

070

ESTUDO CLÍNICO E DE FARMACOCINÉTICA COM O AGENTE ANTINEOPLÁSICO ETOPOSIDE (VP-16) EM PACIENTES (PTS) COM TUMORES PEDIÁTRICOS REFROTÁRIOS (TPR): UMA ESTRATÉGIA RACIONAL DE DESENVOLVIMENTO DE UMA DROGA.

Jane Mattei., Lauro J. Gregianin, Simone M. D. da Costa, Marcio M. Dorneles, C.F. Menezes, Cinara C.C. Dias, Luciane P. Di Leone, Claudio G. Castro Jr, Ana P. F. Caldas, P.P. Santos, Carlos F. Conchin, Marc F. Richter, Algimir L. Brunetto, Gilberto Schwartzman (Serviço de Oncologia Pediátrica, HCPA, UFRGS).

Objetivos: Ainda que o VP-16 seja utilizado empiricamente pela via endovenosa de curta duração no tratamento de pacientes com câncer, estudos mais recentes em vários laboratórios, incluindo-se o nosso, demonstraram uma inibição mais eficaz de sua enzima-alvo, a topoisomerase II, após exposição prolongada a este agente. Neste ensaio de fase I, buscamos determinar o perfil de toxicidade, a dose máxima tolerada e a dose recomendada para fase II do VP-16, a luz de sua farmacocinética no plasma, quando administrado em doses fracionadas em pts com TPR. **Pts e Métodos:** O VP-16 foi administrado VO, 3xdia/14dias, seguidos de 7 dias de intervalo. VP-16 foi medido no plasma através do método de HPLC. **Resultados:** Foram avaliados um total de 64 ciclos. A dose máxima tolerada foi de 25 mg/m² vezes ao dia, sendo que neutropenia grau IV a toxicidade limitante da dose. Uma resposta parcial foi observada em 1 pt com tumor de Wilms e doença estável ocorreu em 4 pts. Os pts tratados com 20 mg/m² mantiveram níveis séricos de VP-16 >1 µg/mL por um período de 6.8 h após cada administração (concentração inibitória de células tumorais em vários modelos in vitro). **Conclusão:** A dose de VP-16 a ser utilizada em ensaios de fase II em pts pediátricos é de 20 mg/m², uma vez que este nível de dose produz níveis terapêuticos seguros e prolongados da droga, propiciando uma melhor interação da droga com a sua enzima-alvo, ou seja, produzindo um efeito farmacodinâmico maior.