

HOSPITAL ONCOLOGICO DOCENTE DE SANTIAGO DE CUBA

## Respuesta al tratamiento con COOP en la enfermedad de Hodgkin

Por los Dres.:

JOSE ALERT SILVA,\* MANUEL JOCIK MOJENA,\*\* BARBARA MULENS ÑAPOLES\*\*\*

Alert Silva, J. et al. *Respuesta al tratamiento con COOP en la enfermedad de Hodgkin*. Rev Cub Med 16: 2, 1977.

Se presentan los resultados obtenidos con la cuádruple combinación: ciclofosfamida-vincristina (oncovín)-procarbazona-prednisona (COOP) en 22 pacientes, adultos y niños. Se obtuvieron remisiones completas inmediatas en el 72,7% de los pacientes; con respuesta a la combinación en el 96,4% de ellos. Al año de completado el tratamiento cíclico programado, el 46,7% de los pacientes en riesgo se mantenían vivos y sin signos de actividad tumoral. La diferencia entre la respuesta de los pacientes con tratamiento previo, y los que no habían recibido tratamiento, así como la que existe entre la respuesta en los niños con respecto a la de los adultos, no son significativas. Las principales complicaciones fueron: leucopenia, alopecia, náuseas, vómitos y alteraciones pares tésicas.

### INTRODUCCION

La enfermedad de Hodgkin ocupa el lugar 22 en orden de frecuencia de los tumores malignos del hombre y la mujer en Cuba. En el quinquenio 1968-1972, hubo un promedio anual de 137,2 casos nuevos en el país, con una tasa de 1,6 por 100 000 habitantes. Para el sexo masculino esta tasa fue de 2,2, y para el femenino, de 1,0.'

En el tratamiento de las fases avanzadas de la enfermedad, o en aquellos casos en que el tratamiento previo por radiación ha fracasado,

se han utilizado diversas drogas citostáticas; a medida que se conocieron mejor los mecanismos de acción de éstas y se fueron incorporando nuevos productos al arsenal terapéutico, comenzaron a utilizarlos paulatinamente combinados en 2, 3 ó más productos, con resultados satisfactorios en cuanto a las respuestas obtenidas.

En este estudio presentamos los resultados obtenidos con la combinación de 4 productos.

### MATERIAL Y METODO

Fueron estudiados 22 pacientes, todos los cuales recibieron el tratamiento quimioterápico en el Hospital Oncológico Docente de Santiago de Cuba; el criterio para la utilización de la combina

\*Especialista de primer grado en oncología. Jefe del servicio de radiaciones.

\*\* Especialista de primer grado en oncología. Jefe del servicio de medicina oncológica.

\*\*\* Médico del servicio de radiaciones. Hospital Oncológico Docente de Santiago de Cuba, Martí y Carretera Central.

ción citostática, fue: pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad, o en aquéllos en quienes el tratamiento previo fracasó o no pudo controlar la enfermedad.

Se aplicaron los medicamentos por ciclos mensuales, con la dosis y el ritmo siguiente:

Ciclofosfamida: 40 mg por kg de peso, aplicado los días primero y octavo del ciclo, por vía endovenosa.

Vincristina (oncovín): 0,035 mg por kg de peso, aplicados los días primero y octavo del ciclo, por vía endovenosa; y 6 horas antes de aplicar la ciclofosfamida en la mayoría de los ciclos.

Procarbazina: 2 mg por kg de peso, llevando la dosis a 50, 75, 100 ó 150 mg, suministrados diariamente durante los 14 días del ciclo, por vía oral.

Prednisona: 1,5 a 2 mg/kg de peso, suministrados diariamente durante los 14 días del ciclo, por vía oral.

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

Las dosis completas se aplicaron en aproximadamente el 80% de los ciclos.

En algunas ocasiones (4 ciclos) la vinblastina sustituyó a la vincristina, y en 2 pacientes se asoció al tratamiento poliquimioterápico la radioterapia local en éj. área de mayor volumen tumoral, con una dosis de 2 000 rads en el tumor.

La leucopenia ocasionalmente dificultó la aplicación de los productos en el orden y las fechas programadas.

Las remisiones fueron definidas como completas si se consiguió la regresión de las lesiones y la desaparición de las evidencias de la actividad tumoral; y parciales, si esto no se logró completamente.

