 9-*cis*-retinóico) em formulação gelatinosa a 0,1% demonstra que pode tornar-se uma opção

no tratamento tópico do SK (a formulação oral é efetiva mas está associada a efeitos sistêmicos)³⁸. Nesse trabalho, projetando os resultados em uma curva de Kaplan-Meier, respostas objetivas podem ser alcançadas em até 75% dos indivíduos, inclusive naqueles com contagem de linfócitos CD4+ baixa, evidência de doença avançada ou com tratamento prévio. A alitretinoína foi bem tolerada, sendo *rash*, prurido, parestesia e dor leves no local da aplicação os efeitos indesejáveis mais comuns. Esses resultados colocam esse agente como opção terapêutica no tratamento de lesões localizadas de SK, mesmo em pessoas nas quais outros tratamentos falharam.

CIRURGIA

Lesões pequenas e isoladas também podem ser removidas de forma cirúrgica⁵. A exérese é um procedimento relativamente fácil, de baixo custo e com resultados cosméticos aceitáveis em tumores pequenos e de número limitado. A excisão tumoral deve ser completa para evitar problemas de cicatrização. Infecção e/ou recidiva local podem ser complicações relacionadas a essa abordagem³⁹. Em casos sem complicação, a única seqüela é a cicatriz cirúrgica.

QUIMIOTERAPIA INTRALESIONAL

A quimioterapia intralesional é mais uma opção terapêutica para tumores isolados de maior volume ou localizados em regiões de difícil tratamento cirúrgico ou crioterápico (como na cavidade oral, por exemplo). Pode ser realizada usando-se baixas doses de agentes quimioterápicos intralesionais (por exemplo, alcalóides da vinca)⁴⁰⁻⁴³, com resultados objetivos em mais de 90% das lesões, incluindo a cavidade oral, ou interferon (INF)-alfa⁴⁴. Essa

abordagem possibilita o emprego de baixas doses desses agentes, o que diminui o risco de efeitos sistêmicos indesejáveis associados ao uso dessas substâncias. Dor (fenômeno quase universal) e necrose tecidual com ou sem infecção associada à injeção local do material vesicante comprometem a qualidade de vida do indivíduo e limitam a utilização mais ampla dessa abordagem.

Tabela 2. Tratamento local do SK-SIDA

Radioterapia

Crioterapia

Derivados do ácido retinóico

9-cis-retinóico (alitretinoína) em formulação gelatinosa

all-trans-retinóico (tretinoína)

Cirurgia

Quimioterapia intralesional

Vimblastina ou vincristina

interferon- α

TRATAMENTO SISTÊMICO DO SK-AIDS

De forma geral, o tratamento sistêmico do SK-AIDS pode ser dividido em abordagens que atuam na patogênese da neoplasia (tais como drogas antivirais e ARV e inibidores da angiogênese) e aquelas que têm como objetivo a redução do tumor responsável pela morbidade ou ameaça de vida ao indivíduo (como nos casos de SK avançado, disseminado, agressivo ou com comprometimento pulmonar) e que empregam drogas



citotóxicas (tais como derivados das podofilotoxinas, antraciclina ou alcalóides da vinca). Apesar de não existirem estudos comparativos, talvez o mais apropriado seja a combinação das abordagens acima descritas^{7,8,31}.

AGENTES QUE ATUAM NA PATOGÊNESE DO SK

Até o momento, as substâncias que de alguma forma podem inibir o aparecimento e o crescimento do SK podem ser classificadas como drogas antivirais de ação indireta (sobre o HIV) ou direta (sobre o HHV-8), inibidores da angiogênese ou agentes hormonais. A tabela 3 mostra um resumo dos agentes que atuam na patogênese e demonstram alguma atividade no tratamento do SK.

Antivirais com ação indireta (drogas anti-HIV)

A indicação dessa modalidade terapêutica reside na marcada diminuição e controle da viremia plasmática do HIV nos pacientes com SK. Isto, por sua vez, diminui a expressão do gene Tat, uma proteína do HIV que, por diversos mecanismos, induz as citocinas envolvidas na patogênese do SK^{13,14,21-25}.

Além disto, a melhora na imunidade celular que ocorre após o início do tratamento (mesmo parcial) pode influenciar de forma favorável na regressão ou estabilização da doença, pois a imunossupressão do tipo celular propicia o desenvolvimento do SK^{45,46}. Tais atividades modificariam de forma contundente a incidência e a evolução clínica do SK.

Apesar de ainda não haver estudos prospectivos bem conduzidos sobre o impacto da terapia anti-retroviral potente anti-HIV no SK, existem evidências que suportam a utilização das drogas ARV combinadas no tratamento do SK-AIDS. Atualmente há indicações precisas para o tratamento do HIV e uma delas é no diagnóstico de AIDS, isto é, todo indivíduo com diagnóstico de AIDS deve ser tratado com drogas ARV potentes, independentemente de outros fatores. Como o SK é uma das doenças oportunistas de referência para o diagnóstico de AIDS, fica clara a necessidade do tratamento do HIV^{29,30}.

E mais, o impacto da terapia anti-retroviral potente sobre o SK tem sido substanciado por relatos recentemente publicados na literatura. Primeiramente, estudos demonstram uma diminuição significativa na incidência do SK com o emprego de drogas anti-HIV potentes¹⁻⁴. Da mesma forma, existem alguns relatos de regressão do SK após a instituição do tratamento com drogas ARV potentes, até mesmo em casos de envolvimento pulmonar⁴⁵⁻⁴⁹. Por fim, o benefício dessas drogas tem sido claro nos resultados obtidos com a utilização de drogas citotóxicas no tratamento SK-AIDS avançado, pois observa-se um aumento no número de respostas objetivas e, principalmente, existe um maior tempo livre de doença (tempo superior sem recidiva do SK)⁵⁰.

Portanto, com o emprego de drogas potentes no tratamento da infecção pelo HIV e seu conseqüente benefício clínico, os objetivos do tratamento do SK-AIDS devem ser reformulados. Na maior parte dos casos devem-se buscar respostas objetivas, de remissões duradouras, com agentes de toxicidade manejável ao invés da intervenção anterior ao emprego de drogas ARV potentes, que tinha como principal objetivo a palição.

Antivirais com ação direta (anti-HHV-8)

Algumas drogas, como foscarnet (também com atividade anti-HIV), cidofovir e ganciclovir, possuem atividade anti-HHV-8 *in vitro*, mas os resultados clínicos obtidos até o momento sobre o SK são limitados^{5,6,51-53}. Contudo, sabidamente o uso dessas drogas pode alterar a incidência do SK nessa população. O ganciclovir administrado por via oral ou intravenosa para prevenir o desenvolvimento de retinite por citomegalovírus diminui em pelo menos 75% a chance do desenvolvimento do SK nessa população⁵⁴. Da mesma forma, o emprego de qualquer um dos agentes acima mencionados, pode estar associado a uma redução da velocidade de crescimento do SK. Entretanto, essas drogas ainda não se mostraram suficientemente potentes para produzir resultados objetivos sobre o SK. Talvez possam ter mais utilidade no tratamento precoce, como uma medida profilática para aqueles indivíduos de risco para o desenvolvimento do SK.

Agentes de ação antiviral e anti-angiogênese combinada (Interferons)

Os IFNs, agentes que modificam a resposta biológica, de forma associada ou não aos ARV, produzem respostas objetivas no tratamento do SK. Sua atividade é mais pronunciada naqueles indivíduos com sistema imunológico mais competente, principalmente com relação à imunidade celular^{55,56}. Pelo seu conjunto de ações, os IFNs atuam como agentes imunomoduladores, antiproliferativos e antivirais^{5,6,57}.

Os IFNs exercem sua ação antiviral de modo combinado, pois não só inibem a replicação, expressão e reativação do HHV-8 como também possuem atividade anti-HIV ao inibirem a

atuação do gene ativador Tat^{58,59}. Além disto, os IFNs diminuem a expressão do bFGF⁶⁰, essencial para a angiogênese, o que compromete a transformação das células fusiformes.

O estudo dos IFNs apresenta duas fases distintas no tratamento do SK-AIDS. A primeira, no início da epidemia (ainda não havia um controle adequado do HIV), quando eram utilizados de forma isolada⁶¹⁻⁶³ ou combinada com zidovudina (ZDV)⁶⁴⁻⁷¹. Nessa época, tal associação foi considerada o tratamento de primeira linha em pessoas sem doença avançada. Indivíduos com doença limitada, contagem de linfócitos CD4 superior a 600 células/mm³, apresentavam respostas objetivas em até 80% dos casos. Nesses pacientes verificava-se um aumento significativo do número dos linfócitos CD4 e diminuição da viremia plasmática do HIV.

Os efeitos adversos dos IFNs são conhecidos e foram bem estudados nessa fase⁶¹⁻⁷¹. Eles são dose-dependentes e mais pronunciados naqueles indivíduos com doença avançada. A maioria dos pacientes apresenta sintomas do tipo gripal (febre, mialgias, fraqueza, dolorimento), os quais podem desaparecer ou diminuir com a continuidade do tratamento. As toxicidades hematológica (em geral, leucopenia, trombocitopenia e, em menor grau, anemia) e hepática costumam ser manejáveis com a redução da dose; entretanto, existe uma sobreposição importante e limitante na toxicidade quando os IFNs são combinado com ZDV.

A segunda fase, a partir do adequado controle do HIV com combinações de ARV, ainda não possui resultados definitivos. Entretanto, podem-se esperar resultados superiores com o uso dos IFNs, pois uma adequada supressão viral, com restituição parcial do sistema imunológico e melhor condição clínica dos indivíduos, espera-se um maior índice de respostas objetivas. Inclusive, com a utilização desses agentes de forma associada a outros medicamentos (como, por exemplo, agentes citotóxicos)^{72,73}, aproveitando-se um sinergismo farmacodinâmico.

Talvez, no nosso meio, o custo elevado possa ser considerado ainda um importante fator limitante para seu uso.

Agentes que interferem na angiogênese

As drogas que inibem a angiogênese podem constituir-se num importante alvo no tratamento do SK; no entanto, esses agentes ainda estão em desenvolvimento e poucos estudos clínicos foram concluídos até o momento. Como visto anteriormente (patogênese do SK), as células fusiformes do SK produzem diversos fatores que induzem a proliferação e migração de células secretoras de fatores angiogênicos, como bFGF, VEGF e IL-8, e/ou que estão relacionados a respostas inflamatórias, como IL-1, IL-6 e oncostatina-M. Dessa forma, uma inibição eficiente da angiogênese pode diminuir a velocidade do crescimento do SK. A seguir são descritas algumas das substâncias já testadas clinicamente.

Polissulfato de pentosano

O polissulfato de pentosano (PPS) é um inibidor do bFGF que bloqueia o crescimento do SK *in vitro* e em modelos animais. Pesquisa realizada em nossa instituição antes do tratamento com drogas ARV potentes confirma de forma parcial esses achados⁷⁴. Em um estudo de fase II com 16 pacientes, o PPS produziu resposta objetiva em 6%, que durou por 9 semanas, e estabilização da doença em outros 18%. A droga foi bem tolerada e os principais efeitos adversos foram dor no local da injeção e febre de baixa intensidade. Alteração na coagulação ou sangramento não foram documentados.

Talidomida

A talidomida é uma droga com atividade imunomoduladora utilizada com alguma frequência no tratamento de certas complicações relacionadas a AIDS, tais como síndrome de consumo, dermatite pruriginosa e úlceras aftóides orais recorrentes ou esofágicas gigantes. Seu uso está associado a uma pequena elevação da viremia plasmática do HIV⁷⁵. A atividade

antiangiogênica da talidomida ocorre por um conjunto de ações. Ela estimula as células T a produzirem IL-2, IL-12 e IFN- γ ⁷⁵ e inibe o TNF-alfa e as IL-1 β e IL-6⁷⁶, o bFGF e o VEGF⁷⁷ e interfere na formação da membrana, diminuindo a adesão e a migração de moléculas⁷⁸.

Dois estudos preliminares demonstraram que a droga tem atividade no tratamento do SK-AIDS^{79,80}. Os resultados são de certa forma comparáveis, com respostas objetivas entre 35% a 46% relacionadas a uma diminuição quantitativa do DNA do HHV-8 plasmático, com duração mediana de 7 a 8 meses. Entretanto, efeitos adversos, como neutropenia, *rash* cutâneo, febre, sedação e depressão, foram freqüentes e 30% das pessoas abandonaram os estudos por toxicidade.

Derivados da fumagilina

A fumagilina inibe a proliferação das células endoteliais induzida pelo bFGF, porém sua toxicidade limita seu uso. Um análogo dela, o TNP-470, foi desenvolvido e testado num estudo de fase I em 38 voluntários com SK sem evidência de comprometimento pulmonar, com doses semanais que variaram de 10 a 70 mg/m², infundidas por via intravenosa durante 1 hora⁸¹. Respostas objetivas, que duraram cerca de 3 meses, foram observadas em 18% dos indivíduos, independentemente da dose utilizada. Entretanto, essa droga necessita de uma investigação mais aprofundada, pois o estudo farmacocinético mostra que o TNP-470 apresenta uma grande variabilidade intra e inter-individual, o que é uma limitação para qualquer agente. Neutropenia (2 casos), hemorragia (3 casos), inclusive um caso de sangramento ocular e urticária (1 caso) foram os efeitos adversos observados.

Tecogalan

Essa substância, derivada de uma bactéria, tem a capacidade de inibir *in vivo* e em modelos experimentais o crescimento das células endoteliais e fusiformes do SK. Tais achados não

foram confirmados em um estudo de fase I, que não documentou respostas objetivas⁸². Como consequência, novos estudos com essa droga foram suspensos.

IM-862

Essa substância, derivada de uma fração solúvel do timo, possui atividade anti-angiogênica *in vivo*. Um estudo de fase II com a droga administrada em gotas intranasais mostra resultados favoráveis, com respostas objetivas em 37% dos indivíduos, com duração superior a 1 ano, mesmo previamente tratados com outras drogas⁸³. Não foi registrada toxicidade grave e nenhum voluntário abandonou o protocolo. Um estudo de fase III está em andamento.

SU 5416

Esse composto inibe a proliferação e a migração das células endoteliais induzidas pelo VEGF. Relato parcial de um estudo de fase I, ainda não concluído, demonstra que o SU 5416 possui atividade contra o SK⁸⁴.

Interleucina 12 (IL-12)

A interleucina 12 (IL-12) estimula a imunidade Th₁, a qual induz a produção de INF- δ que, por sua vez, através da proteína indutora (IP)-10, apresenta atividade antiangiogênica. Além disso, a IL-12 estimula a proliferação e a função das células *natural killer*, o que pode ajudar a restaurar a imunidade celular específica anti-HIV. Em um estudo de fase I, com voluntários recebendo doses diferentes, foram documentadas 44% de respostas objetivas com pequena toxicidade (sintomas gripais e leve aumento nas enzimas hepáticas)⁸⁵.

Agentes hormonais

Os agentes hormonais são aqui apresentados em separado pelo conjunto de ações que exercem em múltiplas fases do desenvolvimento e crescimento do SK.

Retinóides - Análogos do ácido retinóico

Os retinóides (ácidos *all-trans*-retinóico, *9-cis*-retinóico), um grupo natural e sintético de análogos da vitamina A, demonstram atividade contra o SK em fases pré-clínica e em estudos clínicos de fase II. Sua melhor formulação, posologia e indicação ainda são objeto de intenso estudo como será discutido a seguir.

Como grupo, os retinóides compartilham do mesmo perfil de toxicidade. O AR tem papel importante no metabolismo humano, exercendo atividade reguladora na morfogênese, na diferenciação celular e na inibição da proliferação celular. Ele pode mediar a resposta biológica através da regulação de certos genes celulares, incluindo alguns mediadores da resposta imunológica^{8,86}. Sua atividade é parcialmente explicada pelo antagonismo da ação do fator nuclear da IL-6⁸⁷ e consequente inibição da ação promotora da IL-6 que atua como fator de crescimento autócrino das células do SK. Além disto, o AR bloqueia o efeito da oncostatina-M e do TNF- α , substâncias que também constituem-se em fatores autócrinos do SK^{88,89}.

O ácido *all-trans*-retinóico (μ RA), ou tretinoína, demonstra atividade contra o SK cutâneo com a vantagem de ser administrado por via oral; contudo, sua melhor posologia ainda está longe de ser definida e, com a administração prolongada, os níveis plasmáticos do μ AR decrescem. Em um estudo piloto de fase II envolvendo 27 voluntários⁹⁰, utilizando uma dose média de 90 mg/m²/d, houve 17% de respostas objetivas após cerca de 5 meses de estudo (as respostas

duraram de 1 a 6 meses). Em outro estudo de fase II⁹¹, na dose de 45 mg/m²/d por 12 semanas, foram observadas 42% de respostas objetivas com a tretinoína. Por outro lado, em um estudo de fase I/II⁹² usando γ AR intermitentemente na dose de 100 mg/m², com ou sem INF- α_{2a} , não foi observada resposta objetiva nos 13 pacientes estudados. A droga foi relativamente bem tolerada e os efeitos adversos mais comuns foram cefaléia, hipertrigliceridemia, pele seca e queilite. Náuseas e vômitos, neutropenia e anemia, menos freqüentemente, também foram documentados. Doses iguais ou superiores a 150 mg/m²/d (que podem ter maior potência) são pouco toleradas.

Na tentativa de evitar a queda nos níveis plasmáticos do γ AR, uma formulação encapsulada em lipídios vem sendo estudada. Em um estudo de fase II/III envolvendo 81 pacientes⁹³, com dose escalonada de 60 até 120 mg/m² 1 ou 3 vezes na semana, foram observadas 23% de respostas objetivas, sendo mais freqüentes nos pacientes que utilizaram doses maiores 3 vezes por semana. Os efeitos adversos relatados nesse estudo são semelhantes aos de outros trabalhos.

O ácido 9-*cis*-retinóico (alitretinoína) também tem sido testado em posologia oral em estudos de fase II no tratamento sistêmico do SK cutâneo, com respostas mesmo em pacientes previamente tratados e com doença avançada. Apesar de os indivíduos estarem utilizando drogas ARV potentes para o tratamento da doença de base, a atividade dessa substância demonstra ser independente do sucesso ou falha no tratamento do HIV^{94,95}. Em dois estudos de fase II de igual delineamento, utilizando doses escalonadas de 60 até o máximo de 100 mg/m² ao dia, um envolvendo 66 indivíduos⁹⁴ e o outro 57⁹⁵, foram observadas respostas objetivas em 38% e 37% respectivamente. Efeitos adversos foram comuns e ocorreram com freqüência de até 70% (cefaléia). *Rash*, dermatite exfoliativa, pele seca e alopecia foram achados freqüentes. Apesar da aplicação de vitamina E, a toxicidade cutânea aumentou com

o tempo. Hiperlipidemia e hipertrigliceridemia ocorreram em 13% e 32% dos estudos respectivamente, com o desenvolvimento de 2 casos de pancreatite (um indivíduo melhorou e o outro morreu de infecção fúngica disseminada). Um total de 35 pessoas não completaram o protocolo. Pelo perfil de toxicidade e por apresentar atividade em indivíduos submetidos a quimioterapia prévia ou com doença extensa e avançada, a alitretinoína pode ser considerada uma opção de segunda linha.

Fator relacionado à gonadotrofina coriônica humana

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) passou a ser investigada após relatos iniciais que mostraram uma regressão ou não crescimento do SK em ratas grávidas⁹⁶. Posteriormente, foi identificado um fator associado à hCG com capacidade de induzir a apoptose das células do SK⁹⁷ e inibir a angiogênese induzida pelos bFGF e VEGF⁹⁸. Os estudos utilizando a hCG são incipientes e os resultados obtidos não são uniformes. Em um estudo de fase I⁹⁹, utilizando doses diárias de 5.000 UI ou 10.000 UI 3 vezes na semana, por via subcutânea, foram observadas respostas positivas em 33% dos casos, sem grande toxicidade. Uma pesquisa com 13 indivíduos obteve respostas objetivas semelhantes (33%) com o uso da hCG¹⁰⁰. Entretanto, outro estudo com 8 voluntários¹⁰¹, utilizando doses de 4.000 a 32.000 UI, administradas por via intramuscular 3 vezes por semana por 4 meses, não produziu resposta objetiva. Nesse mesmo estudo, com doses intramusculares maiores, de 100.000 a 300.000 UI, 3 vezes por semana durante 3 meses, uma resposta parcial foi observada. Essa discrepância de resultados pode residir no processo de identificação e purificação das proteínas da hCG. Esforços no sentido de uniformizar o processo de purificação, utilizando frações de hCG da urina de gestantes (onde o hCG demonstra maior atividade - provavelmente exista nessa situação uma maior concentração do fator associado à hCG), podem tornar esse agente mais eficiente no combate ao SK.

Tabela 3. Agentes que interferem na patogênese do SK-AIDS

Antivirais com ação indireta	Agente de ação antiviral e anti-angiogênese
drogas anti-HIV	interferon
Antivirais com ação anti-HHV-8	Agentes que inibem a angiogênese
foscarnet	PPS
cidofovir	talidomida
ganciclovir	TNP-470
Agentes hormonais	tecogalan
retinóides	IM-862
hCG	SU 5416
	IL-12

HIV, vírus da imunodeficiência humana; HHV-8, herpes vírus tipo 8; PPS, polissulfato de pentosano; hCG, fator derivado da gonadotrofina coriônica; IL, interleucina .

