

## Tratamiento de los linfomas en etapas avanzadas con la combinación ciclofosfamida- vincristina- procarbazina-prednisona; resultados en una serie de 39 pacientes 7

Por los Dres.:

JOSE ALERT SILVA,<sup>8</sup> MANUEL JOCIK MOJENA<sup>9</sup> y BARBARA MULENS ÑAPOLES<sup>10</sup>

Alert Silva, J. y otros. *Tratamiento de los linfomas en etapas avanzadas con la combinación ciclofosfamida-vincristina-procarbazina-prednisona; resultados en una serie de 39 pacientes.* Rev Cub Med 18: 1, 1979.

Se presentan los resultados obtenidos con la combinación ciclofosfamida-vincristina (on- covín)-procarbazina-prednisona (COPP) en 39 pacientes (adultos y niños) que padecían de linfoma. Se obtuvo respuesta al tratamiento en el 92,2% de los pacientes, con un 66,6% de remisiones completas. La supervivencia actuarial a 5 años fue de 45,9%; no hubo diferencias significativas entre el grupo de los pacientes con enfermedad de Hodgkin y los del grupo con linfosarcomas y reticulosarcomas; los adultos y los pacientes sin tratamiento previo a la aplicación del COPP mostraron supervivencia mayor que los niños y el grupo con tratamiento previo, con diferencias posiblemente significativas. El promedio de vida, en meses, de todos los pacientes fue de 27,7, y se llegó a 40,5 en los que se mantenían en remisión. Como complicaciones se registraron: alopecias, leucopenias, náuseas, vómitos y alteraciones parestésicas.

### INTRODUCCION

Los linfomas ocupan el lugar 14 en orden de frecuencia de las neoplasias malignas del hombre y la mujer en Cuba. En el quinquenio 1968-1972 hubo un promedio anual de 282,8 nuevos pacientes con una tasa de 3,4 por cada 100 000

habitantes, y representaron el 2,2% del total de los tumores registrados en este período.<sup>1</sup> En el grupo de 0 a 14 años de edad ocupan el 2do. lugar, en orden de frecuencia, con una tasa anual de 1,9 por cada 100 000 niños, lo que representa el 19,6% del total de las neoplasias malignas en este grupo de edad.<sup>2-3</sup>

En las etapas localizadas, el tratamiento con radiaciones ionizantes ha logrado elevadas cifras de supervivencia; en las etapas avanzadas, o en aquellos pacientes en quienes el tratamiento previo no ha podido controlar la enfermedad, han sido utilizadas básicamente las drogas citostáticas, especialmente las

---

<sup>7</sup> Presentado en el V Congreso Cubano de Oncología y I para los Países de la Cuenca del Caribe, Ciudad de La Habana, marzo de 1978.

<sup>8</sup> Especialista de I grado en oncología. Instituto de Oncología y Radiobiología, 29 y E, Vedado, Ciudad de La Habana.

<sup>9</sup> Especialista de I grado en oncología. Hospital Oncológico Docente, Martí y C. Central, Santiago de Cuba.

<sup>10</sup> Médico del servicio de radioterapia. Hospital Oncológico Docente de Santiago de Cuba.

clasificadas como alquilantes, y luego, a medida que se han ido incorporando nuevos productos al arsenal terapéutico disponible y se han conocido mejor los mecanismos de acción de las mismas, se han comenzado a utilizar variadas combinaciones con resultados francamente satisfactorios en cuanto a las respuestas obtenidas y al alargamiento de la vida.

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

#### MATERIAL Y METODO

Fueron estudiados 39 pacientes que padecían linfoma, quienes recibieron el tratamiento programado en el Hospital Oncológico Docente de Santiago de Cuba.

El criterio para la utilización de la combinación citostática fue: pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad, o en aquéllos en quienes el tratamiento previo fracasó o no pudo controlar totalmente la enfermedad.

