

La poli quimioterapia en los linfomas en etapas avanzadas

Por el Dr.:

JOSE ALERT SILVA*

Alert Silva, J. *La poli quimioterapia en los linfomas en etapas avanzadas*. Rev Cub Med 15-6, 1976.

Se plantea que en el tratamiento de los linfomas en etapas avanzadas se han utilizado múltiples drogas citostáticas, así como también, que con la combinación de varias de ellas, las posibilidades de control y supervivencia han aumentado notablemente. Se presentan los resultados obtenidos con la utilización combinada de ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona, en ciclos mensuales (6 ciclos en total), en 16 pacientes con enfermedad de Hodgkin, linfosarcomas y reticulosarcomas. Se obtuvo un 68,7% de remisiones completas, y un 18,7% de remisiones parciales, con un total de respuestas al tratamiento que hacen el 87,5%. Se concluye que al año de iniciados los tratamientos, el 43,7% de los pacientes se encontraban vivos y sin signos de actividad tumoral, así como también, que los mejores resultados fueron obtenidos en los pacientes con enfermedad de Hodgkin.

INTRODUCCION

En el tratamiento de los linfomas en estadios avanzados se han utilizado múltiples drogas citostáticas. Desde hace varios años es cada vez más frecuente el uso asociado de las mismas; posiblemente es en la enfermedad de Hodgkin donde se han ensayado las mayores posibilidades de combinaciones terapéuticas.

Inicialmente éstas fueron realizadas con 2 quimioterápicos; a medida que se observaron más mejorías, y aprovechando las experiencias acumuladas, así como el mejor conocimiento del modo de acción de estas drogas en los diferentes momentos del ciclo celular, se au-

En el presente trabajo presentamos los resultados obtenidos con la aplicación de la combinación de 4 productos en el tratamiento de los linfomas en etapas avanzadas, con tratamiento previo o no.

MATERIAL Y METODO

Fueron estudiados 16 pacientes portadores de linfomas en etapas avanzadas, o en quienes la enfermedad no fue controlada con el tratamiento previo, tratados en el Hospital Oncológico Docente de Santiago de Cuba durante los años 1973-1974; se presentan los resultados inmediatos, y al año de tratamiento.

El esquema de tratamiento fue:

Ciclofosfamida: 40 mg por kg de peso, aplicados los días 1 y 8 del ciclo, por vía endovenosa.

Especialista de primer grado en oncología. Jefe del departamento de radiaciones del Hospital Oncológico Docente de Santiago de Cuba.

mentó el número de productos utilizados simultáneamente.

Vincristina: 0,035 mg por kg de peso, aplicados los días 1 y 8 del ciclo, por vía endovenosa.

Procarbazona: 2 mg por kg de peso, la cantidad que va a emplearse, es llevada a 75, 100, ó 150 mg aplicados durante los 14 días que dura el ciclo, por vía oral.

Prednisona: 1 mg por kg de peso, aplicados durante los 14 días que dura el ciclo, por vía oral.

Total, de ciclos: 6, al ritmo de 1 mensual.

En aproximadamente el 80% de los ciclos se aplicaron las dosis completas; en muy escasas ocasiones (3 ciclos), la vincristina fue sustituida por la vinblastina, y en 1 paciente se asoció al tratamiento quimioterápico la irradiación local en el área de mayor volumen tumoral.

En algunas ocasiones, debido a la leucopenia, fue necesario prolongar el tiempo de intervalo entre los ciclos.

Las remisiones se definen como completas o parciales. Una remisión completa, si se obtuvo la regresión de todas las lesiones, y la desaparición de toda evidencia de actividad tumoral. Si no desaparecen completamente, se clasifican como parciales.

PRESENTACION DE DATOS Y RESULTADOS

De los 16 pacientes, 7 padecían de enfermedad de Hodgkin, 7 de linfosarcomas y 2 de reticulosarcomas.

Nueve eran niños, y 7, adultos.