DROGAS CITOTÓXICAS

Atualmente, o tratamento citotóxico do SK está indicado nos casos de doença localmente agressiva ou disseminada, rapidamente progressiva, ou com comprometimento visceral sintomático (principalmente casos com envolvimento pulmonar)^{30,102}. Até há alguns anos, o tratamento quimioterápico baseava-se preferentemente no uso dos alcalóides da vinca ou bleomicina (como agentes isolados em casos menos agressivos) ou na combinação da adriamicina, bleomicina e vincristina (tratamento com agentes múltiplos). Embora esses regimes obtivessem respostas objetivas, a doença progredia após algum tempo na maioria

dos pacientes. Além disto, o tratamento apresentava um estreito índice terapêutico (em decorrência do descontrole da infecção pelo HIV e possíveis infecções associadas, da má performance clínica dos indivíduos e da toxicidade própria desses agentes), com muitos pacientes abandonando o tratamento por intolerância aos agentes citotóxicos^{6,102}.

Nos últimos anos, além do melhor controle da infecção pelo HIV, outros agentes em uso clínico têm demonstrado utilidade no tratamento do SK. Como exemplo, podem-se citar as antraciclina em formulações lipossomais, que apresentam menor toxicidade sem perder a atividade citotóxica, e os taxóides, que possuem atividade citotóxica mais pronunciada, mesmo nos pacientes com falência de tratamento anterior^{7-9,102}. Da mesma forma, os derivados da podofilotoxina (principalmente etoposida), pelo perfil farmacocinético mais adequado, correlacionado com a atividade citotóxica e toxicidade (supressão medular), podem ser opção aceitável no tratamento do SK. As figuras de 4A a 4E mostram dois casos de SK-AIDS tratados com etoposida via oral que tiveram respostas completas documentadas.

Respostas objetivas são verificadas mais freqüentemente com a utilização de drogas de índice terapêutico superior e em indivíduos com melhor controle do HIV. Contudo, poucos trabalhos são randomizados e comparativos (há carência de estudos de fase III) e o número de pacientes recrutados nos estudos, via de regra, é limitado. Além disto, não existe um critério uniforme de estadiamento clínico e de avaliação para as respostas terapêuticas^{103,104}. Da mesma forma, como visto anteriormente, à medida que o tratamento da doença de base melhora, o prognóstico do SK também passa a ser mais favorável, tornando ainda mais difícil a comparação entre os diversos ensaios clínicos realizados até hoje (os estudos mais recentes produzem respostas objetivas superiores)^{5,50}. Entretanto, ainda se busca um tratamento mais efetivo, de maior índice terapêutico, mais facilmente utilizável e de custo menos oneroso^{5,6,102,103}.



Figura 4. De A a C, primeiro caso; SK de envolvimento cutâneo e linfático; em C notam-se lesões residuais 18 meses após o término do tratamento; D e E, o segundo caso (desaparecimento do SK na gengiva) no sexto ciclo de quimioterapia.

TRATAMENTO COM AGENTE ÚNICO (OU COM AGENTES COMBINADOS DE FORMA ALTERNADA)

Diversas drogas citotóxicas têm sido utilizadas de forma isolada no tratamento do SK-AIDS, com respostas objetivas que rigorosamente variam de 0 (mitoxantrona e idarubicina)^{105,106} a 92% (doxorubicina lipossomal), com resultados mais favoráveis obtidos com os esquemas atuais (controle mais efetivo do HIV) e naqueles com menor comprometimento imunológico^{30,103,104}. A seguir são discutidos os agentes mais comumente empregados e aqueles que se apresentam como opção terapêutica potencial. A tabela 4 mostra os agentes utilizados e as respostas obtidas.

Alcalóides da vinca

Os alcalóides da vinca, primeiramente a vimblastina e a vincristina e, mais recentemente, a vinorelbina, têm sido utilizados no tratamento do SK-AIDS com resultados aceitáveis.

Vimblastina

A vimblastina foi um dos primeiros agentes citotóxicos utilizados no tratamento do SK-AIDS¹⁰⁷. Em 38 pacientes, sua utilização, na dose semanal de 4 a 8 mg por via intravenosa, com redução na dose conforme a contagem dos neutrófilos, obteve 10 (26%) respostas objetivas (1 resposta completa - RC e 9 respostas parciais - RP), com duração mediana de 4 meses. Os pacientes que não responderam ao tratamento apresentavam anemia, aumento da velocidade da sedimentação globular, sintomas de tipo B e história de infecção oportunística prévia. Mielossupressão, a principal toxicidade associada a esse agente, foi mínima no estudo, pois a

dose foi previamente ajustada (reduzida) sempre para evitar que os neutrófilos diminuíssem a níveis perigosos ao indivíduo.

Vincristina

A vincristina também é eficaz como agente único no tratamento do SK-AIDS. Este agente foi utilizado em 23 pacientes já submetidos previamente a outros tratamentos, na dose de 2 mg por via intravenosa, semanalmente, por 2-5 semanas e, posteriormente, a cada 2 semanas, conforme a tolerância individual dos pacientes¹⁰⁸. Nos indivíduos que desenvolveram neurotoxicidade, a dose foi reduzida em 50%. Ao final do estudo, dos 18 pacientes testados (5 foram ao óbito após receberem 1-2 doses, não sendo considerados avaliáveis), 11 indivíduos (61%) tiveram RP (com duração mediana de 4 meses). Neuropatia periférica foi o principal efeito adverso, havendo necessidade de redução da dose em 6 pacientes.

Vimblastina e vincristina usadas de forma alternada

Por terem o mesmo mecanismo de ação, porém, com perfil de toxicidade diferente, esses agentes foram estudados de forma alternada em um grupo de pacientes com SK-AIDS¹⁰⁹. Administradas por via intravenosa, vincristina, na dose de 2 mg e vimblastina, na dose de 0,1 mg/kg em ciclos semanais intercalados em 21 pacientes, produziram 9 (43%) respostas objetivas (1 RC e 8 RP). Em 37% dos casos houve neuropatia periférica (3 pacientes abandonaram o tratamento) e em 2 casos a contagem de linfócitos ficou inferior a 500 células/mm³. O regime foi considerado efetivo e pouco tóxico, tomando-o uma opção no tratamento do SK.

Vinorelbina

Esse derivado semi-sintético demonstra atividade no tratamento do SK-AIDS, mesmo em pessoas submetidas a quimioterapia prévia¹¹⁰. Vinte e oito pacientes com recaída ou

progressão do SK após tratamento prévio (incluindo antraciclina ou alcalóides da vinca) receberam vinorelbina na dose de 30 mg/m² por via intravenosa a cada 2 semanas, com utilização de G-CSF conforme necessidade para neutropenia. Nos 27 pacientes avaliáveis (1 abandonou o protocolo), foram observadas 47% de respostas objetivas (3 RC e 10 RP) com duração mediana de 8 meses (RC) e 3 meses (RP). Aqueles que responderam ao tratamento já haviam utilizado previamente vincristina. Apesar de nenhum paciente ter de interromper o estudo por toxicidade, leucopenia severa (graus 3 e 4) foi observada em 13 casos (G-CSF foi administrado em 18 indivíduos), anemia (grau 3) em 2 e trombocitopenia (grau 3) em 1. Esse agente pode ser uma opção no tratamento do SK, mesmo para indivíduos submetidos a tratamento prévio com os alcalóides da vinca (não houve evidência de resistência cruzada no estudo).

Antraciclina

As antraciclina (doxorubicina e daunorubicina) têm sido estudadas isoladamente ou em combinação desde o início do tratamento do SK-AIDS. Entretanto, foi com a formulação lipossomal (associada com menor toxicidade, mas mantendo a atividade citotóxica) que passaram a ser considerados agentes de primeira linha no tratamento. Essa formulação produz um aumento no tempo de meia-vida e aumenta de 5 a 50 vezes a concentração desses agentes nas células do SK¹¹¹⁻¹¹³.

Esse fenômeno ocorre principalmente com a doxorubicina que apresenta o polietileno glicol em sua formulação, o qual diminui a captação da droga pelo sistema retículo-endotelial, permitindo maior redução de dose para a obtenção do mesmo efeito do que a formulação tradicional¹¹⁴⁻¹¹⁶. Além disto, os estudos demonstram que as células do SK apresentam

elevada concentração da droga quando administrada em lipossomas. Desse modo, podem-se empregar doses menores sem perder atividade antitumoral, com diminuição significativa da ocorrência de alopecia, toxicidade cardíaca, intolerância gastrointestinal e síndrome mão-pé^{115,117}. Contudo, neutropenia continua sendo um limitante do tratamento. Mesmo assim, o número de abandonos de protocolo é menor com o uso desses agentes em formulação lipossomal.

As características acima descritas traduzem-se em definido benefício clínico para o paciente na comparação com outros esquemas, mesmo para aqueles com SK de apresentação pulmonar^{9,115,118,119}. Portanto, esses agentes atualmente são considerados de primeira linha no tratamento do SK-AIDS, até mesmo com relação aos custos totais do tratamento^{9,118}.

Doxorrubicina (adriamicina)

Anteriormente, em razão da toxicidade, esse agente era utilizado preferentemente em regimes de baixas doses em esquemas combinados. Entretanto, dois estudos avaliaram-no de forma isolada. Em um estudo randomizado incluindo 29 pacientes avaliáveis, doxorrubicina, na dose intravenosa de 20 mg/m² a cada 2 semanas, produziu 48% de respostas objetivas (1 RC e 13 RP), com uma duração mediana de 3,5 meses¹²⁰. Náuseas e vômitos (grau 3) ocorreram em 2 casos, mucosite (grau 3) em 1 e neutropenia (graus 3 e 4) em 11 (em 6 casos houve infecção sistêmica). Em outro estudo¹²¹, reunindo 50 indivíduos avaliáveis para resposta e 51 para toxicidade, com adriamicina administrada por via intravenosa na dose de 15 mg/m² semanalmente, foram observadas 74% de respostas objetivas (todas RP). O mais importante limitante da dose foi neutropenia, de moderada a severa intensidade, que ocorreu em 36 casos, sendo que 9 pacientes tiveram que abandonar o estudo; outros 2 pacientes abandonaram o estudo por toxicidade cardíaca. Outros efeitos adversos encontrados foram náuseas, estomatite e mucosite.

Como visto anteriormente, a doxorubicina administrada em lipossomas alcança resultados clínicos mais favoráveis. Alguns estudos isolados, com pequeno número de pacientes, conseguiram respostas objetivas em todos os indivíduos^{122,123}, produzindo respostas objetivas (36%) até mesmo em indivíduos previamente tratados com a combinação ABV¹²⁴. Além disto, existem estudos de fase III comparativos^{125,126} ou envolvendo um grande número de pacientes¹²⁷ que mostram respostas que variam de 43% a 81% dos casos; entretanto, os resultados são superiores aos de outros esquemas comparados. A dose usualmente empregada é de 20 mg/m² por via intravenosa a cada 2 semanas (varia de 10 a 40 mg/m²), e neutropenia, observada em 30% a 60% dos indivíduos, é o principal efeito adverso dose-limitante (é maior quanto maior for a dose empregada). Outros efeitos adversos, como intolerância gastrointestinal, alopecia e neuropatia, foram menos freqüentes do que os observados com os regimes considerados padrão (ABV ou vincristina e bleomicina).

Mais recentemente¹²⁸, uma nova formulação lipossomal, com fosfatidil colina/colesterol também demonstra certa atividade no tratamento do SK-AIDS. Nesse estudo, o novo preparado foi testado em 2 doses (de 10 e 20 mg/m² IV a cada 2 semanas) em 19 e 21 indivíduos respectivamente. Respostas objetivas foram verificadas em 15 % dos pacientes (5% e 24% respectivamente). Neutropenia foi o efeito adverso mais freqüente, ocorrendo em 68% e 81% respectivamente. Essa nova formulação de doxorubicina lipossomal é efetiva no tratamento e necessita estudos comparativos ou com um maior número de indivíduos para avaliar seu potencial no tratamento do SK-AIDS.

Daunorrubicina

A daunorrubicina começou a ser empregada no tratamento do SK-AIDS por ocasião de sua formulação lipossomal, de menor toxicidade. A dose utilizada varia de 40 a 60 mg/m²

administrada por via intravenosa a cada 2 semanas; entretanto, pela mielotoxicidade, a dose mais comumente utilizada é de 40 mg/m². Resultados iniciais de estudos de fases I e II obtiveram respostas objetivas que variam de 62% em 24 indivíduos, no primeiro estudo publicado (1993)¹²⁸, a 75% (em 53 pacientes com SK pulmonar)¹²⁹⁻¹³¹. Contudo, no estudo de fase III, comparando esse agente com ABV, repostas objetivas foram observadas em apenas 25% das vezes (foi semelhante ao esquema que utilizou 3 drogas)¹³². Entretanto, na comparação com o regime de 3 drogas, a daunorrubicina foi melhor tolerada e menos associada a eventos indesejáveis. Assim como a doxorubicina, o grande limitante do uso é a neutropenia que pode ocorrer em até cerca de 70% dos indivíduos, dependendo da dose utilizada.

Derivados das podofilotoxinas

Os derivados da podofilotoxina (teniposida e etoposida – VP-16) demonstram atividade no tratamento do SK-AIDS. O perfil farmacocinético, com toxicidade claramente associada aos níveis plasmáticos e atividade dependendo da exposição, torna atrativo o estudo dessas drogas¹³³⁻¹³⁵. Nesse sentido, o VP-16 vem sendo investigado extensamente, pois uma possível adequação da posologia pode aumentar de forma considerável seu índice terapêutico¹³⁶⁻¹⁴¹.

Teniposida

Em um estudo de fase II, a atividade dessa droga administrada na dose de 360 mg/m² infundida intravenosamente em 1 hora a cada 3 semanas foi avaliada em 25 pacientes com SK-AIDS¹⁴². Nesse trabalho houve 40% de respostas objetivas, mas com duração mediana



levemente superior a 2 meses. Mielotoxicidade constituiu-se no principal efeito adverso associado a teniposida. Leucopenia foi observada em todos os participantes (em 50% graus 3 e 4) e trombocitopenia, graus 3 e 4, em 40% dos casos. Outros eventos indesejáveis foram náusea e vômitos (em 20% graus 3 e 4), alopecia, mucosite e parestesias.

Etoposida (VP-16)

O VP-16 tem sido avaliado de forma sistemática no tratamento do SK-AIDS. No início, foi preferentemente utilizado com doses maiores e de forma injetável; após, com um melhor conhecimento de sua farmacocinética, passou a ser administrado em doses menores, mais prolongadas e por via oral. Empregando um mesmo esquema de dose (150 mg/m² diárias, por via intravenosa por 3 dias a cada semana), foram observadas respostas contrastantes. O primeiro estudo¹⁴³ documentou 76% de respostas objetivas em 41 indivíduos, com duração mediana de 9 meses. Alopecia ocorreu em todos os indivíduos e neutropenia graus 3 e 4, em 11 pacientes (3 tiveram episódios de neutropenia febril). Não houve mortes relacionadas ao tratamento. O outro¹⁴⁴, que avaliou a droga em 14 pacientes, não obteve respostas objetivas e a toxicidade hematológica grave (9 pacientes). Não houve morte relacionada ao estudo. Alopecia ocorreu em todos os indivíduos. Os resultados contraditórios não são facilmente explicáveis; no entanto, os indivíduos do primeiro estudo apresentavam um perfil clínico melhor e, portanto, melhor tolerância e chance de resposta ao VP-16. Em outro estudo de curta duração¹⁴⁵ (número mediano de 2 ciclos), com apenas 9 pacientes (infusão intravenosa contínua de 100 mg/m² ao dia, durante 3 dias, a cada 3 semanas), foi observada resposta objetiva em 2 pacientes. Nesse trabalho, leucopenia graus 3 e 4 foi registrada em 35% dos ciclos e houve 1 morte relacionada ao estudo.

Na tentativa de melhorar o índice terapêutico, o VP-16 foi estudado em doses menores, por via oral, com tempo de exposição mais prolongado e com um estudo de farmacocinética acoplado¹⁴⁶. Vinte e cinco pacientes receberam doses entre 150 e 400 mg semanalmente e 9 indivíduos (36%) apresentaram respostas objetivas. Nessa posologia, neutropenia limitante da dose ocorreu em 13 pacientes; no entanto, ao contrário dos estudos anteriores, foi de forma tardia. Em outro estudo¹⁴⁷, realizado no nosso meio, VP-16 foi avaliado na dose de 25 mg/m², por via oral a cada 12 horas durante 7 dias, a cada 2 semanas em 25 pacientes. Foram documentadas respostas objetivas em 32% dos indivíduos (2 RC e 6RP), com duração mediana de 2 meses. Nesse estudo, neutropenia foi documentada em todos os pacientes, sendo de graus 3 e 4 em 32% (2 indivíduos tiveram episódio de neutropenia febril e interromperam o estudo), e trombocitopenia, graus 3 e 4, ocorreu em 5 indivíduos (20%). Alopecia leve (grau 3 em 1 caso) e náuseas e vômitos (grau 3 em 1 caso) também foram relatados. Não houve mortes relacionadas ao estudo.

Taxóides

Os taxóides (paclitaxel e docetaxel) têm sido empregados no tratamento de diversas neoplasias^{7,148} e recentemente mostraram-se efetivos no tratamento do SK avançado, mesmo em pacientes submetidos a múltiplas quimioterapias prévias, tomando-os (principalmente o paclitaxel) drogas importantes de segunda linha^{149,150}.

Paclitaxel

Além de bloquear o crescimento e a invasão das células do SK, o paclitaxel pode induzir apoptose celular¹⁴⁸. Os estudos envolvendo a droga foram realizados numa população com AIDS avançada, imunossupressão grave e muitos com falência de tratamento quimioterápico

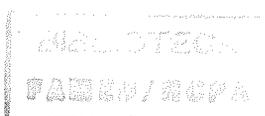
prévio¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Mesmo assim, foram documentadas respostas objetivas que variaram entre 59% e 71%. A dose utilizada em dois estudos^{149,151} (65% e 71% de respostas) foi de 135 mg/m², infundidos por via intravenosa durante 3 horas, a cada 3 semanas; outro¹⁵⁰ (59% de respostas) utilizou 100 mg/m² por via intravenosa durante 3 horas a cada 2 semanas, apresentando uma duração mediana de resposta de 10 meses (a mais longa até hoje apresentada nesse tipo de população). Pacientes submetidos a quimioterapia prévia ou com envolvimento pulmonar também responderam ao tratamento. Como esperado, neutropenia foi a mais importante toxicidade apresentada (graus 3 e 4 em até 60% dos indivíduos, sem o uso adjuvante de fatores estimuladores do crescimento de colônias), sendo freqüentemente dose-limitante. Outros eventos indesejáveis foram alopecia, aumento de creatinina e reações alérgicas à droga (febre, *rash*, eosinofilia) com exposição prolongada.

Docetaxel

Esta droga foi testada em 31 indivíduos com SK avançado, submetidos previamente a quimioterapia, sendo que 77% deles já haviam utilizado antraciclinas¹⁵². Docetaxel, na dose de 60 mg/m², foi administrado intravenosamente em 1 hora a cada 3 semanas e G-CSF foi administrado do 4° ao 10° dias. Respostas objetivas foram documentadas em 80% dos pacientes (inclusive em pacientes com HIV elevado no plasma mesmo utilizando drogas ARV potentes). Neutropenia foi o principal limitante da dose e ocorreu em 50% dos indivíduos (5 apresentaram neutropenia febril). Não houve morte relacionada ao estudo.

Outros agentes citotóxicos

Outras drogas isoladamente foram avaliadas no tratamento do SK-AIDS; entretanto, muitos dos estudos envolvem um pequeno número de pessoas e/ou não tiveram seus resultados



reproduzidos^{105,106,153,154}. A bleomicina constitui-se numa exceção, com vários estudos tendo sido conduzidos com esse agente¹⁵⁵⁻¹⁵⁷.

Bleomicina

Esse agente tem sido utilizado preferentemente de forma combinada no tratamento do SK-AIDS, porém algumas pesquisas avaliaram sua ação como agente isolado, demonstrando atividade no tratamento da doença, mas com duração de efeito reduzido. Os resultados obtidos não são uniformes, contudo os estudos de melhor delineamento e que envolveram um maior número de participantes obtiveram os resultados mais favoráveis. O trabalho que mais recrutou indivíduos (70), avaliou bleomicina, administrada por via intramuscular, na dose de 5 mg ao dia por 3 dias, a cada 2 semanas¹⁵⁵. Foram observadas 74% de respostas objetivas que, no entanto, duraram menos de 3 meses. Nesse estudo, o principal efeito adverso foi irritação cutânea no local da injeção. Outra investigação, envolvendo 60 indivíduos, comparou a administração intramuscular de 5 mg de bleomicina ao dia, por 3 dias, a cada 2 a 3 semanas com infusão intravenosa lenta e contínua de 6 mg/m²/d por 4 dias a cada 4 semanas¹⁵⁶. Os resultados obtidos foram similares entre os dois grupos, tendo sido relatadas 48% de respostas objetivas, mas também de curta duração. Nesse estudo não houve efeito adverso dose-limitante, com irritação local no grupo que recebeu esse agente por via intramuscular e febre no que recebeu a droga por via intravenosa, reações adversas mais freqüentes. Ainda avaliando a infusão intravenosa lenta e contínua, foram estudados 17 indivíduos que receberam 20 mg/m² do medicamento, ao dia, por 3 dias a cada 3 semanas, com respostas objetivas documentadas em 11 deles (65%); entretanto, também por um período reduzido de tempo¹⁵⁷. Assim como o estudo anterior, o principal efeito adverso foi febre. Deve ser salientado que a toxicidade pulmonar somente começa a aparecer com uma dose acumulada superior a 100 mg¹⁵⁸.