#### RESULTADOS

De los 22 pacientes afectos de enfermedad de Hodgkin, 8 pertenecían al grupo de edad de 0-14 años, y 14 adultos, con edades entre los 7 y los 60 años.

Los resultados inmediatos obtenidos al finalizar los ciclos programados con la combinación ciclofosfamida - vincristina (oncovín) - procarbazina - prednisona (COOP) (cuadro I), fueron:

Remisión completa en 16 pacientes (72,7%); remisión parcial en 5 (22,7%) y no respuesta en 1 (4,6%), para un 95,4% de respuesta a la combinación citostática.

En 5 pacientes las lesiones estuvieron activas durante todo el período del tratamiento y con posterioridad hasta sus fallecimientos.

Las remisiones se iniciaron en el 1ro. o 2do. ciclos, y cuando fueron completas, entre el 2do. y 5to. ciclos, se llegó a este resultado. En un paciente la remisión completa se obtuvo al prolongar los ciclos.

El estado de los pacientes en riesgo al año de finalizar el tratamiento con el COOP (cuadro II), fue:

Vivos y sin signos de actividad, 7 pacientes (46,7); vivos y con actividad, 5 pacientes (33,3%); fallecidos, 3 (20%).

La respuesta al COOP en los pacientes sin tratamiento previo (cuadro III), fue:

Vivos y sin signos de actividad, 5 (71,4%); fallecidos 2 (28,6%).

La respuesta en los pacientes con tratamiento previo (cuadro IV) fue:

Vivos y sin signos de actividad, 8 (53,3%); fallecidos 7 (46,7%).

No ha sido significativa la diferencia de respuesta entre ambos grupos ( $P > 0,30$ ).

La respuesta al finalizar el tratamiento en los niños (cuadro V), fue:

Remisión completa en 6 (75%), remisión parcial en 1 (12,5%) y no respuesta en 1 (12,5%).

La respuesta en los adultos (cuadro VI), fue:

Remisión completa en 10 (71,4%) y remisión parcial en 4 (28,6%).

No ha sido significativa la diferencia de respuesta entre ambos grupos ( $P > 0,50$ ).

Estado de los pacientes en el grupo de los niños al año de finalizado el tratamiento (cuadro VII):

Vivos y sanos, 3 (75%); 1 fallecido (25%).

En el grupo de los adultos (cuadro VIII):

Vivos y sin signos de actividad, 4 (36,3%); vivos y con actividad, 5 (45,5%); fallecidos, 2 (18,2%).

La diferencia entre ambos grupos no es significativa ( $P > 0,10$ ).

El promedio de vida de los 22 pacientes es de 16,0 meses desde el inicio de los ciclos, y de 10,4 meses desde la terminación de éstos.

El promedio de vida —en meses— de los pacientes ha sido: desde el inicio del tratamiento, 19,0 meses y desde su terminación, 13,1.

Como complicaciones, en 18 pacientes apareció la alopecia, generalmente desde el 1ro. o 2do. ciclos, y casi invariablemente náuseas y vómitos de intensidad variable. En 10 de los 22 pacientes, leucopenia, la cual hizo que ocasionalmente se prolongara el intervalo entre los ciclos, y en 3 casos impidió realizarlos completos.

En 2 pacientes apareció plaquetopenia y en 4, sensaciones parestésicas y paresia intestinal.

En el cuadro IX aparece un resumen de los datos por cada paciente.

#### DISCUSION

La combinación de varias drogas citostáticas en las etapas avanzadas de la enfermedad de Hodgkin, es hoy de utilización generalizada. La experiencia acumulada con el uso de variados medicamentos,<sup>-3</sup> y el mejor conocimiento de la acción de éstos en las diversas fases del ciclo

celular, han llevado a desarrollar diferentes programas donde la utilización de 4 ó más productos es la norma. La combinación de varias drogas comenzó desde los años 60.

*Lachar y Durant<sup>4</sup>* utilizaron la vinblastina y el clorambucil, con una respuesta inmediata de 62%, pero de corta duración.