Las respuestas obtenidas al finalizar los ciclos de quimioterápico fueron (cuadro I):

Remisión completa: 11 pacientes (68,7%).

Remisión parcial: 3 pacientes (18,7%).

No respuesta al tratamiento: 2 pacientes (12,6%).

Las respuestas obtenidas en las diferentes enfermedades fueron:

En la enfermedad de Hodgkin: de 7 pacientes, 6 con remisión completa (87,7%) y 1 con remisión parcial (14,3%).

En los linfosarcomas: de 7, 5 con remisión completa (71,4%) y 2 con remisión parcial (28,6%).

En los reticulosarcomas no se obtuvieron remisiones.

La totalidad de las remisiones se iniciaron en el 1ro. y 2do. ciclos, y se obtuvieron las remisiones completas entre el 2do. y el 6to. ciclos. Aparentemente no influyó en los resultados el ciclo en el cual se obtuvo la remisión completa.

Por edades:

En los niños: de 9 pacientes, 6 con remisión completa (66,7%); 2 con remisión parcial (22,2%); y 1 (11,1%) sin respuesta.

En adultos: de 7 pacientes, 5 con remisión completa (71,4%); 1 con remisión parcial (14,3%); y 1 (14,3%) sin respuesta.

Estado de los pacientes al año de tratamiento (cuadro II).

7 vivos y sin signos de actividad tumoral (43,7%).

2 vivos y con la lesión activa (12,6%).

7 fallecidos por el tumor (43,7%).

CUADRO I

POLI QUIMIOTERAPIA DE LOS LINFOMAS EN ETAPAS AVANZADAS:

RESULTADOS DE TRATAMIENTOS AL FINALIZAR LOS CICLOS

	No. de casos	%
Remisión completa	11	68,7
Remisión parcial	3	18,7
No respuesta	2	12,6
Total	16	100,0

CUADRO II

POLIQUIMIOTERAPIA DE LOS LINFOMAS EN ETAPAS AVANZADAS: RESULTADOS DE TRATAMIENTO AL FINALIZAR EL 1er. AÑO

	No. de casos	%
Vivos y sin actividad	7	43,7
Vivos y con actividad	2	12,6
Fallecidos	7	43,7
Total	16	100,0

Los resultados anteriores son diferentes en niños que en adultos:

De 9 niños: 5 vivos y sin signos de actividad tumoral (55,5%); y 4 fallecidos por el tumor (44,5%).

De los 7 pacientes adultos: 2 vivos y sin signos de actividad (28,5%); 2 vivos y con la lesión activa (28,5%); y 3 fallecidos por el tumor (43,0%).

DISCUSION

Es a partir de 1960, que las combinaciones múltiples de citostáticos se han utilizado con una frecuencia creciente en el tratamiento de los linfomas en etapas avanzadas.

El ya clásico esquema *De Vita et al.*,¹ conocido como MOPP, (por mustargen, oncovin, procarbazona y prednisona), ha sido un punto de comparación y referencia para los resultados obtenidos en la poli-quimioterapia, especialmente en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.

Basados en este esquema, y con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos, se han utilizado variantes de esta combinación, incluida la utilización de 5 o más drogas, combinadas simultáneamente o en forma secuencial.²

En nuestros tratamientos se emplean la ciclofosfamida por el mustargen, pero este producto ha sido utilizado con éxito en otras combinaciones.² Las dosis utilizadas en los pacientes que presenta este trabajo son, sin embargo, prácticamente el doble, triple o hasta el cuádruple de las de otras combinaciones.

La vincristina se mantiene con cifras comparables a las de otros esquemas, y la procarbazona y la prednisona a dosis iguales o ligeramente inferiores.

De los 16 pacientes tratados, se obtuvieron respuestas en el 87,5% de los mismos: 11 pacientes (68,7%) con remisión completa al finalizar los 6 ciclos del producto; y 3 (18,7%) con remisión parcial.

Si analizamos por enfermedades, en los 7 con enfermedad de Hodgkin se obtuvo remisión completa en el 85,7% de los mismos; y un 100% de respuestas a los 6 ciclos.