Tabela 4. Principais agentes empregados em esquema terapêutico de droga única – estudos com mais que 15 pacientes

Droga	Pacientes Envolvidos (n)	Respostas Objetivas (%)	Referência
Vimblastina	38	26	Volberding (107)
Vincristina	18	61	Mintzer (108)
Vimblastina alternada com vincristina	21	43	Kaplan (109)
Vinorelbina	27	47	Errante* (110)
Doxurubicina	29	48	Gill (120)
	50	74	Fischl (121)
Doxorrubicina lipossomal	133	46	Northfelt (125)
	121	59	Stewart (126)
	53	36	Northfelt* (124)
	39	92	Bogner (122)
	238	81	Goebel (127)
	34	73	Harrison (123)
Daunorrubicina lipossomal	53	75	Tulpule** (131)
	116	25	Gill (132)
	30	73	Girard (130)
	22	55	Gill (129)
	24	62	Presant (128)
Teniposida	25	40	Schwartzmann (142)
Etoposida	25	32	Schwartzmann (147)
	30	76	Laubenstein (143)
	25	36	Paredes (146)
Paclitaxel	56	59	Gill* (150)
	28	71	Welles* (149)
	20	65	Saville* (151)
Docetaxel	31	80	Boue* (152)
Bleomicina	70	74	Caumes (155)
	60	48	Lassoued (156)
	17	65	Remick (157)
Epirubicina	26	42	Sheperd (154)

*, envolveram pacientes previamente expostos a outros agentes citotóxicos;

**, SK com envolvimento pulmonar.

TRATAMENTO COM AGENTES CITOTÓXICOS COMBINADOS

Inicialmente os regimes combinados foram avaliados na tentativa de alcançar uma potência terapêutica superior com menor toxicidade (utilizam-se doses menores de cada agente)^{120,143,159}, pois o tratamento com droga única estava associado a curta duração de efeito e/ou pouca tolerância à droga e/ou pouca atividade antitumoral.

Os resultados obtidos, contudo, foram tão satisfatórios que a combinação ABV constituiu-se no esquema preferido de tratamento do SK-AIDS até o aparecimento das antraciclina em formulação lipossomal^{120,125,143,159,160}. Existem diversas publicações utilizando combinações de agentes citotóxicos no tratamento dessa moléstia com resultados que variam de 23% a 100%^{120,125,143,158-172}. Algumas combinações, tais como bleomicina e vincristina ou ABV foram mais amplamente estudadas^{120,125,126,132,143,158-168}. A Tabela 5 mostra o resultado dos principais estudo envolvendo combinações de drogas no tratamento do SK-AIDS.

Bleomicina com vincristina (ou vimblastina)

Essa combinação é extremamente atrativa, por envolver drogas que provocam pouca toxicidade hematológica. Estudos comparativos mostram que essa combinação é menos potente que a combinação ABV e doxorrubicina lipossomal^{126,158}. Na maior parte das vezes, as doses de vincristina são de 1,4 mg/m² (máximo de 2 mg) e de bleomicina, 10 mg/m² (às vezes 15 mg por dose), por via intravenosa, a cada 2 semanas^{126,158,166-168}. Respostas objetivas com essa combinação variam de 23%¹²⁶ a 83%¹⁶⁶, mas geralmente são de curta duração (menos de 4 meses). O principal efeito adverso é neuropatia periférica, que pode ser tratada com



diminuição da dose de vincristina (associado com redução da atividade antitumoral) ou com sua substituição por vimblastina (associado a mielotoxicidade). A bleomicina pode provocar reações alérgicas e, mais remotamente, toxicidade pulmonar (doses cumulativas superiores a 100 mg)¹⁵⁸.

Recentemente foi publicado um trabalho utilizando bleomicina (10 mg/m²) com vimblastina (6 mg/m²) por via intravenosa, a cada 2 semanas, em 25 indivíduos¹⁶⁹. Respostas objetivas foram documentadas em 84% dos pacientes, com duração mediana das respostas de 4,5 meses. Nesse estudo, a combinação foi bem tolerada e apenas 2 indivíduos tiveram de abandonar o protocolo por toxicidade hematológica.

Adriamicina, bleomicina e vincristina (ou vimblastina ou vindesina)

Este é o regime terapêutico mais utilizado no SK-AIDS, com os estudos reunindo no total mais de 500 pacientes^{120,125,126,132,143,158-163}. As doses usualmente empregadas são de 1,4 mg/m² (máximo de 2 mg) de vincristina, 10 mg/m² (ocasionalmente 15 mg por dose) de bleomicina e 10 mg/m² de adriamicina a cada 2 a 4 semanas, e as respostas objetivas observadas variam de 25% a 88%, com duração mediana de até 8 meses. Essa combinação possui definida ação no SK com envolvimento pulmonar^{170,171}. Quando comparada às antraciclinas lipossomais (daunorrubicina e doxorubicina), apresenta uma toxicidade global superior e sua atividade antitumoral pode ser comparável à primeira¹³² e inferior à segunda¹²⁵. Neutropenia ocorre em cerca de 50% a 60% dos indivíduos e pode constituir em importante fator limitante de dose. A administração de fatores que estimulam o crescimento de colônias (como filgrastima, molgramostima e sargramostima), diminui de forma marcada a neutropenia^{161,162,171}. Neuropatia periférica ocorre em cerca de 30% dos pacientes (nesse caso pode-se reduzir a

dose de vincristina ou substituí-la por vindesina ou vimblastina). Intolerância gastrointestinal, alopecia e reações alérgicas (a bleomicina) também são vistas com alguma frequência.

Tabela 5. Principais Agentes Empregados em Esquemas Combinados – estudos publicados que envolveram mais que 16 pacientes (ver texto para comentários)

Esquema Terapêutico	Pacientes (n)	Respostas Objetivas(%)	Referência
Bleomicina + vincristina	18	72	Gill (167)
	121	23	Stewart (126)
	30	76	Ireland-Gill (158)
	46	57	Gompels (168)
Bleomicina + vimblastina	25	84	Aversa (169)
Bleomicina + vincristina + adriamicina	25	58	Mastroianni* (171)
	111	28	Gill (132)
	28	100	Cadranel** (170)
	31	84	Laubenstein (143)
	26	71	Gill (163)
	33	79	Gill (160)
	29	88	Gill (120)
	125	25	Northfelt (125)
	69	81	Ireland-Gill (158)
Bleomicina + vindesina + adriamicina	27	70	Bakker* (164)
	38	55	Tavio* (165)
Bleomicina + vincristina + adriamicina alternado a cada 3 semanas com Vimblastina + dacarbazina + actinomicina D	18	83	Sloand* (172)
Bleomicina + vincristina + adriamicina (d 1) + Vimblastina + dacarbazina + actinomicina D (d 8) + bleomicina (d 15) a cada 4 semanas	18	72	Gelmann (159)

*, foi permitido o uso de fatores estimuladores do crescimento de colônias; **, apesar de não haver melhora radiológica em todos, os pacientes no estudo apresentaram sinais de melhora do oxigênio na gasometria arterial; d,dia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento do SK-AIDS melhorou, mas ainda necessita de um incremento no seu índice terapêutico, principalmente nos casos de doença avançada e progressiva, associados a um pior prognóstico. Apesar dos recentes progressos obtidos, é fundamental que os novos tratamentos, além de ativos, sejam seguros. Portanto, o maior entendimento das complexas relações entre os diferentes fatores envolvidos na patogênese da doença certamente ajudará no planejamento mais racional do tratamento dessa neoplasia. Uma abordagem global da doença, combatendo seu agente etiológico (HHV-8) e seu agente facilitador (HIV), que utilize, por exemplo, INF com drogas ARV potentes e inibidores da angiogênese e/ou retinóides, pode vir a produzir resultados importantes.

Da mesma forma, a exploração de novos regimes citotóxicos envolvendo os taxóides e/ou as antraciclina lipossomais podem contribuir para o controle do SK-AIDS. O emprego racional de conceitos de farmacocinética e farmacodinâmica adquiridos com o estudo da etoposida podem servir de modelo para a construção de um regime com elevado índice terapêutico. É neste cenário que está inserido o trabalho que será apresentado a seguir. Com o objetivo de aumentar o índice terapêutico no tratamento do SK-AIDS, a presente tese estuda a segurança e a atividade antitumoral de uma modificação na forma de administração do derivado da epipodofilotoxina etoposida, visando atender de forma racional seu mecanismo de ação e suas características farmacocinéticas.

OBJETIVOS DO ESTUDO

OBJETIVO GERAL

Avaliar a atividade antitumoral, a toxicidade e a farmacocinética da etoposida em doses orais fracionadas por um período de tempo prolongado em pacientes com sarcoma de Kaposi avançado associado a AIDS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar o percentual de respostas objetivas alcançado pela etoposida na posologia proposta no estudo.

Determinar o perfil e a gravidade dos efeitos tóxicos apresentados pelos pacientes nesse esquema de administração da etoposida.

Descrever a farmacocinética da etoposida no plasma dos pacientes incluídos no estudo.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ledergerber B, Telenti A, Egger M, et al. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. **BMJ** 1999; 319:23-4.
2. Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV infected individuals. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 21 (suppl 1): S34-41.
3. Mocroft A, Sabin CA, Youle M, et al. Changes in AIDS-defining illnesses in a London Clinic. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 2: 401-7.
4. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. Adult/adolescent spectrum of HIV Disease Project Group. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 21 (suppl 1): S11-7.
5. Mitsuyasu R. Oncological complications of human immunodeficiency virus disease and hematologic consequences of their treatment. **Clin Infect Dis** 1999; 29:35-43.
6. Yarchoan R. Therapy for Kaposi's sarcoma: recent advances and experimental approaches. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 21 (suppl 1):S66-73.
7. Schwartzmann G, Stefani S, Villarreal RU. The systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Cancer Treat Rev** 1998; 24:415-24.
8. Mihalcea AM, Smith DL, Monini P, Sgadari C, Ensoli B, Gill PS. Treatment update for AIDS-related Kaposi's sarcoma. **AIDS** 1999; 13 (suppl A):S215-225.
9. Nasti G, Errante D, Santarossa S, Vaccher E, Tirelli U. A risk and benefit assessment of treatment for AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Drug Saf** 1999; 20:403-25.
10. Chang Y, Cesarman E, Pessin ME, et al. Identification of herpes virus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. **Science** 1994; 266:1865-9.



11. Whitby D, Howard M, Tenant-Flowers M, et al. Detection of Kaposi's sarcoma associated virus in peripheral blood of HIV-infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. **Lancet** 1995; 346:799-802.
12. Sirianni MC, Uccini S, Angeloni A, et al. Circulating spindle cells: correlation with human herpesvirus-8 (HHV-8) infection and Kaposi's sarcoma. **Lancet** 1997; 349:225.
13. Ensoli B, Sturzl M. Kaposi's sarcoma: a result of the interplay among inflammatory cytokines, angiogenic factors and viral agents. **Cytokine Growth Factor** 1998; 9:63-83.
14. Fiorelli V, Gendelman R, Sirianni MC, et al. γ -interferon produced by CD8+ T cells infiltrating Kaposi's sarcoma induces spindle cells with angiogenic phenotype and synergy with HIV-1 Tat protein: an immune response to HHV-8 infection ? **Blood** 1998; 91:956-67.
15. Penn I. Kaposi's sarcoma in organ transplant recipients. **Transplantation** 1979;27:8-11.
16. Harwood AR, Osoba D, Hofstaden SL, et al: Kaposi's sarcoma in recipients of renal transplants. **Am J Med** 1979; 67:759-65.
17. Lee P, Wang Y, Su I, Lin Y, Lei H. Immunosuppressive drugs and HHV-8 in a patient with a renal transplant and Kaposi's sarcoma. **Lancet** 1998; 351:1175.
18. Hudnall SD, Rady PL, Tying SK, Fish JC. Hydrocortisone activation of human herpesvirus 8 viral DNA replication and gene expression in vitro. **Transplantation** 1999; 15:648-52.
19. Strickler HD, Goedert JJ, Bethke FR, et al. Human herpesvirus 8 cellular immune responses in homosexual men. **J Infect Dis** 1999; 180:1682-5.
20. Hermans P, Lundgren J, Sommereijns B, et al. Epidemiology of AIDS-related Kaposi's sarcoma in Europe over 10 years. **AIDS** 1996; 10:911-7.

21. Ensoli B, Barillari G, Salahuddin SZ, Gallo RC, Wong-Staal F. Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. **Nature** 1990; 345:84-6.
22. Barillari G, Sgadari C, Palladino C, et al. Inflammatory cytokines synergize with the HIV-1 Tat protein to promote angiogenesis and Kaposi's sarcoma via induction of basic fibroblast growth factor and the alpha v beta 3 integrin. **J Immunol** 1999; 15:1929-35.
23. Ganju RK, Munshi N, Nair BC, et al. HIV-TAT modulates Flk-11/KDR receptor, MAP kinases and components of focal adhesion in Kaposi's sarcoma cells. **J Virol** 1998; 72:6131-7.
24. Ensoli B, Gendelman R, Marjham P, et al. Synergy between basic fibroblast growth factor and HIV-1 Tat protein in induction of Kaposi's sarcoma development. **Nature** 1994; 371:674-80.
25. Fiorelli V, Barillari G, Toschi E, et al. IFN-gamma induces endothelial cells to proliferate and to invade the extracellular matrix in response to the HIV-1 Tat protein: implications for AIDS-Kaposi's sarcoma pathogenesis. **J Immunol** 1999; 15:1165-70.
26. Massod R, Cai J, Zheng T, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF/VPF) is an autocrine growth factor for AIDS-KS. **Proc Natl Acad Sci USA** 1997; 94:979-84.
27. Miles AS, Martinez-Maza O, Rezai A, et al. Oncostatin-M as a potent mitogen for AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells. **Science** 1992; 255:1432-4.
28. Ensoli B, Nakamura S, Salahuddin SZ, et al. AIDS-Kaposi's sarcoma-derived cells express cytokines with autocrine and paracrine growth effects. **Science** 1989; 243:223-6.
29. Department of Health & Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. May 5, 1999, USA.
30. Sprinz E. Começo do tratamento. In: **Sprinz E, Finkelsztejn A, eds.** Rotinas em HIV e AIDS. Artmed, Porto Alegre, 1991; p:70-5.

31. Sprinz E, Kronfeld M. Tratamento das neoplasias associadas a AIDS. In: Schwartsmann G, ed. *Oncologia clínica: princípios e prática*. Ed Artes Médicas, Porto Alegre, 1991, p:433-40.
32. Chak LY, Gill PS, Levine AM, Meyer PR. Radiation therapy for acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1988;6:863-7.
33. Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch I. Intentions and outcomes in the radiotherapeutic management of epidemic Kaposi's sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 20:419-22.
34. Kirova YM, Belembaogo E, Frikha H, et al. Radiotherapy in the management of epidemic Kaposi's sarcoma: a retrospective study of 643 cases. *Radiother Oncol* 1998; 46:19-22.
35. Harrison M, Harrington KJ, Tomlinson DR, Stewart JS. Response and cosmetic outcome of two fractionation regimens for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Radiother Oncol* 1998; 46:23-8.
36. Tappero J, Berger TG, Kaplan LD, Volberding PA, Kahn JO. Cryotherapy for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with AIDS: a phase II trial. *J Acqui Immune Defic Syndr* 1991; 4:839-46.
37. Bonhomme L, Fredj J, Averous S, et al. Topical treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with all-trans-retinoic acid. *Ann Oncol* 1991; 2:234-5.
38. Walmsley S, Northfelt DW, Melosky B, et al. Treatment of AIDS-related cutaneous Kaposi's sarcoma with topical alitretinoin (9-cis-retinoic acid) gel. *J Acquired Immun Defic Syndrome* 1999; 22:235-46.
39. Kahn JO, Northfelt DW, Miles SA. AIDS-associated Kaposi's sarcoma. In: Volberding P, Jacobson MA, eds. *AIDS clinical review* 1992, Marcel Dekker, New York, p:261-80.

40. McCormick SU. Intralesional vinblastine injections for the treatment of oral Kaposi's sarcoma: report of 10 patients with 2-year follow-up. **J Oral Maxillofac Surg** 1996; 54:583-7.
41. Flaitz CM, Nichols CM, Hicks MJ. Role of intralesional vinblastine administration in treatment of intraoral Kaposi's sarcoma in AIDS. **Eur J Cancer B Oral Oncol** 1995; 31B:280-5.
42. Webster GF. Local therapy for mucocutaneous Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Dermatol Surg** 1995; 21:205-8.
43. Boudreaux AA, Smith LL, Cosby CD, Bason MM, Tappero JW, Berger TG. Intralesional vinblastine for cutaneous Kaposi's sarcoma associated with acquired immunodeficiency syndrome. A clinical trial to evaluate efficacy and discomfort associated with infection. **J Am Acad Dermatol** 1993; 28:61-5.
44. Cnudde F, Gharakhanian S, Luboinski J, Dry , Rozenbaum W. Cutaneous local necrosis following interferon injections. **Int J Dermatol** 1991; 30:147.
45. De Milito A, Catucci M, Venturi G, et al. Antiretroviral therapy with protease inhibitors in human immunodeficiency virus type-1 and human herpesvirus 8 coinfecting patients. **J Med Virol** 1999; 57:140-4.
46. Lebbe C, Blum L, Pellet C, et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. **AIDS** 1998; 12:F45-9.
47. Aboulafia DM. Regression of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma after highly active antiretroviral therapy. **Mayo Clin Proc** 1998; 73:439-43.
48. Benfield TL, Kirk O, Elbrond B, Pedersen C. Complete histological regression of Kaposi's sarcoma following treatment with protease inhibitors despite persistence of HHV-8 in lesions. **Scand J Infect Dis** 1998; 30:613-5.
49. Krischer J, Rutschman O, Hirschel B, et al. Regression of Kaposi's sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors: a prospective pilot study. **J Am Acad Dermatol** 1998; 38:594-8.

50. Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. **AIDS** 1999; 13:2105-11.
51. Boivin G, Gaudreau A, Toma E, et al. Human herpesvirus 8 DNA load in leukocytes of human immunodeficiency virus-infected subjects: correlation with the presence of Kaposi's sarcoma and response to anticytomegalovirus therapy. **Antimicrob Agents Chemother** 1999; 43:377-80.
52. Robles R, Lugo D, Gee L, Jacobson MA. Effect of antiviral drugs used to treat cytomegalovirus end-organ disease on subsequent course of previously diagnosed Kaposi's sarcoma in patients with AIDS. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1999; 20:34-8.
53. Low P, Neipel F, Rascu A, et al. Suppression of HHV-8 viremia by foscarnet in an HIV-infected patient with Kaposi's sarcoma and HHV-8 associated hemophagocytic syndrome. **Eur J Med Res** 1998; 3:461-4.
54. Martin DF, Kuppermann BD, Wolitz RA, et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. **N Engl J Med** 1999; 340:1063-70.
55. Stiehm ER, Kronenberg LH, Rosenblatt HM, Bryson Y, Merigan TC. Interferon: immunobiology and clinical significance. **Ann Intern Med** 1982;96:80-3.
56. Ho DD, Hartshorn KL, Rota TR, et al. Recombinant human interferon alpha-A suppresses HTLV-III replication in vitro. **Lancet** 1985;i:602-4.
57. Monini P, Carlini F, Sturzl M, et al. Alpha-interferon inhibits human herpesvirus 8 (HHV-8) reactivation in primary effusion lymphoma cells and reduces HHV-8 load in cultured peripheral blood mononuclear cells. **J Virol** 1999; 73:4029-41.
58. Krown SE. Interferon-alpha: Evolving therapy for AIDS-associated Kaposi-s sarcoma. **J Interferon Cytokine Res** 1998; 18:209-14.

59. Miles AS, Wang HJ, Cortes E, et al. Beta-interferon therapy in patients with poor prognosis Kaposi's sarcoma related to AIDS. A phase 2 trial with preliminary evidence of antiretroviral activity and low incidence of opportunistic infection. **Ann Intern Med** 1990; 112:582-9.
60. Fidler IJ. Neoplastic angiogenesis. 3rd **National AIDS Malignancy Conference** 1999; abstract S2, Bethesda, MD.
61. Krown SE, Real FX, Vadhan-Raj S, et al: Kaposi's sarcoma and the acquired immune deficiency syndrome: treatment with recombinant alpha interferon and analysis of prognostic factors. **Cancer** 1986; 57:1662-5.
62. Lane HC, Kovacs JA, Feinberg J, et al. Anti-retroviral effects of interferon- α in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. **Lancet** 1988; ii:1218-22.
63. De Wit R, Schattenkerk JK, Boucher CA, Bakker PJ, Veenhof KH, Danner SA. Clinical and virological effects of high-dose recombinant interferon- α in disseminated AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Lancet** 1988; ii:1214-7.
64. Hartshorn KL, Vogt MW, Chou TC, et al. Synergistic inhibition of human immunodeficiency virus in vitro by azidothymidine and recombinant alpha A interferon. **Antimicrob Agents Chemother** 1987; 31:188-72.
65. Kovacs JA, Deyton L, Davey R, et al. Combined zidovudine and interferon alpha therapy in patients with Kaposi sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Ann Intern Med** 1989; 111:280-7.
66. Krown SE, Gold JWM, Niedzwiecki, et al. Interferon alpha with zidovudine: Safety, tolerance and clinical and virologic effects in patients with Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Intern Med** 1990; 112:812-21.
67. Fischl MA, Uttamchandani RB, Resnick L, et al. A phase I study of recombinant human interferon- α_{2a} or human lymphoblastoid interferon- α_{n1} and concomitant zidovudine in

- patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Acquired Immun Defic Syndrome** 1991;4:1-10.
68. Shepherd AS, Beaulieu R, Gelmon K, et al. Prospective randomized trial of two dose levels of interferon alpha with zidovudine for the treatment of Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection: a Canadian HIV Clinical Trials Network study. **J Clin Oncol** 1998; 16:1736-42.
69. Fischl MA, Finkelstein DM, He W, et al. A phase II study of recombinant human interferon-alpha_{2a} and zidovudine in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. AIDS Clinical Trials Group. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1996; 11:379-84.
70. Mauss S, Jablonowski H. Efficacy, safety, and tolerance of low-dose, long-term interferon-alpha_{2b} and zidovudine in early-stage AIDS-associated Kaposi's sarcoma. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1995; 10:157-62.
71. Podzamczar D, Bolao F, Clotet B, et al. Low-dose interferon-alpha combined with zidovudine in patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. **J Intern Med** 1993; 233:247-53.
72. Aversa SM, Cattelan AM, Salvagno L, et al. Chemo-immunotherapy of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Tumori** 1999; 85:54-9.
73. Jia SF, An T, Worth L, Kleinerman ES. Interferon-alpha enhances the sensitivity of human osteosarcoma cells to etoposide. **J Interferon Cytokine Res** 1999; 19:617-24.
74. Schwartzmann G, Sprinz E, Kalakun L, et al. Phase II study of pentosan polysulfate (PPS) in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Tumori** 1996; 82:360-3.
75. Haslett PA, Klausner JD, Makonkawkeyoon S, et al. Thalidomide stimulates T cell responses and interleukin 12 production in HIV-infected patients. **AIDS Res Hum Retroviruses** 1999; 15:1169-79.