CUADRO I

RESPUESTA AL COOP EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN		
	Pacientes	%
Remisión completa	16	72,7
Remisión parcial	5	22,7
No respuesta	1	4,6
Total	22	100,0

CUADRO II

ESTADO DE LOS PACIENTES AL AÑO DE HABER FINALIZADO EL TRATAMIENTO CON COOP EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN		
	Pacientes	%
Vivos y sin signos de act.	7	46,7
Vivos y con actividad	5	33,3
Fallecidos	3	20,0
Total	15	100,0

CUADRO III

RESPUESTA AL COOP EN LOS PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN		
	Pacientes	%
Vivos y sin signos de act.	5	71,4
Fallecidos	2	28,6
Total	7	100,0

**RESPUESTA AL COOP EN LOS PACIENTES CON TRATAMIENTO PREVIO EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN**

	Pacientes	%
Vivos y sin signos de act.	8	53,3
Fallecidos	7	46,7
Total	15	100,0

CUADRO V

**RESPUESTA AL COOP EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LOS NIÑOS**

	Pacientes	%
Remisión completa	6	75,0
Remisión parcial	1	12,5
No respuesta	1	12,5
Total	8	100,0

CUADRO VI

**RESPUESTA AL COOP EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LOS ADULTOS**

	Pacientes	%
Remisión completa	10	71,4
Remisión parcial	4	28,6
Total	14	100,0

CUADRO VII

**ESTADO DE LOS PACIENTES AL AÑO DE FINALIZADO EL TRATAMIENTO CON COOP EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LOS NIÑOS**

	Pacientes	%
Vivos y sin signos de act.	3	75,0
Fallecidos	1	25,0
Total	4	100,0

**ESTADO DE LOS PACIENTES AL AÑO DE FINALIZADO EL TRATAMIENTO CON COOP EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LOS ADULTOS**

	Pacientes	%
Vivos y sin signos de act.	4	36,3
Vivos y con actividad	5	45,5
Fallecidos	2	18,2
Total	11	100,0

Otros investigadores, como *Moxley et al.*<sup>7</sup> utilizaron combinaciones de drogas con radioterapia local, mediante la combinación de ciclofosfamida, vincristina, methotrexate y prednisona, y la radioterapia del área afectada.

Otros esfuerzos se hicieron por desarrollar esta terapéutica." .

Finalmente se llegó a la utilización del MOOP (acrónimo por mustargen, oncovín, procarbazona y prednisona), por *De Vita et al.*,<sup>1</sup> quienes obtuvieron, en 6 ciclos mensuales de la combinación, un 81% de remisión completa, y en total una respuesta en el 95% de los pacientes, con una duración media de la remisión de 36 meses, y lo que es más importante, algunos de los pacientes se mantenían libres de señales de actividad de la enfermedad por más de 5 años.

Actualmente el MOOP constituye un punto de comparación para repetir los resultados obtenidos con este régimen, para mejorar la duración del intervalo de sin actividad con varios regimenes de mantenimiento tras el período de inducción,<sup>1</sup> o modificándolo mediante el cambio de alguno de sus componentes, así como agregándole otros, etc.<sup>8,11</sup>

Así, *Nicholson et al.*<sup>10</sup> han obtenido resultados similares a los del MOOP al sustituir la vincristina por vinblastina.

La ciclofosfamida ha sustituido al mustargen, recibiendo esta combinación el nombre de COOP, y ha sido utilizada

CUADRO IX  
EVALUACION DE LA RESPUESTA AL COOP EN LA ENFERMEDAD  
DE HODGKIN (mayo 1976)