Los medicamentos fueron aplicados en ciclos mensuales, de 14 días de duración, con las dosis y el ritmo de tratamiento siguientes:

Ciclofosfamida: 40 mg por kg de peso corporal, aplicados 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.<sup>415</sup>

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

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

Total, de ciclos de tratamiento: 6, con la periodicidad de uno mensual. Antes de la aplicación de los ciclos, y durante el tratamiento, se efectuaron controles hemáticos para la evaluación de la aplicación de las dosis.

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

En algunas ocasiones la vinblastina sustituyó a la vincristina; en 3 ciclos, el mustargen a la ciclofosfamida; y en 3 pacientes se asoció a la poliquimioterapia, la radioterapia local, con una dosis de 2 000 rads en el tumor.

Las leucopenias ocasionalmente dificultaron 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, por lo menos durante 2 meses; y parciales, si lo anterior no se logró completamente.

#### PRESENTACION DE DATOS Y RESULTADOS

De los 39 pacientes, 27 (69,5%) padecían de enfermedad de Hodgkin, y 12 (30,5%) de linfosarcomas y reticulosarcomas; en el grupo de edad de 0 a 14 años, 18 (46,2%); y adultos, 21 (53,8%), con edades variables entre los 7 y los 60 años.

En los niños, 9 correspondían a enfermedad de Hodgkin (50%) y 9 a linfosarcomas y reticulosarcomas (50%). En los adultos, 18 con enfermedad de Hodgkin (85,7%) y 3 con linfosarcomas y reticulosarcomas (14,3%).

Los resultados inmediatos obtenidos en todos los pacientes, independientemente de la edad, al finalizar los ciclos programados con la cuádruple combinación, aparecen en el cuadro I.

Los obtenidos en niños y adultos aparecen en los cuadros II y III, con una diferencia que, posiblemente, no es significativa entre ambos grupos.

La respuesta en los pacientes que no habían recibido algún tipo de tratamiento previo a la aplicación de la poliquimioterapia aparece en el cuadro IV; y la de aquéllos con algún tratamiento pre-

CUADRO I

RESULTADOS INMEDIATOS AL TRATAMIENTO  
CON COPP EN TODAS LAS EDADES

	Número	%
Todos	39	100,0
Remisión completa	26	66,6
Remisión parcial	10	25,6
No respuesta	3	7,8

CUADRO II

RESULTADOS INMEDIATOS AL TRATAMIENTO  
CON COPP EN NIÑOS

	Número	%
Todos	18	100,0
Remisión completa	10	55,6
Remisión parcial	5	27,8
No respuesta	3	14,6

CUADRO III

RESULTADOS INMEDIATOS AL TRATAMIENTO  
CON COPP EN ADULTOS

	Número	%
Todos	21	100,0
Remisión completa	16	76,1
Remisión parcial	5	23,9

CUADRO IV

RESULTADOS INMEDIATOS AL TRATAMIENTO  
CON COPP EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO  
PREVIO

	Número	%
Todos	15	100,0
Remisión completa	11	73,6
Remisión parcial	3	20,0
No respuesta	1	6,4

CUADRO V

RESULTADOS INMEDIATOS AL TRATAMIENTO  
CON COPP EN PACIENTES CON TRATAMIENTO  
PREVIO

	Número	%
Todos	24	100,0
Remisión completa	15	62,5
Remisión parcial	7	29,2
No respuesta	2	8,3

CUADRO VI

RESULTADOS INMEDIATOS AL TRATAMIENTO  
CON COPP SEGUN EXAMEN HISTICO;  
ENFERMEDAD DE HODGKIN

	Número	%
Todos	27	100,0
Remisión completa	20	74,1
Remisión parcial	6	22,2
No respuesta	1	3,7