76. Corral LG, Haslett PA, Muller GW, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF-alpha. **J Immunol** 1999; 163:380-6.
77. Bellamy WT, Richter L, Frutiger Y, Grogan TM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in hematopoietic malignancies. **Cancer Res** 1999; 59:728-33.
78. McCarty MF. Thalidomide may impede cell migration in primates by down regulating integrin beta chain: potential therapeutic utility in solid malignancies, proliferative retinopathy, inflammatory disorders, neointimal hiperplasia and osteoporosis. **Med Hypotheses** 1997; 49:123-31.
79. Fife K, Howard MR, Gracie F, Phillips RH, Bower M. Activity of thalidomide in AIDS-related Kaposi's sarcoma and correlation with HHV-8 titre. **Int J STD AIDS** 1998; 9:751-5.
80. Little R, Welles L, Wyvill K, et al. Preliminary results of a phase II study of oral thalidomide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1998; 17:A16.
81. Dezube B, Von Roenn JH, Holden-Wiltse J, et al. Fumagillin analog in the treatment of Kaposi's sarcoma: a phase I AIDS Clinical Trial Group study. **J Clin Oncol** 1998; 16:1644-9.
82. Tulpule A, Snyder JC, Espina BM, et al. A phase I study of tecogalan, a novel angiogenesis inhibitor in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma and solid tumors. **Blood** 1994; 84(suppl 1):248a.
83. Tulpule A, Espina BM, Cabriaes S, et al. IM862 nasal solution is na active anti-angiogenic agent in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol** 1999; 18:535a.



84. Rosen LS, Kabbinavar F, Rosen P, et al. Phase I trial of SU5416, a novel angiogenesis inhibitor in patients with advanced malignancies. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:218a.
85. Pluda JM, Wyvill K, Little R, et al. Administration of interleukin 12 (IL-12) to patients (pts) with AIDS-associated Kaposi's sarcoma (KS): preliminary results of a pilot study. **3rd National AIDS Malignancy Conference** 1999; abstract 78, Bethesda, MD.
86. Warrell RP.. Differentiation agents. In: **De vitta, Hellman S, Rosemberg SA, eds. Cancer: Principles & practice of oncology, 5th**, Lipincott-Raven, 1997, Philadelphia, PA; 452-67.
87. Nagpal S, Cai J, Zheng T, et al. Retinoid antagonism of NF-IL6: insight into the mechanism of antiproliferative effects of retinoids in Kaposi's sarcoma. *Mol Cell Biol* 1997; 17:4159-68.
88. Guo WX, Gill PS, Antakly T. Inhibition of AIDS-Kaposi's sarcoma cell proliferation following retinoic acid receptor activation. *Cancer Res* 1995; 55:823-9.
89. Corbeil J, Rapaport E, RichmanDD, Looney Dj. Antiproliferative effect of retinoid compounds on Kaposi's sarcoma cells. *J Clin Invest* 1994; 93:1981-6.
90. Gill PS, Espina BM, Moudgil T, et al. All-trans retinoic acid for the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a pilot phase II study. *Leukemia* 1994; 8 (suppl 3):S26-32.
91. Saiag P, Pavlovic M, Clerici T, et al. Treatment of early AIDS-related Kaposi's sarcoma with oral all-trans-retinoic acid: results of a sequential non-randomized phase II trial. Kaposi's sarcoma ANRS Study Group. *AIDS* 1998; 12:2169-76.
92. Bailey J, Pluda JM, Foli A, et al. Phase I/II study of intermittent all-trans-retinoic acid, alone and in combination with interferon alfa_{2a} in patients with epidemic Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1995; 13:1966-71.

93. Bernstein ZP, Rios A, Scadden D, et al. A multicenter phase II/III study of ATRAGEN (tretinoin liposomal) in patients with AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17:A25.
94. Friedman-Kein A, Dezube B, Lee J, et al. Oral 9-cis-retinoic acid in AIDS-related Kaposi's sarcoma. AIDS malignancy consortium study 002. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17:A25.
95. Aboulafia D, Norris D, Grossman RJ, et al. Interim analyses of phase II study (protocol L1057-280 of panretin capsules for AIDS related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 17:A25.
96. Lunardi-Iskandar Y, Bryant J, Zeeman RA, et al. Tumorigenesis and metastasis of neoplastic Kaposi's sarcoma cell line in immunodeficient mice blocked by a human pregnancy hormone. *Nature* 1995; 375:64-8.
97. Samaniego f, Bryant JL, Liu N, et al. Induction of programmed cell death in Kaposi's sarcoma cells by preparations of human chorionic gonadotropin. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:135-43.
98. Masood R, McGarvey ME, Zheng T, et al. Antineoplastic urinary protein inhibits Kaposi's sarcoma and angiogenesis in vitro and in vivo. *Blood* 1999; 93:1038-44.
99. Gill PS, McLaughlin T, Espina BM, et al. Phase I study of a preparation of human chorionic gonadotropin given subcutaneously to patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1797-802.
100. Hermans P, Clumeck N, Picard O, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma patients with visceral manifestation: Response to human chorionic gonadotropin preparations. *J Hum Virol* 1998; 1:82-9.
101. Tavio M, Nasti G, Simonelli C, et al. Human chorionic gonadotropin in the treatment of HIV-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 1998; 34:1634-7.
102. McGarvey ME, Tulpule A, Cai J, et al. Emerging treatments for epidemic (AIDS-related) Kaposi's sarcoma. *Curr Opin Oncol* 1998; 10:413-2.

103. Krown SE, Metroka C, Wernz JC: Kaposi's sarcoma in the acquired immune deficiency syndrome: a proposal for uniform evaluation, response, and staging criteria. **J Clin Oncol** 1989; 7:1201-7.
104. Krown SE. Clinical overview: issues in Kaposi's sarcoma therapeutics. **J Natl Cancer Inst Monogr** 1998;(23):59-63.
105. Kaplan L, Volberding PA. Failure (and danger) of mitoxantrone in AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Lancet** 1985; ii:386.
106. Chachoua A, Green M, Wernz J, et al. Phase II study of oral idarubicin in patients with AIDS associated Kaposi's sarcoma. **Cancer Treat Rep** 1987; 71:775-6..
107. Volberding PA, Abrams DI, Conant MA, et al. Vinblastine therapy for Kaposi's sarcoma in the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Intern Med** 1985;103:335-8.
108. Mintzer DM, Real FX, Jovino L, Krown SE. Treatment of Kaposi's sarcoma and thrombocytopenia with vincristine in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Intern Med** 1985;102:200-2.
109. Kaplan L, Abrams D, Volberding P. Treatment of Kaposi's sarcoma in acquired immunodeficiency syndrome with an alternate vincristine-vinblastine regimen. **Cancer Treat Report** 1986;70:1121-2.
110. Errante, D., Spina, M., Nasti, G., et al., Evidence of activity of vinorelbine (VNR) in patients (pts) with previously treated epidemic Kaposi's sarcoma (KS). 1st National AIDS Malignancy Conference, Bethesda, Maryland. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1997; 14:A36, abstract 79.
111. Gabizon A. Selective tumor localization and improved therapeutic index of anthracyclines encapsulated in long-circulating liposomes. **Cancer Res** 1992; 52:891-6.
112. Sturzl M, Zietz C, Eisenburg B, et al. Liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-associated Kaposi's sarcoma: clinical, histological and cell biological evaluation. **Res Virol** 1994; 145:261-9.

113. Gill PS, Espina BM, Muggia F, et al. Phase I/II clinical and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. *J Clin Oncol* 1995; 13:996-1003.
114. Gabizon A, Barenholz Y, Bialer M. Prolongation of circulation time of doxorubicin encapsulated in liposomes containing a polyethylene glycol-derivatized phospholipid: pharmacokinetic studies in rodents and dogs. *Pharm Res* 1993; 10:703-8.
115. Northfelt DW, Martin FJ, Volberding PA, et al. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:55-63.
116. Amantea MA, Forrest A, Northfelt DW, Mamelok R. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated-liposomal doxorubicin in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:301-11.
117. Berry G, Billingham M, Alderman E, et al. The use of cardiac biopsy to demonstrate reduced cardiotoxicity in AIDS Kaposi's sarcoma patients treated with pegylated liposomal doxorubicin. *Ann Oncol* 1998; 9:711-6.
118. Bennett CL, Golub RM, Stinson TJ, et al. Cost-effectiveness analysis comparing liposomal anthracyclines in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 460-5.
119. Grunaug M, Bogner JR, Loch O, Goebel FD. Liposomal doxorubicin in pulmonary Kaposi's sarcoma: improved survival as compared to patients without liposomal doxorubicin. *Eur J Med Res* 1998; 21:13-9.
120. Gill P, Rarick M, McCutchan LA, et al. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a randomized trial. *Am J Med* 1991;90:427-33.
121. Fischl MA, Krown SE, O'Boyle KP, et al. Weekly doxorubicin in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6:259-64.



122. Bogner JR, Kronawitter U, Rolinski B, Truebenbach K, Goebel FD. Liposomal doxorubicin in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1994; 7:463-8.
123. Harrison M, Tomlinson D, Stewart S. Liposomal-entrapped doxorubicin: an active agent in AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1995; 13:914-20.
124. Northfelt DW, Dezube BJ, Thommes JA, et al. Efficacy of pegylated-liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma after failure of standard chemotherapy. **J Clin Oncol** 1997; 15:653-9.
125. Northfelt DW, Dezube Bj, Thommes JA, et al. Pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: results of a randomized phase III clinical trial. **J Clin Oncol** 1998; 16:2445-51.
126. Stewart S, Jablonowski H, Goebel FD, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1998; 16:683-91.
127. Goebel FD, Goldstein D, Goos M, Jablonowski H, Stewart JS. Efficacy and safety of stealth liposomal doxorubicin in AIDS-related Kaposi's sarcoma. The International SL-DOX Study Group. **Br J Cancer** 1996; 73:989-94.
128. Presant CA, Scolaaro M, Kennedy P, et al. Liposomal daunorubicin treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma. **Lancet** 1993; 341:1242-3.
129. Gill PS, Espina BM, Muggia F, et al. Phase I/II trial and pharmacokinetic evaluation of liposomal daunorubicin. **J Clin Oncol** 1995; 13:996-1003.
130. Girard PM, Bouchaud O, Goetschel A, et al. Phase II study of liposomal encapsulated daunorubicin in the treatment of AIDS-associated mucocutaneous Kaposi's sarcoma. **AIDS** 1996; 10:753-7.

131. Tulpule A, Yung RC, Wernz J, et al. Phase II trial of liposomal daunorubicin in the treatment of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:3369-74.
132. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 2353-64.
133. Stewart CF, Ratain MJ. Topoisomerase interactive agents. In: **De vitta, Hellman S, Rosemberg SA, eds.** *Cancer: Principles & practice of oncology*, 5th, Lipincott-Raven, 1997, Philadelphia, PA; 452-67.
134. Damayanthi Y, Lown JW. Podophyllotoxins: current status and recent developments. *Curr Med Chem* 1998; 5:205-52.
135. Masson E, Zamboni WC. Pharmacokinetic optimisation of cancer chemotherapy: effect on outcome. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32:324-43.
136. Greco FA. Etoposide: seeking the best dose and schedule. *Semin Oncol* 1992;19:59-63.
137. Slevin ML. Low-dose oral etoposide: a new role for an old drug? *J Clin Oncol* 1990;8:1607-9.
138. Hande KR. The importance of drug scheduling in cancer chemotherapy: etoposide as an example. *Stem Cells* 1996; 14:18-24.
139. Minami H, Ando Y, Sakai S, Shimokata K. Clinical and pharmacologic analysis of hyperfractionated daily oral etoposide. *J Clin Oncol* 1995; 13:191-9.
140. Miller AA, Rosner GL, Ratain MJ, Hollis DR, Green MR, Schilsky RL. Pharmacology of 21-day oral etoposide given in combination with i.v. cisplatin in patients with extensive-stage small cell lung cancer: a cancer and leukemia group B study (CALGB 9062). *Clin Cancer Res* 1997; 3:719-25.
141. Hande KR. Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer* 1998; 34:1524-21.

142. Schwartzmann G, Sprinz E, Kronfeld M, et al. Phase II study of teniposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Eur J Cancer** 1991;27:1637-9.
143. Laubenstein LJ, Krigel RL, Odajnyk CM, et al. Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with etoposide or a combination of doxorubicin, bleomycin and vinblastine. **J Clin Oncol** 1984; 2:1115-20.
144. Bakker PJM, Danner SA, Lange JMA et al. Etoposide for epidemic Kaposi's sarcoma: A phase II study. **Eur J Cancer Clin Oncol** 1988;24:1047-8.
145. Remick SC, Reddy M, Ekman K, Vyzula R, Hilstro J, Horton J. Continuous infusion etoposide in advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Infus Chemother** 1996; 6:92-6.
146. Paredes J, Kahn JO, Toung WP, et al. Weekly oral etoposide in patients with Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection. **J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol** 1995; 9:138-44.
147. Schwartzmann G, Sprinz E, Kronfeld M, et al. Clinical and pharmacokinetic study of oral etoposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma with no prior exposure to cytotoxic therapy. **J Clin Oncol** 1997; 15:2118-24.
148. Rowinsky EK, Donehower RC. Antimicrotubule agents. interactive agents. In: **De vitta, Hellman S, Rosemberg SA, eds. Cancer: Principles & practice of oncology, 5th**, Lipincott-Raven, 1997, Philadelphia, PA; 467-83.
149. Welles L, Saville MW, Lietzau J, et al. Phase II trial with dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1998; 16:1112-21.
150. Gill PS, Tulpule A, Espina BM, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1999; 17:1876-83.
151. Saville MW, Litzau J, Pluda JM, et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with paclitaxel. **Lancet** 1995; 346:26-8.



152. Boue F, Lebbe C, Caumes E, et al. Activity of taxotere as therapy for pretreated HIV-associated Kaposi's sarcoma. An ANRS trial. Pharmacokinetics with protease inhibitors. **6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections** 1999; Chicago, IL, abstract 204.
153. Chachoua A, Green M, Wernz J, et al. Phase II trial of ICRF-187 in patients with acquired immune deficiency syndrome related Kaposi's sarcoma (AIDS-KS). **Invest New Drug** 1989; 7:327-31.
154. Sheperd FA, Burkes RL, Paul KE, Goss PE. A phase II study of 4'-epirubicin in the treatment of poor-risk Kaposi's sarcoma and AIDS. **AIDS** 1991; 5:305-9.
155. Caumes E, Gueronprez G, Katlama C, Janier C, Gentilini M. AIDS-associated mucocutaneous Kaposi's sarcoma treated with bleomycin. **AIDS** 1992; 6:1483-7.
156. Lassoued K, Clauvel JP, Katlama C, Janier M, Picard C, Matheron S. Treatment of the acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma with bleomycin as a single agent. **Cancer** 1990;66:1869-72.
157. Remick SC, Redy M, Herman D, et al. Continuous infusion bleomycin in AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1994; 12:1130-6.
158. Ireland-Gill A, Espina BM, Akil B, Gill PS. Treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma using bleomycin-containing combination chemotherapy regimens. **Semin Oncol** 1992; 19 (suppl 5):32-6.
159. Gelmann EP, Longo D, Lane HC, et al. Combination chemotherapy of disseminated Kaposi's sarcoma in patients with the acquired immune deficiency syndrome. **Am J Med** 1987; 82:456-62.
160. Gill PS, Rarick UM, Espina B, et al. Advanced acquired immune deficiency syndrome-related Kaposi's sarcoma. Results of pilot studies using combination chemotherapy. **Cancer** 1990; 65:1074-8.

161. Gill PS, Mitsuyasu RT, Montgomery TM et al. Aids Clinical Trials Group 094: a phase I/II trial of ABV chemotherapy with zidovudine and recombinant human GM-CSF in AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Cancer J Sci Am** 1997; 3:278-83.
162. Gill PS, Bernstein-Singer M, Espina BM, et al. Adriamycin, Bleomycin and vincristine chemotherapy with recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. **AIDS** 1992; 6:1477-81.
163. Gill PS, Miles AS, Mitsuyasu RT, et al. Phase I AIDS Clinical Trial Group (075) study of adriamycin, bleomycin and vincristine chemotherapy with zidovudine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. **AIDS** 1994; 8:1695-9.
164. Bakker PJ, Danner AS, Ten Napel CH, et al. Treatment of poor prognosis epidemic Kaposi's sarcoma with doxorubicin, bleomycin, vindesine and recombinant human granulocyte-monocyte colony stimulating factor (rhGM-CSF). **Eur J Cancer** 1995; 31A:188-92.
165. Tavo M, Vaccher E, Antinori A, et al. Combination chemotherapy with doxorubicin, bleomycin, and vindesine for AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Cancer** 1996; 15:77:2117-22.
166. Rarick MU, Gill PS, Montgomery T, Bernstein-Singer M, Jones B, Levine AM. Treatment of epidemic Kaposi's sarcoma with combination chemotherapy (vincristine and bleomycin) and zidovudine. **Ann Oncol** 1990; 1:147-9.
167. Gill PS, Rarick M, Bernstein-Singer M. Treatment of advanced Kaposi's sarcoma using a combination of bleomycin and vincristine. **Am J Clin Oncol** 1990;13:315-9.
168. Gompels MM, Hill A, Jenkins P, et al. Kaposi's sarcoma in HIV infected treated with vincristine and bleomycin. **AIDS** 1992; 6:1175-80.
169. Aversa SM, Cattelan AM, Salvagno L, et al. Chemo-immunotherapy of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Tumori** 1999; 85:54-9.
170. Cadranet JL, Kammoun S, Chevret S, et al. Results of chemotherapy in 30 AIDS patients with symptomatic pulmonary Kaposi's sarcoma. **Thorax** 1994; 49:958-60.

171. Mastroianni A, Coronado O, Cancellieri C, Manfredi R, Pignatari S, Chiodo F. J **Chemother** 1998; 10:405-10.
172. Sloan E, Kumar PN, Pierce PF. Chemotherapy for patients with pulmonary Kaposi's sarcoma: benefit of filgrastim (G-CSF) in supporting dose administration. **South Med J** 1993; 86:1219-24.

FRACTIONATED-DOSES OF ORAL ETOPOSIDE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AIDS-RELATED KAPOSI'S SARCOMA: A CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL STUDY TO IMPROVE THERAPEUTIC INDEX

Eduardo Sprinz (1), Ana PF Caldas (2,3), Dennis R Mans (3,4), Anna Cancela (3), Luciane DiLeone (1,3), Teresa Dalla Costa (2) & Gilberto Schwartzmann (1,3,4)

From the (1) Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and (2) Faculty of Pharmacy, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS); (3) South-American Office for Anticancer Drug Development (SOAD); and (4) Department of Oncology, Faculty of Medicine, The Lutheran University (ULBRA), Brazil.

Keywords: Kaposi's sarcoma, AIDS, etoposide, Phase II, pharmacokinetics

SUMMARY

Objective:

To study the antitumor activity, toxic effects and plasma pharmacokinetics of fractionated doses of oral etoposide aiming at the achievement of prolonged safe and active plasma drug levels in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma.

Design:

Phase II trial in which consecutive patients with progressing AIDS-KS after at least three months of active anti-retroviral therapy received oral etoposide at the dose of 20 mg/m² q8 hours daily for 7 days every 21 days, with the study of its plasma pharmacokinetics.

Methods:

Eligible patients were 18-60 years old, with a histopathologically-confirmed diagnosis of AIDS-related Kaposi's sarcoma, progressing after at least three months of active anti-retroviral therapy, WHO performance status 0-3, NYU staging IIA or greater, no active infection, normal bone marrow, liver and renal function and who signed an informed consent. Objective tumor responses were evaluated after at least one full treatment course according to a modified the WHO criteria, while toxicity was evaluated weekly and graded using the NCI-CTC criteria. For the pharmacokinetic study, plasma was obtained from patients during the first drug administration immediately prior and at various time-points thereafter. Etoposide was measured after extraction from plasma by a standard high-performance liquid chromatography.