RP Remisión parcial  
RC Remisión completa  
NR No respuesta

Paciente	Edad	Sexo	Ciclos aplicados	Ciclos completos	Resultados al final del trat.	Estado actual	Supervivencia desde inicio del trat.	Supervivencia desde final del trat.	Reaparición de la actividad
J. M.	33	M	10	7	RP	Fallecido	20 meses	10 meses	**
A. V.	9	M	6	6	RP	"	9 "	2 "	**
J. A.	32	M	5	5	RP	"	8 "	2 "	**
M. F.	46	M	2	2	RP	"	2 "	*	**
B. G.	38	M	6	5	RC	"	30 "	23 "	5 meses **
G. M.	51	M	6	6	RC	"	14 "	10 "	4 meses
A. B.	39	M	6	6	RC	"	12 "	6 "	3 "
M. R.	60	F	6	5	RC	"	10 "	4 "	****
O. A.	8	F	5	5	NR	"	5 "	*	**
G. B.	7	M	6	6	RC	Vivo y sano	32 "	26 "	No
R. M.	17	F	5	5	RC	Vivo act. dudosa	31 "	25 "	5 meses **
R. A.	8	M	6	6	RC	Vivo y sano	30 "	24 "	No
R. A.	7	M	6	6	RC	" "	28 "	22 "	No
R. O.	25	M	6	6	RP	" "	28 "	22 "	*****
L. T.	21	F	6	6	RC	" "	18 "	12 "	No
R. T.	26	M	5	4	RC	" "	18 "	10 "	No
C. R.	46	F	6	6	RC	" "	17 "	11 "	No
A. G.	45	M	6	6	RC	" "	12 "	6 "	No
E. F.	9	M	3	3	RC	" "	10 "	7 "	No
W. T.	8	M	6	6	RC	" "	8 "	1 mes	No
P. D.	59	M	6	6	RC	" "	8 "	1 "	No
R. L.	7	M	6	6	RC	" "	8 "	1 "	No

e durante el tratamiento. \*\* todo el tiempo en actividad. \*\*\* se realizaron nuevos ciclos. \*\*\*\* actividad dudosa. \*\*\*\*\* nuevos ciclos; RC en éstos

en varios centros. *Morgenfeld et al.*<sup>8,11</sup> utilizaron igualmente el COOP con resultados parecidos a los del MOOP. Asimismo, han utilizado la vinblastina por la vincristina, además el cambio de ciclofosfamida, y asociando el CCNU, con lo cual aumentan la respuesta inmediata.

*Bonsdonna et al.*<sup>s</sup> utilizan la combinación de 5 drogas: mustargen, adriamicina, bleomicina, vincristina y prednisona, y mantenimientos cíclicos con ciclofosfamida, vinblastina, procarbazona y methotrexate. Pacientes con quimioterapia previa, obtienen respuestas menores.

Otros regímenes —además de los anteriores— han sido utilizados,<sup>8,11</sup>

En nuestro grupo de pacientes encontramos un 95,4% de respuesta a la combinación ciclofosfamida-vincristina (oncovín)-procarbazona-prednisona: (COOP); de ella, remisión completa en el 72,7%, y parcial, en el 22,7%, con un promedio de supervivencia de 16,0 meses desde el Inicio de los ciclos.

Al comparar la combinación COOP con el clásico MOOP, vemos que nuestros tratamientos difieren al emplear la ciclofosfamida por el mustargen, pero este producto ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin.<sup>8,11</sup> Algunas de las dosis de los productos utilizados en el presente estudio, son mayores que las de otras combinaciones,<sup>s,u</sup> como las de ciclofosfamida, pero la vincristina se mantiene en cifras comparables a las de otros programas de tratamiento, y la procarbazona y prednisona son iguales o ligeramente inferiores.

Se ha dicho que la edad ejerce una notable influencia en los resultados obtenidos, y que los

niños responden peor, comparados con las respuestas en los adultos.<sup>1</sup> Sin embargo, en nuestra serie la diferencia entre ambos grupos, niños y adultos, tanto inmediata como al año de finalizado los tratamientos, no es significativa.

Se señala, además, que los pacientes con tratamientos previos, especialmente con quimioterapia, y mucho menos los de radioterapia, constituyen un grupo que responde peor a los ciclos con los quimioterápicos múltiples.<sup>1:1</sup> Sin embargo, en nuestra serie, aunque el grupo sin tratamiento previo aparentemente tiene una mejor respuesta al COOP, estadísticamente esta diferencia no es significativa.

La leucopenia fue la complicación más frecuente en estos pacientes, y ocasionalmente impidió completar las dosis programadas en tiempo y forma. No obstante, se debe destacar que en el grupo de pacientes con supervivencia mayor de un año, hubo algunos en quienes no se completaron los 6 ciclos originales.

Las náuseas y los vómitos, relacionados principalmente con las altas dosis de ciclofosfamida, constituyeron una complicación si no invalidante, sí muy molesta; pero que no impidió proseguir con el ritmo de tratamiento programado.

La alopecia fue constante, con regresión a la normalidad al finalizar los tratamientos, y a veces aun sin haber completado los 6 ciclos; a partir del 3ro. ó 4to. se notó la salida del cabello.