CUADRO VII

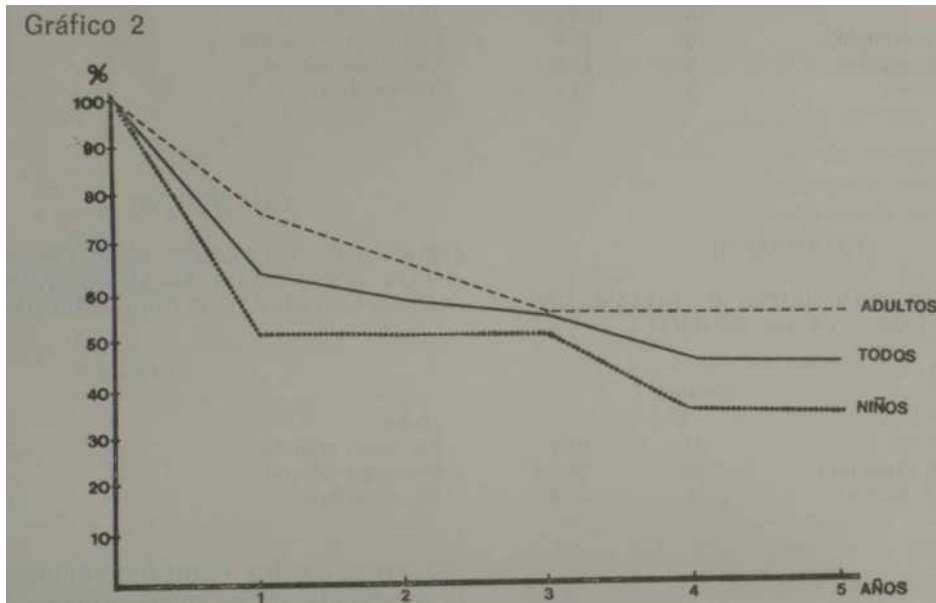
RESULTADOS INMEDIATOS AL TRATAMIENTO  
CON COPP, SEGUN EXAMEN HISTICO;  
LINFOSARCOMAS Y RETICULOSARCOMAS

	Número	%
Todos	12	100,0
Remisión completa	6	50,0
Remisión parcial	4	33,3
No remisión	2	16,7

vio, en el cuadro V; no fue significativa la diferencia entre ambos grupos.

La respuesta inmediata de los pacientes portadores de enfermedad de Hodgkin aparece en el cuadro VI; y la de los pacientes con linfomas y reticulosarcomas, en el cuadro VII.

La supervivencia actuarial a 5 años (gráfico 1) fue de 45,9%, con 48,8% para los pacientes con enfermedad de Hodgkin y 41,7% para los portadores de linfomas y reticulosarcomas; no fue estadísticamente significativa la diferencia entre ambos grupos.