Results:

Twenty-one patients were accrued for the study and 18 of them met the eligibility criteria. They were all males, median age 36 years old (range 25-50), median WHO performance status 1 (0-3), median CD4+ count (cells/mm³) 67 (8-443), prior AIDS diagnosis in 10/18 cases, NYU staging IIA (1), IIB (1), IIIA (7), IIIB (1), IVA (4) and IVB (4), sites of disease: mucocutaneous only (5), mucocutaneous/lymph nodes (5), mucocutaneous/lung (5) and mucocutaneous/lymph nodes/lung (2); and prior cytotoxic treatment in two patients. Seventy-two percent of cases presented some form of toxic effect (NCI-CTC). Leucopenia was documented in 50% of cases, anemia occurred in 61%, while thrombocytopenia was documented in 17% of the patients. The main non-hematological toxicities were nausea and vomiting in 17% of cases and alopecia in 44%. The overall objective response rate was 83%, with 2 complete remissions documented (11%). The median duration of responses was 12 weeks (3-150+). The median t_{1/2} of etoposide in plasma was 4.11 hours (1.95-9.64), AUC was 13.51 µg.h/ml (7.12-24.42), C_{max} was 2.17 µg/ml (1.40-4.41), t_{max} (1.00-2.00), MRT 4.62 hours (3.75-5.20), Cl/h 3.13 L/m²/hours (1.49-5.20), V_d 13.08 L/m² (6.23-19.65) and the mean etoposide plasma concentration time > 1 µg/ml was 3.69 hours (1.00-6.80).

Conclusions:

The use of fractionated oral daily doses of etoposide produced significant antitumor activity with manageable clinical toxicity in the AIDS-KS individuals included in this trial. This more favorable therapeutic index of etoposide could be due to the achievement of more sustained plasma levels of the drug within safe but active concentrations.



INTRODUCTION

During the last years, there was a decline in the incidence of AIDS-related Kaposi's sarcoma (AIDS-KS). This phenomenon is mainly related to the widespread use of highly active anti-HIV treatment^{1,2}. Nevertheless, KS is still the most common HIV-related neoplasm throughout the world, being associated with a high morbidity in this patient population^{3,4}.

The best management of patients with AIDS-KS is still controversial. For patients with localized disease, loco-regional therapies, such as tumor resection, local irradiation and/or intralesional agents are preferable⁴⁻⁶. In contrast, individuals exhibiting more aggressive loco-regional or disseminated disease are managed by some form of systemic therapy, including the use of alpha-interferon and/or cytotoxic agents⁷⁻⁹. The latter agents given alone or in combination can produce objective tumor responses ranging from 30-85%, and the choice of a specific regimen being strongly influenced by its potential risk of producing side effects, specially to the bone-marrow and the gastrointestinal (GI) tract^{6,7,10}.

More recently, new agents having a more favorable therapeutic index have been introduced, such as liposomal anthracyclines^{11,12}, and single-agent paclitaxel^{13,14} and are being considered for first-line therapy in many institutions. In the experimental setting, novel anti-angiogenic agents and hormonal therapies are being developed¹⁵⁻¹⁸.

The use of other forms of low-dose oral cytotoxic agents has also gained attention as part of the effort in improving the therapeutic index and the ease of administration of anticancer drugs in patients with AIDS-KS. The epipodophyllotoxin derivative etoposide causes

cytotoxic effects through the inhibition of the nuclear enzyme topoisomerase II and has been tested in patients with various tumor types including AIDS-KS^{19,20}.

The antitumor effects of etoposide are highly schedule-dependent, improving markedly upon repeated drug administration²¹⁻²⁴. The latter observation has led various investigators to reevaluate its therapeutic potential through the study of more prolonged forms of drug administration, aiming at producing higher antitumor effects and less myelosuppression. In our institution, we have evaluated the clinical activity and toxicity of oral etoposide at schedules of 25 mg/m² twice daily for prolonged periods of time in patients with AIDS-KS, and reported an improved therapeutic index²¹.

Pharmacokinetic studies in plasma obtained from these patients suggested that this improved therapeutic index of such etoposide schedule could be due to the attainment of low cytotoxic plasma levels of the drug for prolonged periods of time^{21,22}. The latter doses were enough to produce cytotoxic effects while not reaching the plasma levels (3-5 µg/ml) known to cause significant toxicity to bone-marrow precursor cells^{24,25}.

As the above mentioned regimen did not produce dose-limiting myelosuppression in the patients, we decided to escalate the total daily dose of etoposide, while giving it three-times daily to a similar patient population with AIDS-KS. Our hypothesis was that by this dose-schedule an even more prolonged drug exposure within safe therapeutic levels could be achieved. In this paper the results of this clinical and pharmacokinetic study are presented.

PATIENTS AND METHODS

Patient Population

We conducted a clinical and pharmacokinetic study to evaluate the efficacy of three times daily, low dose oral etoposide in the treatment of patients with advanced AIDS-KS. Eligible patients were 18 to 60 years of age with histopathologically-confirmed, progressing disease, persisting after a minimum of 3 months of anti-retroviral therapy; liver and renal functions tests within the normal range; platelet equal or greater than $120,000/\text{mm}^3$, hemoglobin greater than 10 g/dl, and leukocytes count greater than $3,000 \text{ cells}/\text{mm}^3$.

They had to have a New York University (NYU)²⁶ stage IIA or greater; WHO performance status of 0-3²⁷; absence of active opportunistic infection, except oral candidiasis; absence of neurological disease and a life expectancy of more than 2 months. Patients had to be able to receive oral therapy and had given a written informed consent²⁸. In order to be evaluable for response and toxicity, patients had to have received at least one full treatment course.

Etoposide Preparation and Administration Schedule

Etoposide was obtained from Bristol-Myers Squibb (Sao Paulo, Brazil) and was supplied as a sterile solution of 100 mg/5 ml for parenteral use. For oral intake, this solution was diluted with orange or lemon juice to the equivalent of 20 mg/m². The preparation was given every 8 hours for 7 consecutive days every 3 weeks. Based on previous reports and our initial studies (data not shown), a bioavailability of approximately 50% could be anticipated after oral intake of such an etoposide preparation^{21,29}.



The pharmacist routinely prepared the drug using the commercially available intravenous formulation (ampule) and provided the exact dose of etoposide in a syringe to the patients). Patients were instructed by the staff to take the drug at home diluted in juice. The patients had to mix the contents of the syringe with juice in a glass or plastic cup for oral intake. Granulocyte or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (G-CSF or GM-CSF) were not given routinely to the patients included in the trial, although it was allowed in patients who had infection and fever plus severe neutropenia based on physician's clinical judgement.

Pretreatment Evaluation

The pretreatment evaluation included complete medical history and physical examination; full blood counts, complete biochemistry, CD4 and CD8 lymphocytes counts (when feasible); urinalysis; chest x-ray and/or computed tomography (CT), bronchoscopic examination for patients with abnormal chest x-ray, and upper and lower GI endoscopy for patients with signs and/or symptoms of GI involvement.

Assessment of Response and Toxicity

Patients were reviewed weekly or whenever needed upon clinical judgement by clinical examination, inspection of the lesions and routine laboratory tests. Prior to each treatment course, the dimensions of the lesions were determined. Tumor response was evaluated before each new cycle according to a modified WHO criteria after a minimum one complete

course, through measurement of the two largest diameters, assessment of the color of the lesions, and the presence and/or degree of loco-regional edema²⁸.

Photographs were obtained for further review in responding patients as demanded. Complete response was defined as the complete disappearance of all lesions and edema for at least 4 weeks, with a negative biopsy in flattened and discolored lesions. Partial response meant a reduction of at least 50% in the product of the perpendicular diameters of the lesions, and absence of new lesions for at least 4 weeks. The total number of lesions before and after therapy was used as the criteria for response in some patients. In some cases blind assessments by different members of the medical staff were necessary for the determining of tumor response in individual cases, due to technical difficulties in counting the number of lesions, specially in the case of large confluent extensive lesions surrounded by edema, or extensive mucosal involvement. All responses were discussed and reviewed in detail by the study group. Disease without progression for at least 4 weeks was designated as stable disease. An increase of at least 25% in the product of two perpendicular diameters of the lesions or the appearance of new lesions was considered as disease progression.

Toxicity was evaluated weekly and graded according to the National Cancer Institute common toxicity criteria (CTC). The dose of etoposide was reduced by 25% in case of grade 3-4 myelosuppression and/or when a delayed recovery of leukocyte or platelet counts (between days 21-28) was documented. The drug was discontinued in the presence of delayed recovery later than day 28 or in case of persistence of toxicity even at a reduced dose.

Measurement of Etoposide Plasma Concentration

Etoposide plasma concentrations were measured by a slightly modified, previously described high-performance liquid chromatography (HPLC) method³⁵. Blood samples of approximately 10 ml were collected immediately prior as well as at several points after intake of the first drug dosage, and immediately centrifuged for 10 minutes at 3,000 rotations per minute (rpm). For each time point, the plasma obtained was divided into 2-ml aliquots. Etoposide in the samples was extracted with 3 X 2.5 ml of chloroform after the addition of 20µg teniposide as internal standard. After evaporation to dryness, each extract was dissolved in 60 µL HPLC-grade methanol, further diluted with 40 µL distilled water, and then 20 µL aliquots were analyzed for etoposide.

HPLC analyses were conducted using a µBondapak C18 reversed-phase column (3.9 X 150 mm, 10-µm particles; Waters-Millipore Corp, Milford, MA) connected to an L-6000 solvent delivery system, an L-4000 UV detector, and a D-2500 chromato-integrator (Hitachi Ltd, Toyo, Japan). The analytical column was protected with a µBondapak C18 Guard-Pak Insert (Waters-Millipore Corp). The mobile phase consisted of 60% (vol/vol) methanol in distilled water. The flow rate was 1.0 ml/min. The detection wavelength was 254 nm. In our hands, the detection limit was 0.1 µg etoposide per milliliter of plasma.

Calculation of Plasma Etoposide Pharmacokinetic Parameters

Plasma etoposide concentrations (micrograms per milliliter) for each time point were calculated by measurement of etoposide HPLC peak areas, intrapolation of these data into a calibration line, and correction for loss during extraction with respect to the recovery of the internal-standard teniposide. For each time point, the plasma etoposide concentrations were



averaged, and the means of at least three independent determinations were semilogarithmically plotted against time using the Excel computer software for the analysis of drug pharmacokinetics (Microsoft Corp., Redmond, Washington, 1997).

From the plasma concentrations versus time curves, half-lives ($t_{1/2}$) were obtained from the slopes of the curves by the equation $t_{1/2} = 0.693/\text{slope}$. The areas under the plasma concentration versus time curves (AUCs) were calculated by the trapezoidal method for the area from time 0 (T_0) to the time of the last sample (T_n). The remaining AUC from T_n to infinity was estimated by dividing the concentration at T_n by the elimination rate constant (k_2). The apparent volume of distribution (V_d) was calculated from the peak of C_{max} based in a one-compartment model; The total-body clearance (Cl_t) was calculated by dividing the administered dose by the AUC. Peak plasma concentrations (C_{max}), the time they were reached (T_{max}), and the number of hours for which etoposide plasma concentrations were greater than 1 $\mu\text{g/ml}$ were also recorded for each patient. The mean residence time (MRT) was obtained by dividing the AUMC by AUC. Both derived from the trapezoidal method.

RESULTS

Patients Characteristics

This study has been performed between September 1994 and May 1998. Twenty-one patients were accrued for the study, 18 of whom were considered evaluable for toxicity and response. Three patients did not complete the first chemotherapy course and were considered non-evaluable. Two decided to stop therapy for psychological reasons and one due to gastrointestinal intolerance. Table 1 lists the characteristics of the 18 evaluable patients. All patients were males with histopathologically confirmed NYU disease stage IIA

to IVB, and progressive disease even after at least 3 months of anti-retroviral treatment. The median age was 36 years (range, 25-50), and the median WHO status was 1 (range, 0-3). Ten patients (56%) had prior diagnosis of AIDS based on opportunistic infection or T-lymphocyte CD4+ count less than 200 cells/mm³, while in 8 patients the presence of KS was the index diagnosis of AIDS.

Drug maintenance or prophylaxis against conditions such as *Pneumocystis carinii* pneumonia, cytomegalovirus and histoplasmosis were allowed during the study. Fourteen patients (78%) were taking at least one anti-retroviral drug, 8 were having three-drug combination while 3 patients had two-drug combination. The median CD4+ T lymphocyte count was 67 cells/mm³ (range, 8-443). Patients with no prior opportunistic infection had a median CD4+ count of 213 (25-443), while those with prior opportunistic infection had a median of 26 (8-148). Two patients had prior chemotherapy. Of note, eight patients (44%) had lung involvement by chest x-ray and/or CT scan and confirmed by bronchoscopy. Seven patients had NYU stage IIIA; 4 cases had stage IVA and 4 had stage IVB. The remaining cases had stages IIA, IIB and IIIB. All patients enrolled in the study were classified as having poor prognosis according to the AIDS Clinical Trials Group (ACTG) criteria.

Adverse Effects

The toxicities experienced by the patients are listed in Table 2. Overall, 13 of 18 patients (72%) experienced some toxicity related to the etoposide treatment. Two patients stopped treatment due to GI intolerance. Neutropenia occurred in 9 patients (50%), and it was severe (grades 3-4) in 7 patients (39%), which needed a 25% dose reduction. Treatment

was discontinued in other three patients because of delayed granulocyte recovery and/or hospital admission for severe neutropenic fever.

Anemia developed in 11 patients (61%), and it was severe (grades 3-4) in 7 cases (39%). Two patients discontinued drug treatment due to intractable anemia, and other two with both anemia and leucopenia. Thrombocytopenia occurred in 3 patients (17%), being severe (grade 3-4) in one case. Nausea and vomiting occurred in 3 patients (17%), and was severe (grades 3-4) in 2 cases (11%) which discontinued drug treatment. Alopecia developed in 8 individuals (44%), being severe (grades 3-4) in only one case. No changes in liver or renal function tests, or signs of peripheral neuropathy, or drug-related diarrhea were documented in the trial.

Tumor responses

Table 3 lists the objective responses observed in patients included in the trial. The total number of treatment courses was 118, and the median number of treatment courses was 4 (1-35). The overall objective response rate was 83% (15/18 patients), with two complete responses (11%) and 13 partial responses (72%). Stable disease was observed in one patient, and disease progression occurred in 2 patients (11%). A prior diagnosis of AIDS due to the presence of an opportunistic infections was documented in 8 of the responding patients. The median duration of responses was 12 weeks (range, 3-150+). In the two patients who achieved complete response KS was the index of the AIDS diagnosis and had widespread mucocutaneous disease with lymph node involvement. Although a quality-of-life instrument was not formally applied in the study, most responding patients reported to have an improvement of disease-related symptoms, such as gait (in those with lower limb pain

and/or edema), appearance (in those with facial pain or edema) or respiratory symptoms (in those with lung involvement).

Pharmacokinetics

Etoposide pharmacokinetics was obtained in 10 patients. Their median age of 36 years (range 25-50) and the median WHO performance status was 0 (range 0-3). The relevant pharmacokinetic parameters for each patient was obtained over the first 8 hours after the start of the course are listed in Table 4. Plasma etoposide concentrations measured at 24, 48, 72, and 180 hours after the start of the course were not statistically significantly different from the 8-hour time points (not shown).

The mean etoposide plasma concentration versus time curve, obtained by averaging the plasma etoposide concentrations of the 10 patients is shown in Figure 1, and fitted a one-compartment open model. Etoposide absorption was first-orderly, and occurred at a mean rate of 0.21 $\mu\text{g}/\text{h}$. The drug disappeared from the plasma mono-exponentially, with a mean $t_{1/2}$ of 4.11 hours. The mean AUC was 13.51 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. The mean C_{max} was 2.17 $\mu\text{g}/\text{ml}$, and was reached approximately 1.63 hours after dosing. Notably, etoposide levels remained above 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ for a mean of 3.69 hours. In three patients (numbers 8, 9, and 18) an atypical pharmacokinetic behavior was observed and their etoposide plasma concentration versus time curves are also displayed in Figure 1.

DISCUSSION

Etoposide is one of the few anticancer drugs for which a marked schedule dependency has been demonstrated²²⁻²⁴. Using this concept in the clinic, various schedules of etoposide administration were tested in patients with small-cell lung carcinoma, refractory germ cell tumors, malignant lymphomas, and AIDS-related KS, with the drug displaying an improved therapeutic index when given for prolonged periods of time at lower doses instead of once at a higher dose^{19-21,23,32}. Pharmacokinetic analyses suggested that this could be related to the attainment of cytotoxic plasma levels of the drug ($> 1\mu\text{g/ml}$) for prolonged periods of time, avoiding the occurrence of drug peak levels above the threshold for bone marrow toxicity ($> 3-5\mu\text{g/ml}$)^{22-24,32}.

Based on previous studies^{32,33} and in our clinical experience, etoposide given as a 1-hour intravenous infusion daily for 3 to 5 days in the treatment of AIDS-KS produces significant clinical responses that averages 30% of the patients but at the cost of significant bone-marrow toxicity. For that reason, we first conducted a clinical trial in which we evaluated the impact of a similar total dose of etoposide but given at higher exposition time of etoposide (to avoid high plasma peak levels) in patients with AIDS-KS (data not shown). In another study, etoposide was given at the same total daily dose (50 mg/m^2) but as two divided doses of 25 mg/m^2 each daily for 7 consecutive days every 2 weeks, producing favorable clinical responses in 32% of the patients but with less bone marrow toxicity than that experienced with the higher doses at once²¹.

In order to further explore the schedule-dependence of etoposide we decided to use the drug at the dose of 20 mg/m^2 three times a day for 7 consecutive days every 3 weeks. By electing a higher daily dose (60 mg/m^2 versus 50 mg/m^2) at a slightly lower dose (20 mg/m^2 versus 25 mg/m^2) than in the previous study, we expected to maintain drug levels within the

range of 1 to 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for an even longer time. Pharmacokinetic data obtained from plasma of patients included in the trial indeed demonstrated that by this dose schedule etoposide levels in plasma were maintained above 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ for about 3.7 hours following each drug administration, without reaching high and myelotoxic levels. However, due to the limited number of patients and the known variable pharmacokinetic behavior of this agent in man, no clear conclusion could be reached as regards to the thresholds of plasma concentrations in which toxic effects appear more frequently.

As in previous studies^{21,31}, patient compliance was highly satisfactory, and this oral regimen allowed patients to be treated in the outpatient clinic, avoiding the discomfort and costs of hospitalization. This is a very important aspect in medical care and quality of life for the AIDS patients. Etoposide was diluted in orange or lemon juice and then taken orally, giving a bioavailability by the oral route of about 50%^{21,34}. In order to avoid additional influence on drug disposition, antacids and antiviral agents such as ddI were taken 2 hours apart from etoposide administration, and proton pump blockers were not given to patient included the trial.

The overall objective response rate in this trial was 83%, with two complete responses (11%). Our results suggest that this oral regimen has an objective response rate equal or better than that observed with epypodophyllotoxin derivatives in previous studies^{21,31,33,35}, being comparable to other drug regimens such as liposomal anthracyclines and paclitaxel in the treatment of advanced AIDS-related KS¹⁰⁻¹⁴. These response rates have to be interpreted in light of the unfavorable prognostic factors of our study population. Although myelossuppression was diagnosed in various patients, there was no drug-related septic shock or death during the study.

As previously observed in other trials in patients with advanced AIDS-KS, the median progression-free survival of our population was only 12 weeks (range, 3-150+)^{6,7,10-14,21}. The short duration of responses was mostly related to the limited control of the HIV disease, the poor clinical performance status of the patients, and to a lesser degree, the treatment-related morbidity. The expanding utilization of potent drug combinations to treat HIV infection will probably change this scenario^{1,2,36,37}, as there are some reports of KS regression following highly active HIV drug treatment^{38,39}, or a prolonged time to cytotoxic treatment failure⁴⁰. Notably, in our study only patients that had progressed after 3 months on anti-HIV drugs were eligible in the study.

The results from our pharmacokinetic study are well in accordance with data from the literature^{24,41}, and suggest a pharmacokinetic basis for the improved therapeutic index of etoposide by the above described daily oral route. First, etoposide concentrations in excess of 1 µg/ml were detectable in the plasma for approximately 3.7 hours after each administration of the drug, which is longer than that observed in our previous studies (Table 4, Figure 1). Second, the median peak drug concentrations were mostly below 5 µg/ml, which is significantly lower than those associated with serious myelosuppression (> 5 to 10 µg/ml). Therefore, the present regimen seems to fulfill the pharmacokinetic requirements we have previously defined as a means to improve the therapeutic index of etoposide, which is the attainment of sustained, low cytotoxic plasma levels of the drug.

Three patients presented significant differences in the parameters (Figure 1). This could be explained in part by the concomitant use of protease inhibitors which could have inhibited etoposide metabolism through inhibition of hepatic cytochrome P-450 isoenzyme 3A4⁴². In fact, the two patients with highest peak levels in plasma were taking saquinavir as a part of their anti-retroviral treatment. In addition, the one with the highest peak levels was also

receiving ketoconazole, which could also inhibit etoposide metabolism through the same mechanism⁴³. Nevertheless, etoposide was the solely drug taken by the other outlier patient, and other 3 patients enrolled in the pharmacokinetic study were having protease inhibitors along with etoposide (saquinavir and indinavir in 2 and 1 cases, respectively) and their pharmacokinetics parameters were comparable to the majority of patients who did not take protease inhibitors. Therefore, the potential interactions between etoposide and protease inhibitors should be substantiated by further clinical and pharmacokinetic data. In addition, there was no obvious anatomical and/or functional abnormality due to the presence of KS infiltration in the gut that could explain a different drug absorption pattern. Perhaps, these atypical cases may only illustrate the known pharmacokinetic variability already described for etoposide in previous studies^{44,45}.