En los linfosarcomas la remisión completa fue menor (71,4%), aunque se obtuvo el 100% de respuestas a los 6 ciclos.

En los reticulosarcomas no se obtuvo respuesta.

Los resultados obtenidos con esta combinación son comparables con los de otros informes.

Así, *De Vita*¹ obtuvo, originalmente, en pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin que recibieron el MOPP, por 6 meses: un 81% de remisiones completas y un 95% de respuestas a la combinación; debe señalarse que todos correspondían a pacientes con enfermedad de Hodgkin, mientras que la presente serie incluye linfosarcomas y reticulosarcomas, de mucho peor pronóstico y más pobre respuesta a los citostáticos.³

En otros estudios de enfermedad de Hodgkin y otros linfomas, las respuestas obtenidas con el MOPP y otras combinaciones son similares o inferiores.^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13}

Se obtuvieron mejores resultados inmediatos en los pacientes adultos que en los niños (71,4% de remisión com

pleta en los primeros contra 66,7% en los segundos). Se ha dicho que la edad tiene una notable influencia en los resultados: los niños tienen peores respuestas que los adultos." Sin embargo, en este estudio la supervivencia de ellos al año de tratamiento, es mayor que la de los adultos (55,5% y 28,5%, respectivamente).

El estado actual al año de tratamiento es: vivos y sin signos de actividad, manteniendo la remisión completa: el 43,7%; vivos y con la tumoración en activo: el 12,6%; y fallecidos por el tumor: el 43,7%.

En general, solamente entre el 40% y el

52% de los pacientes permanecen en remisión completa durante su evolución.^{14_0_0}

El estudio original de *De Vita* no contemplaba la utilización de la quimioterapia de mantenimiento. Con posterioridad a este trabajo han aparecido diversos informes donde se utilizan diferentes productos en períodos variables de tiempo, tras los 6 ciclos originales, con el propósito de aumentar el tiempo de supervivencia sin signos de actividad.- Nosotros no empleamos en el presente estudio la quimioterapia de mantenimiento.

SUMMARY

Alert Silva, J. *Polychimiotherapy on advanced-stage lymphomas*. Rev Cub Med 15: 6, 1976.

It is stated that in advanced-stage lymphoma treatment cytostatic drugs have been used, as well as that control and survival possibilities have increased noticeably with the combination of some of them. Results obtained with the combined use of cyclophosphamide, vincristine, procarbazine and prednisone in monthly cycles —6 in total— on 16 patients with Hodgkin's disease, lymphosarcomas and reticular sarcomas are shown. A 68.7% of complete remissions, and a 18.7% of partial remissions, with a total of responses to the treatment that account for 87.5% were obtained. It concludes stating that at one year from the beginning of the treatment 43.7% of the patients were alive and without tumoral activity signs; the best results were obtained on patients with Hodgkin's disease.

RESUMÉ

Alert Silva, J. *La polychimiothérapie dans les lymphomes en étapes avancées*. Rev Cub Med 15, 6, 1976.

L'on signale que dans le traitement des lymphomes en étapes avancées, diverses drogues cytostatiques ont été utilisées, et qu'avec la combinaison de plusieurs de ces drogues, les possibilités de contrôle et de survivance ont augmenté notablement. Les résultats obtenus avec l'utilisation combinée de cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone, en cycles mensuels (6 cycles au total), chez 16 patients atteints de la maladie de Hodgkin, de lymphosarcomes et de réticulosarcomes sont présentés. Un 68,7% de réponses complètes a été obtenu, ainsi qu'un 18,7% de rémissions partielles, pour un total de 87,5% de réponses au traitement. Pour conclure, on signale qu'un an après le début des traitements, 43,7% des patients étaient vivants et sans aucun signe d'activité tumorale, et que les meilleurs résultats ont été obtenus chez les patients atteints de la maladie de Hodgkin.

pj.-3ia.iS

AJiepT CiuiBBa X. Pa3HocToBonHúfi xHMHOTepsiiiiH jun.QOMu Ha no3imef; cTajna 2ojieá— flH. Rev Cub Med 15 6, 1976.