Otras complicaciones que aparecieron durante la aplicación de los ciclos son similares a la de otros informes.<sup>8</sup>

10, 14, 15, 10

#### SUMMARY

Alert Silva, J. et al. *Response to the treatment with COOP in Hodgkin's disease.* Rev Cub Med 16: 2, 1977.

Results obtained from the treatment with the combination cyclophosphamide-vincristine-procarbazine-prednisone (COOP) in 22 adult and infantile patients are presented. Immediate complete remissions were obtained in 72,7% of patients, and 96,4% of all patients responded to the combination. 46,7% of patients with risk were alive and did not show any sign of tumor activity one year after the accomplishment of the programmed cyclic treatment. The differences between the response of patients with previous treatment and that of patients without previous treatment, as well as between the response of children and the response of adults were not significant. The principal complications were leukopenia, alopecia, nausea, vomiting and paresthetic disturbances.

## RESUME

Cifb^MecMe^ 2\* i^ag77^flép0nse au trai^A^ment a^c COOP dans la maladie de Hodgkin. Rev

Les auteurs présentent les résultats obtenus avec la combinaison quadruple: cyclophos- phamide-vincristine ió/icownj-procarbazine-prednisone (COOP) chez 22 patients, des adul- tes et des enfants. Des lémissions complètes immédiates ont été obtenues chez 72,7% des patients; avec réponse á la combinaison chez 96,4% d'entre eux. Un an après la fin du traitement cyclique programmé, 46,7% des patients graves étaient encore vivants et sans signes d activité tumorale. La différence entre la réponse des patients avec traitement préalable et ceux qui n avaient pas regu de traitement, ainsi que celle exis- tant entre la réponse chez les enfants par rapport á celle des adultes, ne sont pas sig- nificatives. Les principales complications ont été leucopénie, alopecie, nausées, vomis- sements et les altérations paresthésiques.

## BIBLIOGRAFIA

1. Registro Nacional del Cáncer. Departamento de Estadística, INOR, La Habana, 1976.
2. *Cárter, S.; Livingston, R.* Single agent the- rapy of Hodgkin's disease. Arch Intern Med 131: 377, 1973.
3. *Brulé, G. et al.* Drug therapy of cáncer, p. 89. WHO, Geneva, 1973.
4. *Lacher, M.; Durant, J.* Comblned vinblnsti- ne and chlorambucil therapy of Hodgkin's disease. Ann Intern Med 62: 468, 1965.
5. *Moxley, J. et al.* Intensive combination che- motherapy and X-irradiation in Hodgkin's disease. Cáncer Res 27: 1258, 1967.
6. *Freí, E. et al.* Approaches to improving the chemotherapy of Hodgkin's disease. Cáncer Res 26: 1284, 1966.
7. *De Vita, V. et al.* Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. Ann Intern Med 73: 881. 1970.
8. *Goldsmith, M. A.; Cárter, S. K.* Combinaron chemotherapy of advanced Hodgkin's disease. A review. Cáncer 33: 1, 1974
10. *Nicholson, W. et al.* Combination chemotherapy in generalized Hodgkin's disease. Br Med J 3: 7, 1970.
11. *Morgenfeld, M. C. et al.* Tratamiento de los linfomas malignos evaluando cuatro drogas conocidas asociadas con cloroethylciclohe- xyl nitrosourea (CCNU). Resúmenes del VI Congreso Integrados Latinoamericanos de Cancerología. Acapulco, México, 1975.
12. *De Vita, Jr., V. et al.* A decade of combination chemotherapy of advanced Hodgkin's disease. Cáncer 30: 1495, 1972.
13. *Lowenbraun, S. et al.* Combination chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone in previously treated patients with Hodgkin's disease. Blood 36: 704, 1970.
14. *Smith, K. L. et el.* Concurrent chemotherapy and radiation therapy in the treatment of childhood and adolescent Hodgkin's disease. Cáncer 33: 38, 1974.
15. *Alert Silva, J.* La poliquimioterapia en los linfomas en etapas avanzadas (en prensa).
16. *Alert Silva, J.* Resultados de los tratamientos poliquimioterápicos en los niños con linfomas en etapas avanzadas (en prensa).