Considering the level of objective antitumor activity as well as its manageable toxicity profile observed in this study, the use of fractionated doses of oral etoposide deserves further clinical testing in a larger patient population, as it may be an acceptable option in the future for the treatment of patients with advanced AIDS-KS who have previously failed to other standard therapeutic approaches.

REFERENCES

1. Lederberger B, Telenti A, Egger M, et al. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. **BMJ** 1999; 319:23-4.
2. Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-infected individuals. Multicenter AIDS Cohort Study. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 21 (suppl 1):S34-41.
3. Gill PS, Hamilton A, Naidu Y. Epidemic (AIDS-related) Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis and treatment. **AIDS Updates** 1994; 7:1-11.
4. Mitsuyasu R. Oncological complications of human immunodeficiency virus disease and hematologic consequences of their treatment. **Clin Infect Dis** 1999; 29:35-43.
5. Yarchoan R. Therapy for Kaposi's sarcoma: recent advances and experimental approaches. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 21 (suppl 1):S66-73.
6. Schwartzmann G, Stefani S, Villarroel RU. The systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Cancer Treat Rev** 1998; 24:415-24.
7. Mihalcea AM, Smith DL, Monini P, Sgadari C, Ensoli B, Gill PS. Treatment update for AIDS-related Kaposi's sarcoma. **AIDS** 1999; 13 (suppl A):S215-225.
8. Aversa SM, Salvagno L, Meneghetti F, et al. Chemo-immunotherapy of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Tumori** 1999; 85: 54-9.
9. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J, et al. Recombinant alpha-2 interferon for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. **Ann Intern Med** 1984; 100:671-6.
10. Nasti G, Errante D, Santarossa S, Vaccher E, Tirelli U. A risk and benefit assessment of treatment for AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Drug Saf** 1999; 20:403-25.

11. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized Phase III trial of liposomal daunorubicin (DaunoXome) versus doxorubicin, bleomycin, vincristine (ABV) in AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1996; 14:2353-64.
12. Northfelt DW, Dezube B, Thommes JA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1998; 16:2445-51.
13. Saville MW, Leitzau J, Pluda JM, et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with paclitaxel. **Lancet** 1995; 346:26-8.
14. Welles L, Saville MW, Lietzau J, et al. Phase II trial dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1998; 16:1112-21.
15. Schwartzmann G, Sprinz E, Kalakun L, et al. Phase II study of pentosan polysulfate (PPS) in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Tumori** 1996; 82:360-3.
16. Gill PS, Scadden DT, Tulpule A, et al. Preliminary results of IM-862 nasal solution in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma (abstract 18). **J Acquired Immun Defic Syndrome Hum Retrovir** 1998; 17:A25.
17. Bailey J, Pluda JM, Foli A, et al. Phase I/II study of intermittent all trans retinoic acid alone and in combination with interferon alpha-2a in patients with epidemic Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1995; 13:1966-74.
18. Samaniego F, Bryant JL, Liu N, et al. Induction of programmed cell death in Kaposi's sarcoma cells by preparations of human chorionic gonadotropin. **J Natl Cancer Inst** 1999; 91:104-6.
19. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a Phase II trial. **J Clin Oncol** 1990; 8:1607-9.
20. Hainsworth JD, Johnson DH, Frazier SR, et al. Chronic daily administration of oral etoposide in refractory lymphoma. **Eur J Oncol** 1990; 26:818-21.

21. Schwartzmann G, Sprinz E, Kromfield M, et al. Clinical and pharmacokinetic study of oral etoposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma with no prior exposure to cytotoxic therapy. **J Clin Oncol** 1997; 15:2118-24.
22. Slevin ML. Low-dose oral etoposide: a new role for an old drug ? **J Clin Oncol** 1990; 8:1607-9.
23. Higa GM, Sarkar MA, DeVore RF. Pharmacodynamic profile of prolonged etoposide administration in patients with small cell lung cancer and non-hodgkin's lymphoma. **Pharmacotherapy** 1999; 19:101-7.
24. Minami H, Ando Y, Sakai S, Shimokata K. Clinical and pharmacologic analysis of hyperfractional daily oral etoposide. **J Clin Oncol** 1995; 13:191-9.
25. Ando M, Minami H, Anddo Y, et al. Pharmacological analysis of etoposide in elderly patients with lung cancer. **Clin Cancer Res** 1999; 5:1690-5.
26. Kriegel R, Laubenstein LJ, Muggia F. Kaposi's sarcoma: a new classification. **Cancer Treat Rep** 1983; 67:531-4.
27. Schwartzmann G, Wanders J, Koier IJ, 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; 9: 1162-8.
28. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. **WHO Offset Publication** 1979;48:22-4.
29. Stewart DJ, Nundy D, Maroun JA, et al. Bioavailability, pharmacokinetics and clinical effects of na oral preparation of etoposide. **Cancer Treat Rep** 1985; 69:269-73.
30. Strife RJ, Jardine I. Analysis of the anticancer drugs VP-16-213 and VM-26 and their metabolites by high performance liquid chromatography. **J Chromatogr** 1980; 182:211-20.
31. Paredes J, Kahn JO, Tong WP, et al. Weekly oral etoposide in patients with Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infectin: a Phase I

- multicenter trial of the AIDS Clinical Trials Group. **J Acq Immune Defic Hum Retrovirol** 1995; 9:138-44.
32. Canal P, Chatelut E, Guichard S. Practical treatment guide for dose individualization in cancer chemotherapy. **Drugs** 1998; 56:1019-38.
33. Bakker PJM, Danner SA, Lange J, et al. Etoposide for epidemic Kaposi's sarcoma: a Phase II study. **Eur J Cancer Clin Oncol** 1988; 24:1047-8.
34. Aguilar-Ponce JL, Flores-Picazo Y, Peres-Urizar J, et al. Bioavailability of etoposide after oral administration of the solution marketed for intravenous use: therapeutic and pharmacoeconomic perspectives. **Arch Med Res** 1999; 30:212-5.
35. Schwartzmann G, Sprinz E, Kronfeld M, et al. A Phase II study of teniposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Eur J Cancer** 1991; 27:1637-9.
36. Lebbe C, Blum L, Pellet C, et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. **AIDS** 1998; 12:F45-9.
37. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. Adult/adolescent spectrum of HIV Disease Project Group. **J Acquir Immune Defic Syndr** 1999; 21 (suppl 1):S11-7.
38. Benfield TL, Kirk O, Elbrond B, Pedersen C. Complete histological regression of Kaposi's sarcoma following treatment with protease inhibitors despite persistence of HHV-8 in lesions. **Scand J Infect Dis** 1998; 30:613-5.
39. Krischer J, Rutschman O, Hirschel B, et al. Regression of Kaposi's sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors: a prospective pilot study. **J Am Acad Dermatol** 1998; 38:594-8.
40. Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. **AIDS** 1999; 13:2105-11.

41. Smyth RD, Pfeffer M, Scalzo A, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of VP-16. **Semin Oncol** 1985; 12:48-56.
42. Sparano JÁ, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratach H. Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. **Med Oncol** 1998; 15:50-7.
43. Kawashiro T, Yamashita K, Zhao XJ, et al. A study on the metabolism of etoposide and possible interactions with antitumor or supporting agents by human liver microsomes. **J Pharmacol Exp Ther** 1998; 286:1294-300.
44. Nguyen L, Chatelut E, Chevrea C, et al. Population pharmacokinetics of total and unbound etoposide. **Cancer Chemother Pharmacol** 1998; 41:125-32.
45. Perdaems N, Bachaud JM, Rouzard P, et al. Relation between unbound plasma concentrations and toxicity in a prolonged oral etoposide schedule. **Eur J Clin Pharmacol** 1998; 54:677-83.

Table 1. Patients Characteristics in the Study

Patient number/CD4 count(mm ³)	Age (years)	Sex	WHO status	Stage (NYU)	Disease Involvement	Prior AIDS diagnosis	Other opportunistic diseases	ARV drugs	Resp.	Toxicity	Grade (CTC)
1* / 148	38	M	0	IIB	Muco-cutaneous	Y	Esophageal candidiasis	Zidovudine	PR	Leucopenia Anemia Alopecia	3 2 2
2* / 44	29	M	0	IVB	Muco-cutaneous / Lung	Y	None	Zidovudine Didanosine	PR	Leucopenia Anemia Nausea Alopecia	3 2 1 1
3* / 443	33	M	0	IIIA	Muco-cutaneous / Lymphatic	N	None	Zidovudine Didanosine Stavudine	CR	Leucopenia Anemia Alopecia	2 2 2
4 / 35	29	M	1	IIA	Muco-cutaneous	Y	Cytomegalovirus retinitis	Didanosine	DP	N	
5 / 259	36	M	1	IIIA	Muco-cutaneous / Lymphatic	N	None	Zidovudine Didanosine	PR	Anemia Thrombocytopenia Alopecia	4 3 1
6 / 25	27	M	1	IIIB	Muco-cutaneous / Lymphatic	Y	None	No	PR	Leucopenia Anemia Thrombocytopenia Alopecia	4 3 2 3
7 / 17	47	M	1	IVA	Muco-cutaneous / Lung	Y	histoplasmosis	Zidovudine Lamivudine Saquinavir	PR	Leucopenia Anemia Thrombocytopenia	4 2 2
8* / 213	36	M	0	IIIA	Muco-cutaneous	N	None	Zidovudine Didanosine Saquinavir	SD	Anemia Alopecia	4 2
9* / 13	50	M	0	IVA	Muco-cutaneous / Lymphatic / Lung	Y	Cytomegalovirus retinitis	Zidovudine Zalcitabine Saquinavir	PR	Leucopenia Anemia Alopecia	3 3 2
10 / NA	39	M	2	IVB	Muco-cutaneous / Lymphatic / Lung	Y	None	No	PR	N	
11 / NA	41	M	1	IIIA	Muco-cutaneous	N	None	No	PR	N	
12 / NA	36	M	0	IIIA	Muco-cutaneous / Lymphatic	N	None	Zidovudine Didanosine Saquinavir	CR	N	
13* / 67	31	M	0	IVA	Muco-cutaneous / Lung	N	None	Zidovudine Zalcitabine Saquinavir	PR	Leucopenia Anemia Alopecia	2 3 2
14* / 368	46	M	0	IIIA	Muco-cutaneous	N	None	Zidovudine Didanosine	DP	N	
15* / 54	36	M	0	IVA	Lymphatic / Lung	Y	histoplasmosis	Zidovudine Zalcitabine Saquinavir	PR	Leucopenia Anemia	4 3
16* / 74	25	M	3	IVB	Muco-cutaneous / Lung	Y	None	Zidovudine Lamivudine Indinavir	PR	Nausea / Vomiting	3
17 / 8	35	M	3	IVB	Muco-cutaneous / Lung	Y	Esophageal candidiasis	Stavudine Didanosine Indinavir	PR	Leucopenia Anemia	3 3
18* / 262	38	M	1	IIIA	Muco-cutaneous / Lymphatic	N	None	No	PR	Nausea / Vomiting	4

ARV means anti-retroviral; *, participants of the pharmacokinetic study; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; DP, disease progression; G, grade; NYU: New York University; CTC: Common Toxicity Criteria; Resp., response.

Table 2. Patients demographics in the study

N° of patients accrued in the trial	21
N° of eligible patients	18
Male/female	18/0
HIV transmission	
Men who had sex with men	18
Median age (years)	36
Range	25-50
Median WHO performance status	1
Range	0-3
Median lymphocyte CD4+ count (cells/mm ³)	67
Range	8-443
Prior AIDS diagnosis	
Yes	10
No	8
Stage of disease (NYU)	
IIA	1
IIB	1
IIIA	7
IIIB	1
IVA	4
IVB	4
Site(s) of disease	
Mucocutaneous	5
Mucocutaneous/lymph nodes	5
Mucocutaneous/lung	5
Lung/lymph nodes	1
Mucocutaneous/lymph nodes/lung	2
Prior KS cytotoxic treatment	
Yes/no	2/16

Table 3. Main adverse effects observed

Type of Effect	Number of		NCI-CTC Grade			
	Patients	(%)	1	2	3	4
Any adverse effect	13	72				
Hematological	11	61				
Leucopenia	9	50	-	2	4	3
Anemia	11	61	-	4	5	2
Thrombocytopenia	3	17	-	2	1	-
Non-hematological	10	56				
Nausea/vomiting	3	17	1	-	1	1
Alopecia	8	44	2	5	1	-

NCI-CTC, National Cancer Institute common toxicity criteria.

Table 4. Clinical responses observed

Response rate (WHO)	N° of Patients	%
CR	2	11
PR	13	72
SD	1	6
DP	2	11

CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; and DP, disease progression.

Table 5. Pharmacokinetic Parameters Observed in the Study

Patient Number	K ₂ (μg/h)	t _{1/2} (h)	AUC (μg.h/ml)	C _{max} (μg/ml)	T _{max} (h)	AUMC (μg.h/ml)	MRT (h)	Cl _t /f (L/m ² /h)	V _d /f (L/m ²)	t > 1 μg/ml (h)
1	0,072	9,636	15,690	1,600	2,000	93,040	5,930	2,420	18,400	3,500
2	0,245	2,826	7,170	1,400	2,000	28,990	4,040	4,740	14,870	3,400
3	0,212	3,272	7,120	1,400	1,000	30,930	4,350	5,200	19,650	1,000
13	0,226	3,061	13,290	1,880	2,000	69,270	5,210	2,860	12,850	4,200
14	0,355	1,950	11,190	2,060	2,000	41,950	3,750	2,890	8,110	4,200
15	0,125	5,555	9,630	1,810	1,000	48,550	5,040	3,530	16,580	1,000
16	0,206	3,363	19,560	2,820	2,000	94,790	4,850	1,890	7,980	5,400
18	0,213	3,250	24,420	4,410	1,000	92,700	3,800	1,490	6,230	6,800
Mean	0,207	4,114	13,509	2,173	1,625	62,528	4,621	3,128	13,084	3,688
SD	0,083	2,451	6,117	1,013	0,518	28,460	0,768	1,304	5,135	1,990

K₂, elimination constant; t_{1/2}, elimination half-life; AUC, area under the (plasma concentration versus time) curve; C_{max}, peak plasma concentration; T_{max}, time to maximum peak concentration; MRT, median residence time; Cl_t/f, total body clearance related to biodisponibility; V_d/f, apparent volume of distribution related to biodisponibility; t > 1 μg/ml, period of time of etoposide plasma concentrations > 1 μg/ml; SD, standard deviation.



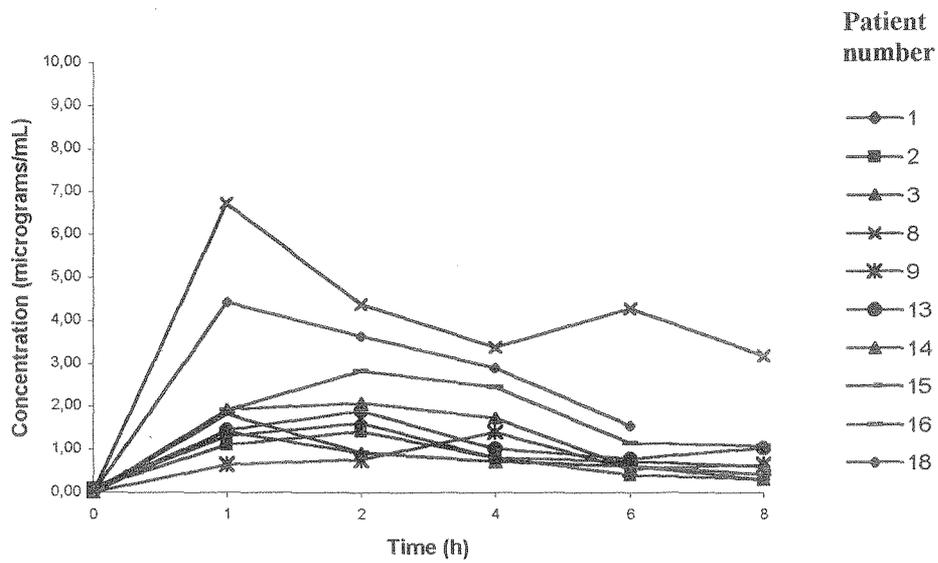


Figure 1. Etoposide plasma concentration versus time curve of patients with AIDS-KS included in the trial. Etoposide was administered orally at the dose of 20 mg/m² every 8 hours daily for 7 days. Pharmacokinetic data obtained during first day administration.

**DOSES FRACIONADAS DE ETOPOSIDA ORAL NO TRATAMENTO
DO SARCOMA DE KAPOSÍ ASSOCIADO A AIDS: ESTUDO CLÍNICO
E FARMACOLÓGICO VISANDO ELEVAR O SEU ÍNDICE
TERAPÊUTICO**

Eduardo Sprinz (1), Ana PF Caldas (2,3), Dennis R Mans (3,4), Anna Cancela (3), Luciane DiLeone (1,3), Teresa Dalla Costa (2) & Gilberto Schwartzmann (1,3,4)

(1) Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina e (2) Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); (3) South-American Office for Anticancer Drug Development (SOAD); e (4) Departamento de Oncologia, Faculdade de Medicina, Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

Palavras-chave: sarcoma de Kaposi, AIDS, etoposida, quimioterapia, farmacocinética, fase II

RESUMO

Objetivo:

Estudar a atividade antitumoral, os efeitos tóxicos e a farmacocinética no plasma de doses orais fracionadas da etoposida em indivíduos com sarcoma de Kaposi associado a AIDS (SK-AIDS) com o propósito de atingir níveis séricos prolongados, seguros e ativos da droga.

Delineamento:

Estudo de fase II em pacientes com SK-AIDS agressivo, mesmo após 3 meses de tratamento anti-retroviral (ARV), incluídos de forma consecutiva para receber etoposida oral na dose de 20 mg/m², a cada 8 horas, durante 7 dias, a cada 3 semanas, com um estudo associado de farmacocinética.

Métodos:

Foram elegíveis pacientes entre 18 e 60 anos, com diagnóstico histopatológico de SK-AIDS e progressão da doença após 3 meses de terapêutica anti-retroviral, com performance clínica 0-3 (OMS), estágio IIA ou superior (NYU), sem doença oportunística ativa, com exames hematológico, renal ou hepático dentro dos limites da normalidade, que assinaram o consentimento pós-informação. As respostas tumorais foram avaliadas, no mínimo, após um ciclo total do tratamento de acordo com o critério modificado da OMS; a toxicidade foi avaliada semanalmente e graduada de acordo com o NCI-CTC. Para o estudo farmacocinético foi obtido o plasma imediatamente antes da primeira dose e, após, em diferentes momentos. A medida da etoposida foi obtida após sua extração do plasma com cromatografia líquida de alta performance.

Resultados:

Vinte e um pacientes foram incluídos no estudo e 18 deles considerados avaliáveis de acordo com os critérios de inclusão. Todos do sexo masculino, idade mediana de 36 anos (de 25 a 50), performance clínica mediana de 1 (de 0 a 3), contagem mediana de linfócitos CD4 de 67 células/mm³ (de 8 a 443), havendo 10 indivíduos com diagnóstico prévio de AIDS; estádios IIA (1), IIB (1), IIIA (7), IIIB (1), IVA (4) e IVB (4); SK-AIDS de envolvimento mucocutâneo (5), mucocutâneo e ganglionar (5), mucocutâneo e pulmonar (5), mucocutâneo, ganglionar e pulmonar (2) e pulmonar e ganglionar (1); e tratamento citotóxico prévio em 2 casos. Efeitos adversos foram documentados em 72% dos pacientes. Leucopenia ocorreu em 50% dos casos, anemia em 61% e plaquetopenia em 17%; as principais toxicidades não hematológicas foram alopecia em 44% e náuseas e vômitos em 17%. Respostas objetivas foram documentadas em 83% dos casos, sendo 2 delas (11%) remissões completas. A duração mediana da resposta foi 12 semanas (de 3 a 150+). O t_{1/2} médio da etoposida no plasma foi de 4,11 horas (de 1,95 a 9,64), AUC de 13,51 µg h/ml (de 7,12 a 24,42), C_{max} de 2,17 µg/ml (de 1,40 a 4,41), t_{max} de 1,625 hora (de 1,0 a 2,00), MRT de 4,62 horas (de 3,75 a 5,20), Cl/h de 3,13 l/m²/horas (de 1,49 a 5,20), V_d 13,08 l/m² (de 6,23 a 19,65) e o tempo médio da concentração da etoposida no plasma > 1 µg/ml foi de 3,69 horas (de 1,00 a 6,80).

Conclusões:

A etoposida oral em doses fracionadas diárias demonstrou importante atividade antitumoral com toxicidade clínica administrável nos indivíduos com SK-AIDS incluídos no estudo. Esse índice terapêutico mais favorável pode ser resultado dos níveis plasmáticos atingidos por esse agente, os quais proporcionaram concentração citotóxica mais prolongada, mas dentro de limites mais seguros.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos houve um declínio na incidência do sarcoma de Kaposi associado a AIDS (SK-AIDS). Este fenômeno está principalmente relacionado à difusão do uso de drogas anti-retrovirais (ARV) potentes no tratamento da infecção pelo HIV^{1,2}. Contudo, o SK ainda é a mais frequente neoplasia relacionada a AIDS, sendo importante causa de morbidade nessa população^{3,4}.