.-JCCHiTp/LBaeTCil Bonpoc O TOM, HTO B UejHX JlcUeHHH JUD.'t'OM Ha IUI3EHMX CTaBii- hx pasEHTiiH oujl: ynoTpe6jieHii r.iHorne LuiTOCTaTiraecKie npenapara, a Tarax r.ou- Onnauj'ii iieKOTopax H3 nux.B pe3yjiu>TaTe 3Toro B03nOKHOCTH KOHTpOjnnpobaH/ji 60JI63HH ii rbin.iiraei.iocTB 3' i n h ;: e jil ■ i o B03pacjin. OnucuBaeTCH yceHyiHoe nprn-iefie— Hiiie KOMOHHOY.L. .jtkjto oc atinja, BiiHKpjicTima, npoKap0a3HHa n npeiiHii30Ha ^?e- *26 une wecHMHKX ioikjioh (acero 6 m6chu6b)b jie'ieHHii i6 nanneHTOB, cTpaiaaKiiuTC CoJie3HB!0 „ojKjma, jeim2ocapicoMaMii n peTHKyjiocapKOMaMH. y 68,7% hs h;x Ou- Jia nojnjas geiJicHH, ny flpyrux (18,7,») MacTHHHaH. B HTore OTBeuiih aa Jie- 'e:!:if £ 7 , o . 3 a K j i i (w e H i i e ronouTCH, hto nocjie r0i0B0r0 Jie^eanH 43,7 ' na- miSHTOT npojoiD::ajih jciitb n He jniejin npiii3Hai<0B onyxojieBOE aKTiiBHOCTn. Kto;,:e Toro, hto Haimj'ffi:ie pe3yju>Tain Chjiii nojny^eHH b jie^eHira HOCHTejiei. <5ojie3HH XoHKiffia.

BIBLIOGRAFIA

1. *De Vita, V. et al.* Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73: 881-895, 1970.
2. *Goldsmith, M. A.; Cáster, S. K.* Combination chemotherapy of advanced Hodgkin's disease. A review. *Cáncer* 33: 1-8, 1974.
3. *Lowenbraun, S. et al.* Combination chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisona in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. *Cáncer* 25: 1018-1025, 1970.
4. *Moore, M. R. et al.* MOPP chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. Prognostic factors in 81 patients. *Cáncer* 32: 52-60, 1973.
5. *Hoogstraten, B. et al.* Combination chemotherapy in lymphosarcoma and reticulum cell sarcomas. *Blood* 33: 370-378, 1968.
6. *Nicholson, W. M. et al.* Combination chemotherapy in generalized Hodgkin's disease. *Br Med J* 3: 7-10, 1970.
8. *Olweny, C. L. M. et al.* Adult Hodgkin's disease in Uganda. *Cáncer* 27: 1295-1301, 1971.
9. *Lowenbraun, S. et al.* Combination chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisona in previously treated patients with Hodgkin's disease. *Blood* 36: 704-717, 1970.
10. *De Vita, V. T., Jr. et al.* A decade of combination chemotherapy of advanced Hodgkin's disease. *Cáncer* 30: 1495-1504, 1972.
11. *Carbonne, P. P.* Non-Hodgkin's lymphoma: recent observations on natural history and intensive treatment. *Cáncer* 30: 1511-1516, 1972.
12. *Morgenfeld, M. C. et al.* Tratamiento de los linfomas malignos evaluando 4 drogas conocidas, asociadas con cloroetil-ciclohexyl nitroso urea (CCNU). Resúmenes de los IV Congresos Integrados Latinoamericanos de Cancerología, Acapulco, México, 1975.
13. *Mukherji, B. et al.* Cyclic chemotherapy in lymphomas. *Cáncer* 28: 886-893, 1971.