O melhor tratamento do SK-AIDS ainda não está estabelecido. Para pacientes com doença regional, uma abordagem localizada com ressecção tumoral, irradiação e/ou uso de agentes intralesionais é preferível⁴⁻⁶. Em contraste, indivíduos com SK localmente agressivo ou doença disseminada são candidatos a alguma forma de tratamento sistêmico, incluindo o uso de alfa-interferon e/ou principalmente agentes citotóxicos⁷⁻⁹. Os últimos, quando utilizados de forma isolada ou combinada produzem respostas objetivas que variam de 30% a 85%, e a escolha de um determinado regime é extremamente influenciada pelos potenciais riscos de seu emprego, especialmente a toxicidade hematológica e sobre o trato gastrointestinal (GI), custos, facilidade de tratamento e ação antitumoral^{6,7,10}.

Nesse contexto, agentes recentemente introduzidos na prática clínica e que apresentam índice terapêutico mais favorável, como as antraciclinas lipossomais^{11,12} e o paclitaxel^{13,14}, têm sido considerados tratamento de primeira linha no SK-AIDS em muitas instituições. Ainda em caráter experimental, novas abordagens que envolvem drogas antiangiogênicas e agentes hormonais estão sendo desenvolvidas para o melhor tratamento dessa doença¹⁵⁻

18

Por outro lado, o uso de baixas doses de agentes citotóxicos por via oral vem ganhando atenção como um esforço para melhorar o índice terapêutico e facilitar a administração das

drogas anticâncer no tratamento do SK-AIDS. A etoposida, um derivado da epipodofilotoxina, exerce sua atividade citotóxica através da inibição da enzima nuclear topoisomerase II e tem sido testada em vários tipos de tumores, incluindo o SK-AIDS^{19,20}.

O efeito antitumoral da etoposida é altamente dependente de seu esquema de administração, melhorando de forma marcada com a repetição da dose²¹⁻²⁴. Essa observação tem motivado diversos investigadores a reavaliar seu potencial terapêutico, estudando a droga em esquemas mais prolongados de administração com o objetivo de atingir maior resposta tumoral e com menor mielossupressão. Em nossa instituição, ao avaliarmos a atividade clínica e a toxicidade da etoposida oral na dose de 25 mg/m², duas vezes ao dia, por um período de tempo prolongado no tratamento do SK-AIDS, observamos um aumento de seu índice terapêutico²¹.

Estudos farmacocinéticos sugerem que esse aumento no índice terapêutico pode ser alcançado pelos baixos níveis citotóxicos da etoposida no plasma por um prolongado período de exposição^{21,22}. No nosso estudo, a dose foi suficiente para produzir efeito citotóxico sem atingir concentração plasmática (3-5 µg/ml) que reconhecidamente pode ser tóxica para as células precursoras da medula óssea^{24,25}.

Como o regime acima mencionado não produziu mielossupressão limitante da dose nos pacientes estudados, decidimos aumentar a dose diária total da etoposida, mas fracionada em 3 vezes numa população similar de indivíduos com SK-AIDS. A hipótese proposta foi a de que, com esse esquema de administração, uma exposição ainda mais prolongada da droga dentro de seu limite seguro poderia ser alcançada, aumentando ainda mais seu índice terapêutico. Neste artigo apresentamos os resultados clínicos e farmacocinéticos do estudo.

PACIENTES E MÉTODOS

População de Pacientes

Foi conduzido um estudo clínico e farmacocinético para avaliar a eficácia de baixas doses de etoposida administrada por via oral, três vezes ao dia, no tratamento de pacientes com SK-AIDS avançado. Os indivíduos elegíveis deveriam ter de 18 a 60 anos de idade, com diagnóstico histopatológico confirmado; doença progressiva, persistindo mesmo após 3 meses de terapêutica ARV; testes de função renal e hepática dentro dos limites da normalidade; hemoglobina acima de 10 g/dl, contagem de leucócitos superior a 3.000 células/mm³ e plaquetas com contagem igual ou superior a 120.000/mm³.

Os indivíduos deveriam encontrar-se em estágio igual ou superior a IIA segundo o sistema da *New York University* (NYU)²⁶, performance clínica de 0-3 segundo critérios da OMS²⁷; sem doença oportunística em atividade; ausência de doença neurológica e expectativa de vida superior a 2 meses. Os pacientes deveriam estar aptos a receber terapia por via oral e assinar o consentimento pós-informação²⁸. Foram considerados avaliáveis para resposta tumoral e toxicidade somente os que completaram pelo menos um ciclo total de tratamento.

Preparação da Etoposida e Esquema de Administração

A etoposida foi obtida no laboratório Bristol-Myers Squibb (São Paulo, Brasil) e foi fornecida em solução estéril de 100 mg em 5 ml para uso parenteral. Para a administração oral, a solução foi diluída em suco de limão ou laranja para atingir o equivalente a 20 mg/m². Esse preparado foi ingerido a cada 8 horas, por 7 dias consecutivos, a cada 3 semanas. Com

base em relatos prévios e em nossos estudos iniciais, com essa formulação é esperado uma biodisponibilidade de 50% da droga^{21,29}.

O farmacêutico preparava de forma rotineira a droga empregando a formulação comercialmente disponível para uso intravenoso (ampola) e fornecia a quantidade exata de cada dose em seringa aos pacientes envolvidos no estudo, os quais foram instruídos a misturar o conteúdo da seringa com suco em um copo de vidro ou plástico para ingestão oral, preferencialmente em suas residências. O uso de fatores estimuladores do crescimento de granulócitos (G-CSF) ou macrófagos-monócitos (GM-CSF) foi permitido para os indivíduos com neutropenia grave e infecção segundo julgamento clínico do médico assistente.

Avaliação Pré-Tratamento

A avaliação pré-tratamento incluiu história médica completa e exame físico detalhado; hemograma completo; avaliação bioquímica completa; contagem de linfócitos T CD4+ (quando possível); análise de urina; exame radiológico e/ou tomográfico pulmonar (com broncoscopia associada naqueles com alterações); e endoscopia digestiva superior ou inferior nos casos de suspeita de envolvimento do trato GI.

Avaliação da Resposta e Toxicidade

Os pacientes eram revisados semanalmente e sempre que houvesse necessidade, com inspeção das lesões e realização de testes laboratoriais de rotina. A resposta tumoral era avaliada antes de cada novo ciclo de acordo com o critério modificado da OMS, após pelo menos um ciclo completo, com a medição dos dois maiores diâmetros lesionais, eventual alteração da cor da lesão, topografia e presença e/ou grau de edema localizado²⁸.

Os casos de avaliação mais difícil eram fotografados para análise posterior. Resposta completa foi definida como o completo desaparecimento de todas as lesões e edema por pelo menos 4 semanas, com biópsia negativa de uma lesão plana e descolorida. Resposta parcial significou uma redução de pelo menos 50% no produto dos diâmetros perpendiculares das lesões e ausência de novas lesões por pelo menos 4 semanas. O número total de lesões antes e após o tratamento foi utilizado como critério de resposta em alguns pacientes. Outros casos, devido a dificuldades técnicas em contar o número de lesões, em especial nas situações de lesões regionalmente extensas e/ou com edema, foi necessária avaliação cega e independente por diferentes membros da equipe. Todas as respostas foram discutidas e revisadas detalhadamente pelo grupo. Doença sem progressão por pelo menos 4 semanas foi definida como doença estável. O aumento de pelo menos 25% do produto de dois diâmetros perpendiculares ou o aparecimento de novas lesões durante o estudo foram considerados progressão da doença.

A toxicidade era avaliada semanalmente e graduada de acordo com o critério comum de toxicidade do *National Cancer Institute*. A dose de etoposida foi reduzida em 25% em caso de mielossupressão e/ou atraso na recuperação dos leucócitos e plaquetas (entre 21 e 28 dias). A droga foi suspensa na presença de atraso na recuperação hematológica superior a 28 dias ou nos casos de persistência de toxicidade, mesmo com redução da dose.

Medida da Concentração Plasmática da Etoposida

As concentrações plasmáticas da etoposida foram medidas pelo método modificado de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) previamente descrito³⁵. Amostras de aproximadamente 10 ml de sangue eram coletadas imediatamente antes da administração da droga e em diversos pontos após sua primeira administração. O plasma obtido em cada

ponto coletado era dividido em alíquotas de 2 ml. A etoposida era extraída das amostras de plasma, através de técnica com clorofórmio (2,5 ml x 3), seguida da adição de 20 µg de teniposida como controle interno. Após a evaporação até a secagem, cada extrato era dissolvido em 60 µl de metanol com graduação cromatográfica, que posteriormente era diluído em 40 µl de água destilada, e então alíquotas de 20 µl eram examinadas para a etoposida.

Para as análises da HPLC foi usada a coluna de fase reversa *µBondapak C18* (3,9 X 150 mm, 10-µm partículas, Waters-Millipore Corp, Milford, MA) conectada ao sistema de distribuição do solvente L-6000, com detecção por ultravioleta L-4000 e integrador cromatográfico D-2500 (Hitachi Ltd, Tokyo, Japan). A coluna analítica foi protegida através da pré-coluna tipo *µBondapak C18 Guard-Pak Insert* (Waters-Millipore Corporation, Milford, MA, USA). A fase móvel consistiu em 60% de metanol em água (v/v), com um fluxo de 1 ml/minuto. A detecção foi efetuada em amplitude da onda de 254 nm e o limite de detecção da etoposida foi de 0,1 µg/ml de plasma.

Cálculo dos Parâmetros Farmacocinéticos da Etoposida no Plasma

As concentrações da etoposida no plasma (em microgramas por mililitro) em cada ponto obtido eram calculadas pela medida das áreas de pico na HPLC, intrapolação dessa informação numa linha calibrada, com correção para perda durante a extração relacionada à recuperação do controle interno teniposida. A concentração da etoposida em cada ponto foi definida pela média de pelo menos três determinações independentes, colocadas semilogaritmicamente em função do tempo, utilizando o programa de computação Excel (Microsoft Corp., Redmond, Washington, 1997) para a análise farmacocinética da droga.



Os tempos de meia-vida ($t_{1/2}$) foram calculados com base no decaimento das curvas de concentrações plasmáticas em função do tempo, através da equação $t_{1/2} = 0,693/\text{declive}$. A exposição à etoposida no plasma, ou seja, a área correspondente à concentração plasmática em função do tempo (AUC), 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 do T_n , pela constante da velocidade de eliminação (k_2). O volume de distribuição aparente (V_d) foi calculado através do pico da concentração máxima (C_{max}) fundamentada no modelo monocompartimental. A depuração corporal total (Cl_t) da etoposida foi calculada através da divisão do valor da dose total administrada em função da exposição calculada. Os C_{max} e o número de horas em que as concentrações plasmáticas da etoposida foram superiores a $1 \mu\text{g/ml}$, também foram registrados para cada paciente. O tempo médio de residência (MRT) foi obtido com a divisão da AUCM pela AUC (ambas derivadas do método trapezoidal).

RESULTADOS

Características Demográficas

O estudo foi realizado entre setembro de 1994 e maio de 1998. Vinte e um pacientes foram incluídos e 18 foram considerados avaliáveis para resposta e toxicidade (3 pacientes não completaram o primeiro ciclo: 2 por razões psicológicas e 1 por intolerância GI). Um resumo das características dos pacientes incluídos no estudo pode ser encontrado na tabela 1. Dados demográficos dos 18 indivíduos avaliáveis encontraram-se na tabela 2. Todos eram do sexo masculino, com SK-AIDS histopatologicamente confirmado, com estadiamento de IIA a IVB (critério NYU), com doença em progressão, mesmo 3 meses após a introdução de drogas ARV. A idade mediana foi de 36 anos (de 25 a 50) e a performance clínica mediana

de 1 (de 0 a 3) segundo a OMS. Em 8 pacientes (44%) a presença do SK foi o índice diagnóstico de AIDS, enquanto os outros 10 (56%) apresentavam diagnóstico prévio de AIDS (baseado em doença oportunística prévia ou contagem de linfócitos CD4+ inferior a 200 células/mm³).

Durante o estudo foi permitido o tratamento de manutenção ou profilaxia contra doenças, como pneumonia por *Pneumocystis carinii*, citomegalovírus e histoplasmose. Catorze pacientes (78%) estavam utilizando pelo menos uma droga ARV, com 8 usando combinação tríplice e outros 3 indivíduos, combinação dupla. A contagem mediana de linfócitos CD4+ foi de 67 células/mm³ (de 8 a 443). Pacientes sem infecção oportunística prévia apresentaram contagem mediana de 213 CD4+ (de 25 a 443), ao passo que os com doença oportunística prévia tiveram uma mediana de 26 CD4+ (de 8 a 148). Dois haviam realizado quimioterapia prévia. Deve-se salientar que 8 indivíduos (44%) apresentavam SK com envolvimento pulmonar. De acordo com o critério da NYU, 7 pacientes apresentavam estágio IIIA; 4, estágio IVA; e 4, estágio IVB. Os casos remanescentes tinham estádios IIA, IIB e IIIB. Todos os pacientes envolvidos no estudo foram classificados de acordo com o *AIDS Clinical Trials Group*, como tendo um mau prognóstico.

Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos relacionados ao tratamento estão listados na tabela 3. No geral, 13 dos 18 pacientes (72%) apresentaram algum grau de toxicidade. Em 2 deles o tratamento foi suspenso por intolerância GI. Neutropenia foi documentada em 9 casos (50%), sendo grave (graus 3 e 4) em 7 deles (39%), os quais necessitaram redução de 25% da dose. Outros 3, abandonaram o tratamento por atraso na recuperação dos granulócitos e/ou admissão hospitalar por episódio de neutropenia febril grave.

Onze pacientes desenvolveram anemia (61%), que foi grave (graus 3 e 4) em 7 casos (39%). Dois abandonaram o tratamento por anemia intratável e outros 2, por anemia e leucopenia. Trombocitopenia ocorreu em 3 pacientes (17%), sendo grave (grau 3 e 4) em 1 caso. Náusea e vômitos ocorreram em 3 indivíduos (17%), sendo grave (graus 3 e 4) em 2 casos, os quais abandonaram o protocolo. Alopecia foi documentada em 8 pacientes (44%), com gravidade (graus 3 e 4) em 1 caso. Durante o estudo não houve alterações nas provas de função hepática e renal, sinais de neuropatia periférica ou diarreia relacionados com a etoposida.

Respostas Tumorais

A tabela 4 mostra as respostas objetivas observadas nos pacientes incluídos no estudo. O número total de ciclos foi de 118, com mediana de 4 (1 a 35). Respostas objetivas foram observadas em 15 pacientes (83%), sendo 2 completas (11%) e 13 parciais (72%). Em 1 paciente foi observada estabilização da doença e houve progressão do SK em 2 (11%). Oito (44%) dos que responderam ao tratamento tinham diagnóstico prévio de AIDS em decorrência de doenças oportunistas. A duração mediana da resposta foi de 12 (de 3 a 150+) semanas. Nos 2 pacientes em que ocorreu resposta completa, o SK apresentou-se de forma mucocutânea e ganglionar disseminada e foi a doença indicadora para o diagnóstico de AIDS. Embora um instrumento para avaliar a qualidade de vida não tenha sido formalmente aplicado no estudo, a maior parte dos pacientes que apresentaram resposta, relatou melhora nos sintomas relacionados ao SK, como na deambulação (naqueles com dor e/ou edema em membros inferiores), aparência (como nos casos de edema facial) e sintomas respiratórios (naqueles com comprometimento pulmonar).

Farmacocinética

Os dados para a análise farmacocinética da etoposida foram obtidos em 10 pacientes, com idade mediana de 36 anos (de 25 a 50) e performance clínica mediana, segundo a OMS, de 0 (de 0 a 3). Os parâmetros farmacocinéticos relevantes obtidos durante as primeiras 8 horas após o início do ciclo estão listados na tabela 5. As concentrações plasmáticas da etoposida com 24, 48, 72 e 180 horas após o início do tratamento não foram estatisticamente diferentes das verificadas obtidas nas primeiras 8 horas.

A concentração média da etoposida em função da curva de decaimento, obtida pelo cálculo das médias nos 10 pacientes é mostrada na figura 1 e adequa-se ao modelo monocompartimental aberto. A absorção da droga foi de primeira-ordem e ocorreu com velocidade média de 0,21 $\mu\text{g}/\text{h}$. A droga desapareceu do plasma monoexponencialmente, com um $t_{1/2}$ médio de 4,11 horas. A AUC média foi de 13,51 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$. O C_{max} médio foi de 2,17 $\mu\text{g}/\text{ml}$, alcançado aproximadamente 1,63 hora após a administração da dose. Pode-se observar, como mostra a figura 1, que os níveis da etoposida mantiveram-se acima de 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ por uma média de 3,69 horas. Em 3 pacientes (números 8,9 e 18), um comportamento farmacocinético atípico foi observado e suas concentrações plasmáticas em relação ao tempo após a administração da droga também são mostradas na figura 1.

DISCUSSÃO

A etoposida é uma das poucas drogas anticâncer que demonstra atividade marcadamente dependente do esquema de administração²²⁻²⁴. Utilizando esse conceito na clínica, vários esquemas testados em pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas, linfomas, tumores de células germinativas refratários e SK-AIDS demonstram incremento em seu

índice terapêutico quando a etoposida é administrada por período de tempo prolongado, utilizando doses menores ao invés de doses altas por períodos curtos^{19-21,23,32}. A análise farmacocinética sugere que essa ação pode estar relacionada com os níveis citotóxicos atingidos ($> 1\mu\text{g/ml}$) por um período de tempo prolongado, evitando a ocorrência de picos plasmáticos que sabidamente estão associados à toxicidade hematológica ($> 3\text{-}5\mu\text{g/ml}$)^{22-24,32}.

Com base em estudos prévios^{32,33} e na nossa experiência clínica, sabe-se que doses elevadas intravenosas diárias, administradas por 3 a 5 dias, conseguem respostas objetivas médias em cerca de 30% dos indivíduos, mas às custas de significativa toxicidade medular. Por esta razão, primeiramente conduzimos um estudo clínico no qual avaliamos o impacto de uma dose total similar da etoposida, mas com uma exposição de tempo mais prolongada (para evitar picos plasmáticos elevados) em pacientes com SK-AIDS (informação não mostrada). Em outro estudo, a etoposida, dada na mesma dose diária (50 mg/m^2), mas fracionada em duas doses de 25 mg/m^2 , por 7 dias, a cada 2 semanas, produziu respostas clínicas em 32% dos indivíduos, porém com toxicidade hematológica menor quando comparada à dos que utilizaram doses mais elevadas com menor tempo de exposição²¹.

Com o objetivo de explorar ainda mais a dependência do esquema de administração da etoposida, decidimos estudar a droga na dose de 20 mg/m^2 a cada 8 horas, por 7 dias, a cada 3 semanas. Ao eleger uma quantidade diária mais elevada (60 mg/m^2 versus 50 mg/m^2) com dose inferior (20 mg/m^2 versus 25 mg/m^2) ao estudo prévio, esperávamos manter os níveis da etoposida dentro dos limites plasmáticos de 1 a $5\mu\text{g/ml}$ por um período de tempo ainda mais prolongado. A informação farmacocinética obtida com o plasma desses pacientes demonstrou que, com essa posologia, níveis plasmáticos da droga mantiveram-se acima de $1\mu\text{g/l}$ por cerca de 3,7 horas após cada administração, sem atingir picos elevados e mielotóxicos. Contudo, devido ao limitado número de pacientes e à

variação farmacocinética reconhecida desse agente em seres humanos, não é possível uma conclusão clara quanto aos limites da concentração plasmática nos quais os efeitos tóxicos começam a aparecer com maior frequência.

Como nos estudos prévios^{21,31}, a adesão ao tratamento foi altamente satisfatória e esse esquema de administração via oral permitiu aos pacientes tratamento ambulatorial, evitando o desconforto e os custos da hospitalização. Este é um aspecto importante no que diz respeito ao cuidado médico e à qualidade de vida desses indivíduos. A etoposida diluída em suco de limão ou laranja ingerida via oral tem uma biodisponibilidade de cerca de 50^{21,34}. Para evitar interferência adicional na absorção da droga, didanosina (ddl) e antiácidos eram tomados pelo menos 2 horas antes ou 1 hora após a etoposida. Agentes bloqueadores da bomba de prótons não foram permitidos durante o estudo.

As respostas objetivas neste estudo foram de 83%, com 2 respostas completas (11%). Nossos dados sugerem que esse regime oral produz resultados iguais ou superiores aos observados com outros derivados das podofilotoxinas^{21,31,33,35}, sendo comparáveis aos regimes que utilizam antraciclinas lipossomais e paclitaxel no tratamento do SK-AIDS avançado¹⁰⁻¹⁴. Esse índice de resposta deve ser interpretado com cautela, principalmente reconhecendo-se os fatores prognósticos desfavoráveis da população estudada. Embora tenha sido documentada mielossupressão em diversos pacientes, não houve choque séptico ou morte relacionada ao tratamento.

Como outros estudos em indivíduos com SK-AIDS avançado demonstram, o tempo livre mediano sem doença no nosso estudo foi de apenas 12 semanas (de 3 a 150+)^{6,7,10-14,21}. Esse curto tempo de duração das respostas está principalmente vinculado à limitação no controle da infecção pelo HIV e/ou à má performance dos pacientes e, em menor grau, à morbidade relacionada ao tratamento. A crescente utilização de drogas ARV potentes provavelmente modificará esse cenário^{1,2,36,37}, como evidenciam alguns relatos de remissão



espontânea do SK após a introdução do tratamento efetivo anti-HIV^{38,39}, ou de prolongamento do tempo de remissão do tratamento citotóxico contra o SK-AIDS⁴⁰. Deve ser salientado que somente foram elegíveis para nosso estudo pacientes com doença em progressão, mesmo após 3 meses de utilização de drogas ARV.

Os resultados do nosso estudo farmacocinético são semelhantes aos da literatura em geral^{24,41} e sugerem uma base farmacocinética para a melhora do índice terapêutico da etoposida com o esquema de administração aqui empregado. Primeiramente, concentrações da droga acima de 1µg/ml foram detectáveis por aproximadamente 3,7 horas após cada administração da droga, o que é um tempo maior do que demonstram os estudos prévios (tabela 5, figura 1). Em segundo lugar, a maior parte dos picos medianos foi inferior a 5 µg/ml, que está significativamente associado a mielossupressão grave (principalmente > 5 µg/ml). Portanto, o presente regime parece preencher os requisitos farmacocinéticos previamente definidos por nós como uma forma de melhorar o índice terapêutico da etoposida, o qual é atingido com a exposição prolongada com baixos níveis citotóxicos da droga.

Três pacientes apresentaram um padrão farmacocinético diferente (figura 1). Tal fato poderia ser explicado em parte pelo uso concomitante dos inibidores da protease, os quais sabidamente interferem com o metabolismo hepático de muitas drogas ao inibirem o citocromo P-450 isoenzima 3A4⁴². De fato, os 2 indivíduos com maiores picos plasmáticos estavam utilizando saquinavir como parte do tratamento ARV. Além disto, aquele que apresentou o maior pico estava adicionalmente recebendo cetoconazol por via oral, o que também pode ter reduzido ainda mais o metabolismo da etoposida através do mesmo mecanismo⁴³. Todavia, no outro paciente com curva diferente, a etoposida foi a única droga tomada e outros 3 indivíduos que utilizaram inibidor da protease durante o estudo (saquinavir, 2 casos e indinavir, 1 caso), tiveram seus parâmetros farmacocinéticos comparáveis aos dos que não tomaram inibidores da protease. As potenciais interações

farmacocinéticas entre a etoposida e os inibidores da protease devem ser substanciadas por informações de novos estudos. Do mesmo modo, não houve anormalidade funcional e/ou anatômica GI óbvia devido à presença de SK que pudesse determinar um padrão diferente na absorção da droga. Talvez esses 3 casos de comportamento atípico apenas ilustrem a reconhecida variabilidade farmacocinética da etoposida descrita em estudos anteriores^{44,45}.

Considerando o nível de atividade antitumoral bem como o perfil de toxicidade manejável observados neste estudo, o uso de doses fracionadas de etoposida oral merece estudos adicionais que envolvam um maior número de pacientes, uma vez que este agente pode tornar-se uma opção aceitável para o tratamento do SK-AIDS avançado, principalmente naqueles indivíduos com falência terapêutica às abordagens usuais.

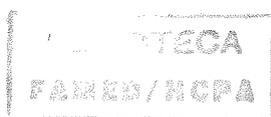
REFERÊNCIAS

1. Lederberger B, Telenti A, Egger M, et al. Risk of HIV related Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma with potent antiretroviral therapy: prospective cohort study. *BMJ* 1999; 319:23-4.
2. Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, et al. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphomas among HIV-infected individuals. Multicenter AIDS Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (suppl 1):S34-41.
3. Gill PS, Hamilton A, Naidu Y. Epidemic (AIDS-related) Kaposi's sarcoma: epidemiology, pathogenesis and treatment. *AIDS Updates* 1994; 7:1-11.
4. Mitsuyasu R. Oncological complications of human immunodeficiency virus disease and hematologic consequences of their treatment. *Clin Infect Dis* 1999; 29:35-43.
5. Yarchoan R. Therapy for Kaposi's sarcoma: recent advances and experimental approaches. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (suppl 1):S66-73.
6. Schwartzmann G, Stefani S, Villarreal RU. The systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Cancer Treat Rev* 1998; 24:415-24.
7. Mihalcea AM, Smith DL, Monini P, Sgadari C, Ensoli B, Gill PS. Treatment update for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13 (suppl A):S215-225.
8. Aversa SM, Salvagno L, Meneghetti F, et al. Chemo-immunotherapy of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Tumori* 1999; 85: 54-9.
9. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J, et al. Recombinant alpha-2 interferon for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 100:671-6.
10. Nasti G, Errante D, Santarossa S, Vaccher E, Tirelli U. A risk and benefit assessment of treatment for AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Drug Saf* 1999; 20:403-25.

11. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized Phase III trial of liposomal daunorubicin (DaunoXome) versus doxorubicin, bleomycin, vincristine (ABV) in AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1996; 14:2353-64.
12. Northfelt DW, Dezube B, Thommes JA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1998; 16:2445-51.
13. Saville MW, Leitzau J, Pluda JM, et al. Treatment of HIV-associated Kaposi's sarcoma with paclitaxel. **Lancet** 1995; 346:26-8.
14. Welles L, Saaville MW, Lietzau J, et al. Phase II trial dose titration of paclitaxel for the therapy of human immunodeficiency virus-associated Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1998; 16:1112-21.
15. Schwartzmann G, Sprinz E, Kalakun L, et al. Phase II study of pentosan polysulfate (PPS) in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Tumori** 1996; 82:360-3.
16. Gill PS, Scadden DT, Tulpule A, et al. Preliminary results of IM-862 nasal solution in the treatment of patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma (abstract 18). **J Acquired Immun Defic Syndrome Hum Retrovir** 1998; 17:A25.
17. Bailey J, Pluda JM, Foli A, et al. Phase I/II study of intermittent all trans retinoic acid alone and in combination with interferon alpha-2a in patients with epidemic Kaposi's sarcoma. **J Clin Oncol** 1995; 13:1966-74.
18. Samaniego F, Bryant JL, Liu N, et al. Induction of programmed cell death in Kaposi's sarcoma cells by preparations of human chorionic gonadotropin. **J Natl Cancer Inst** 1999; 91:104-6.
19. Johnson DH, Greco FA, Strupp J, et al. Prolonged administration of oral etoposide in patients with relapsed or refractory small-cell lung cancer: a Phase II trial. **J Clin Oncol** 1990; 8:1607-9.

20. Hainsworth JD, Johnson DH, Frazier SR, et al. Chronic daily administration of oral etoposide in refractory lymphoma. **Eur J Oncol** 1990; 26:818-21.
21. Schwartzmann G, Sprinz E, Kromfield M, et al. Clinical and pharmacokinetic study of oral etoposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma with no prior exposure to cytotoxic therapy. **J Clin Oncol** 1997; 15:2118-24.
22. Slevin ML. Low-dose oral etoposide: a new role for an old drug ? **J Clin Oncol** 1990; 8:1607-9.
23. Higa GM, Sarkar MA, DeVore RF. Pharmacodynamic profile of prolonged etoposide administration in patients with small cell lung cancer and non-hodgkin's lymphoma. **Pharmacotherapy** 1999; 19:101-7.
24. Minami H, Ando Y, Sakai S, Shimokata K. Clinical and pharmacologic analysis of hyperfractional daily oral etoposide. **J Clin Oncol** 1995; 13:191-9.
25. Ando M, Minami H, Ando Y, et al. Pharmacological analysis of etoposide in elderly patients with lung cancer. **Clin Cancer Res** 1999; 5:1690-5.
26. Kriegel R, Laubenstein LJ, Muggia F. Kaposi's sarcoma: a new classification. **Cancer Treat Rep** 1983; 67:531-4.
27. Schwartzmann G, Wanders J, Koier IJ, 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; 9: 1162-8.
28. WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. **WHO Offset Publication** 1979;48:22-4.
29. Stewart DJ, Nundy D, Maroun JA, et al. Bioavailability, pharmacokinetics and clinical effects of na oral preparation of etoposide. **Cancer Treat Rep** 1985; 69:269-73.
30. Strife RJ, Jardine I. Analysis of the anticancer drugs VP-16-213 and VM-26 and their metabolites by high performance liquid chromatography. **J Chromatogr** 1980; 182:211-20.

31. Paredes J, Kahn JO, Tong WP, et al. Weekly oral etoposide in patients with Kaposi's sarcoma associated with human immunodeficiency virus infection: a Phase I multicenter trial of the AIDS Clinical Trials Group. *J Acq Immune Defic Hum Retrovirol* 1995; 9:138-44.
32. Canal P, Chatelut E, Guichard S. Practical treatment guide for dose individualization in cancer chemotherapy. *Drugs* 1998; 56:1019-38.
33. Bakker PJM, Danner SA, Lange J, et al. Etoposide for epidemic Kaposi's sarcoma: a Phase II study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:1047-8.
34. Aguilar-Ponce JL, Flores-Picazo Y, Peres-Urizar J, et al. Bioavailability of etoposide after oral administration of the solution marketed for intravenous use: therapeutic and pharmacoeconomic perspectives. *Arch Med Res* 1999; 30:212-5.
35. Schwartzmann G, Sprinz E, Kronfeld M, et al. A Phase II study of teniposide in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Eur J Cancer* 1991; 27:1637-9.
36. Lebbe C, Blum L, Pellet C, et al. Clinical and biological impact of antiretroviral therapy with protease inhibitors on HIV-related Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1998; 12: F45-9.
37. Jones JL, Hanson DL, Dworkin MS, Ward JW, Jaffe HW. Effect of antiretroviral therapy on recent trends in selected cancers among HIV-infected persons. Adult/adolescent spectrum of HIV Disease Project Group. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21 (suppl 1):S11-7.
38. Benfield TL, Kirk O, Elbrond B, Pedersen C. Complete histological regression of Kaposi's sarcoma following treatment with protease inhibitors despite persistence of HHV-8 in lesions. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:613-5.
39. Krischer J, Rutschman O, Hirschel B, et al. Regression of Kaposi's sarcoma during therapy with HIV-1 protease inhibitors: a prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38:594-8.



40. Bower M, Fox P, Fife K, Gill J, Nelson M, Gazzard B. Highly active anti-retroviral therapy (HAART) prolongs time to treatment failure in Kaposi's sarcoma. *AIDS* 1999; 13:2105-11.
41. Smyth RD, Pfeffer M, Scalzo A, et al. Bioavailability and pharmacokinetics of VP-16. *Semin Oncol* 1985; 12:48-56.
42. Sparano JÁ, Wiernik PH, Hu X, Sarta C, Henry DH, Ratech H. Saquinavir enhances the mucosal toxicity of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide in patients with HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 1998; 15:50-7.
43. Kawashiro T, Yamashita K, Zhao XJ, et al. A study on the metabolism of etoposide and possible interactions with antitumor or supporting agents by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 286:1294-300.
44. Nguyen L, Chatelut E, Chevrea C, et al. Population pharmacokinetics of total and unbound etoposide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41:125-32.
45. Perdaems N, Bachaud JM, Rouzard P, et al. Relation between unbound plasma concentrations and toxicity in a prolonged oral etoposide schedule. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:677-83.

Tabela 1. Características dos pacientes no estudo

N° paciente/ contagem CD4 (mm ³)	Idade (anos)	Sexo	OMS status	Estádio (NYU)	Extensão do	Diag. prévio de AIDS	Outras Doenças Oportunisticas	Drogas ARV	Resp.	Toxicidade	Grau (CTC)
1* / 148	38	M	0	IIB	Muco- cutâneo	S	Candidíase esofágica	Zidovudina	RP	Leucopenia Anemia Alopécia	3 2 2
2* / 44	29	M	0	IVB	Muco- cutâneo/ pulmonar	S	Nenhuma	Zidovudina Didanosina	RP	Leucopenia Anemia Náusea Alopécia	3 2 1 1
3* / 443	33	M	0	IIIA	Muco- cutâneo/ linfático	N	Nenhuma	Zidovudina Didanosina Estavudina	RC	Leucopenia Anemia Alopécia	2 2 2
4 / 35	29	M	1	IIA	Muco- cutâneo	S	Retinite por citomegalovírus	Didanosina	PD	Não	
5 / 259	36	M	1	IIIA	Muco- cutâneo/ linfático	N	Nenhuma	Zidovudina Didanosina	RP	Anemia Trombocitopenia Alopécia	4 3 1
6 / 25	27	M	1	IIIB	Muco- cutâneo/ linfático	S	Nenhuma	Não	RP	Leucopenia Anemia Trombocitopenia Alopécia	4 3 2 3
7 / 17	47	M	1	IVA	Muco- cutâneo/ Pulmonar	S	Histoplasmose	Zidovudina Lamivudina Saquinavir	RP	Leucopenia Anemia Trombocitopenia	4 2 2
8* / 213	36	M	0	IIIA	Muco- cutâneo	N	Nenhuma	Zidovudina Didanosina Saquinavir	DE	Anemia Alopécia	4 2
9* / 13	50	M	0	IVA	Muco- cutâneo/ linfático/ pulmonar	S	Retinite por citomegalovírus	Zidovudina Zalcitabina Saquinavir	RP	Leucopenia Anemia Alopécia	3 3 2
10 / NA	39	M	2	IVB	Muco- cutâneo/ linfático/ pulmonar	S	Nenhuma	Não	RP	Não	
11 / NA	41	M	1	IIIA	Muco- cutâneo	N	Nenhuma	Não	RP	Não	
12 / NA	36	M	0	IIIA	Muco- cutâneo/ linfático	N	Nenhuma	Zidovudina Didanosina Saquinavir	RC	Não	
13* / 67	31	M	0	IVA	Muco- cutâneo/ pulmonar	N	Nenhuma	Zidovudina Zalcitabina Saquinavir	RP	Leucopenia Anemia Alopécia	2 3 2
14* / 368	46	M	0	IIIA	Muco- cutâneo	N	Nenhuma	Zidovudina Didanosina	PD	Não	
15* / 54	36	M	0	IVA	Linfático/ pulmonar	S	Histoplasmose	Zidovudina Zalcitabina Saquinavir	RP	Leucopenia Anemia	4 3
16* / 74	25	M	3	IVB	Muco- cutâneo/ pulmonar	S	Nenhuma	Zidovudina Lamivudina Indinavir	RP	Náusea/ Vômitos	3
17 / 8	35	M	3	IVB	Muco- cutâneo/ pulmonar	S	Candidíase esofágica	Estavudina Didanosina Indinavir	RP	Leucopenia Anemia	3 3
18* / 262	38	M	1	IIIA	Muco- cutâneo/ linfático	N	Nenhuma	Não	RP	Náusea/ Vômitos	4

N°, número; ARV, significa anti-retrovirais; *, aqueles que participaram do estudo farmacocinético; RC, resposta completa; RP, resposta parcial; DE, doença estável; PD, progressão da doença; G, grau; M, masculino; NYU: *New York University*; CTC, critério comum de toxicidade; diag, diagnóstico; Resp, resposta.

Tabela 2. Características demográficas dos pacientes incluídos no estudo

Nº de pacientes elegíveis	21
Nº de pacientes avaliáveis	18
Masculino/feminino	18/0
Modo de transmissão do HIV	
homens que tiveram sexo com homens	18
Idade mediana (anos)	36
limites	25-50
Performance clínica mediana segundo OMS	1
limites	0-3
Contagem mediana de linfócitos CD4+ (mm ³)	67
limites	8-443
Diagnóstico prévio de AIDS	
sim	10
não	8
Estádios de doença (NYU)	
IIA	1
IIB	1
IIIA	7
IIIB	1
IVA	4
IVB	4
Local (is) da doença	
mucocutâneo	5
mucocutâneo/ganglionar	5
mucocutâneo/pulmonar	5
pulmonar/ganglionar	1
mucocutâneo/pulmonar/ganglionar	2
Tratamento citotóxico prévio do SK	
sim/não	2/16

Tabela 3. Principais efeitos adversos observados

Tipo de Efeito	Número de		Grau NCI-CTC			
	Pacientes	(%)	1	2	3	4
Qualquer efeito	13	72				
Hematológico	11	61				
leucopenia	9	50	-	2	4	3
anemia	11	61	-	4	5	2
trombocitopenia	3	17	-	2	1	-
Não-hematológico	10	56				
náusea/vômitos	3	17	1	-	1	1
alopécia	8	44	2	5	1	-

NCI-CTC, *National Cancer Institute*, critério comum de toxicidade

Tabela 4. Respostas clínicas observadas

Tipo de Resposta (OMS)	Número de pacientes	%
RC	2	11
RP	13	72
DE	1	6
PD	2	11

RC, resposta completa; RP, resposta parcial; DE, doença estável; PD, progressão da doença

Tabela 5. Parâmetros farmacocinéticos observados no estudo

Número do Paciente	K_2 ($\mu\text{g}/\text{h}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	t_{max} (h)	AUMC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	MRT (h)	Cl_r/f ($\text{l}/\text{m}^2/\text{h}$)	V_d/f (l/m^2)	$t > 1\mu\text{g}/\text{ml}$ (h)
1	0,072	9,636	15,690	1,600	2,000	93,040	5,930	2,420	18,400	3,500
2	0,245	2,826	7,170	1,400	2,000	28,990	4,040	4,740	14,870	3,400
3	0,212	3,272	7,120	1,400	1,000	30,930	4,350	5,200	19,650	1,000
13	0,226	3,061	13,290	1,880	2,000	69,270	5,210	2,860	12,850	4,200
14	0,355	1,950	11,190	2,060	2,000	41,950	3,750	2,890	8,110	4,200
15	0,125	5,555	9,630	1,810	1,000	48,550	5,040	3,530	16,580	1,000
16	0,206	3,363	19,560	2,820	2,000	94,790	4,850	1,890	7,980	5,400
18	0,213	3,250	24,420	4,410	1,000	92,700	3,800	1,490	6,230	6,800
Média	0,207	4,114	13,509	2,173	1,625	62,528	4,621	3,128	13,084	3,688
DP	0,083	2,451	6,117	1,013	0,518	28,460	0,768	1,304	5,135	1,990

K_2 constante de eliminação; $t_{1/2}$, tempo de meia-vida; AUC, área abaixo da curva (concentração plasmática em função do tempo); C_{max} , pico de concentração no plasma; T_{max} , tempo para atingir o máximo pico de concentração; MRT, tempo de residência média; Cl_r/f , depuração corpórea total em relação à biodisponibilidade; V_d/f , volume aparente de distribuição em relação à biodisponibilidade; $t > 1\mu\text{g}/\text{ml}$, período de tempo com concentração plasmática $> 1\mu\text{g}/\text{ml}$; DP, desvio padrão.

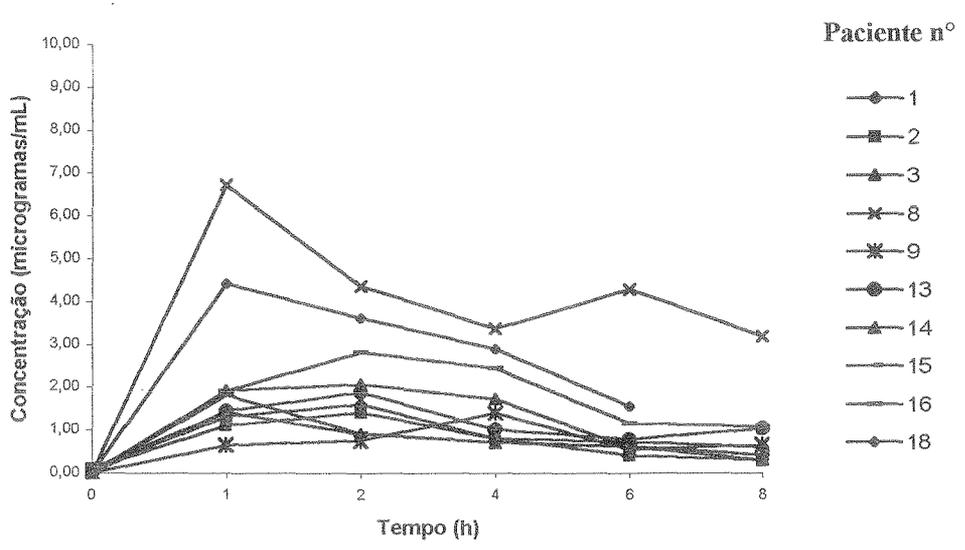


Figura 1. Concentração plasmática da etoposida em relação à curva do tempo nos pacientes com SK-AIDS incluídos no estudo. Etoposida foi administrada via oral na dose de 20 mg/m² a cada 8 horas por 7 dias. Os dados de farmacocinética foram obtidos durante o primeiro dia de administração.



ANEXO I

Estadiamento do SK-AIDS segundo a *New York University*

ESTÁDIO

- | | |
|-----|--|
| I | cutâneo, localizado indolente |
| II | cutâneo, localmente agressivo sem envolvimento de linfonodos regionais |
| III | cutâneo generalizado e/ou envolvimento ganglionar (generalizado inclui doença gastrointestinal mínima) |
| IV | visceral |

Subtipo

- | | |
|---|--|
| A | sem sinais ou sintomas constitucionais |
| B | com sinais ou sintomas constitucionais (perda de 10% do peso ou temperatura axilar > 37,8°C, suores noturnos ou diarreia, sem causa identificável por mais de 2 semanas) |
-

ANEXO II**Escala de performance clínica segundo a ZUBROD-ECOG-WHO (OMS)**

- 0 Paciente com atividade normal

 - 1 Paciente com alguns sintomas; cuidados ambulatoriais

 - 2 Paciente necessita ficar acamado (menos de 50% do dia)

 - 3 Paciente necessita ficar acamado (mais de 50% do dia)

 - 4 Paciente incapaz de sair da cama
-