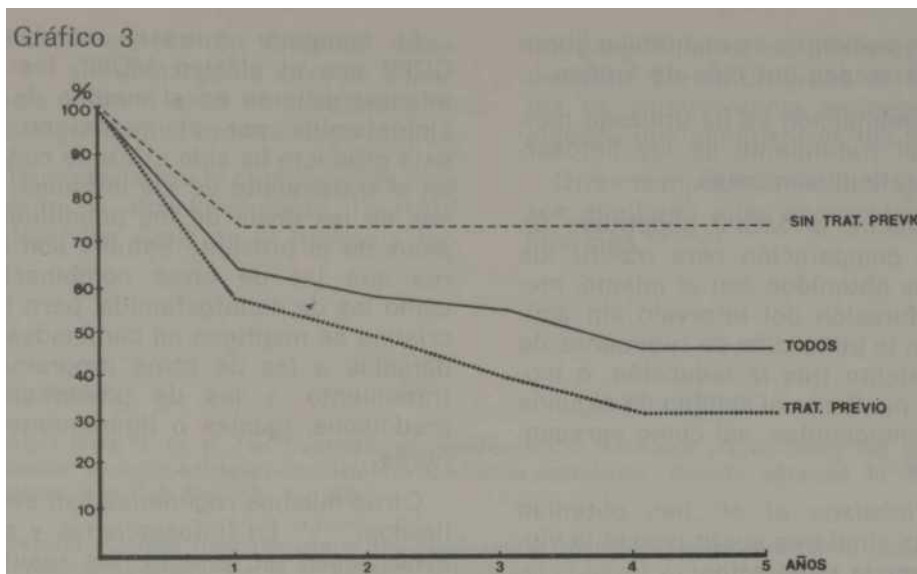


En los niños y adultos (gráfico 2) alcanza en los primeros, el 35,7% a 5 años; y el 53,5% en los segundos, diferencias posiblemente significativas.

En los pacientes que habían recibido algún tratamiento previo a la aplicación de la poliquimioterapia, a los 5 años, la supervivencia alcanzó el 32,4%; y en aquellos pacientes en quienes se utilizó el producto inicialmente, es decir, sin tratamiento previo alguno, llegó al 73,3%, diferencia posiblemente significativa (ver gráfico 3).

El promedio de vida de todos los pacientes desde el inicio del tratamiento fue de 27,7 meses, y desde el final 22,5, con un promedio de duración del tratamiento (aplicación de los ciclos) de 5,5 meses.

En aquellos pacientes en quienes hubo respuesta a la terapéutica empleada,



ésta apareció generalmente desde el 1ro. o 2do. ciclo.

En el 50% de los pacientes la remisión completa se alcanzó en el 3er. ciclo; y en el 85%, antes del 6to.

El promedio de vida de los pacientes vivos durante el período de riesgo fue de 40,5 meses desde el inicio del tratamiento, y 36 meses desde el final del mismo.

Un paciente infantil en remisión completa evolucionó con toma del sistema nervioso central y muerte.

Como complicaciones, invariablemente en todos los pacientes hubo náuseas y vómitos de mayor o menor intensidad; en 26 (66,6%), alopecia, desde el primero o segundo ciclo y con regresión total de la misma, si hubo un tiempo lo suficientemente prolongado de supervivencia; en 13 (33,4%), leucopenia, que impidió muchas veces la aplicación de los productos en el tiempo requerido, y que en 3 pacientes fue tan persistente o intensa que impidió aplicarlos completamente; en 3 pacientes, plaquetopenias; y en 6 (15,6%), sensaciones parestésicas y paresia intestinal.

#### DISCUSION

En los linfomas, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad de Hodgkin, la

utilización de combinaciones de drogas citostáticas es de uso común. La experiencia acumulada por la utilización de distintos medicamentos y el mejor conocimiento de la acción de éstos en las diferentes fases del ciclo celular han llevado a desarrollar programas donde el uso de 4 ó más drogas es la norma; la combinación de varias drogas comenzó a ser puesta en práctica desde la década del 60; así:

*Lacher y Duran*<sup>6</sup> utilizaron la vinblastina y el cloranbucil, con una respuesta inmediata en el 62% de los pacientes, mejor que con la utilización de un solo producto, pero de corta duración.

Otros investigadores, como *Moxley et al* utilizaron combinaciones de drogas como la ciclofosfamida, vincristina, methotrexate y prednisona, con radioterapia local del área irradiada.

Otros muchos esfuerzos fueron realizados por desarrollar este método terapéutico.

Finalmente, se llegó a la utilización del MOPP (acrónimo por mustargen, oncovín, procarbazona y prednisona, por *De Vita et al*,<sup>8</sup> en pacientes afectados de enfermedad de Hodgkin, y se obtuvo con la combinación aplicada en 6 ciclos, al ritmo de uno mensual, el 81% de remisión completa y en total una respuesta en el 95%, con duración media de 36 meses, y lo que es más importante, algu

nos de los pacientes se mantenían libres de la enfermedad por más de 5 años.

Esta combinación se ha utilizado también en el tratamiento de los linfosarcomas y reticulosarcomas.

Actualmente el MOPP constituye un punto de comparación para repetir los resultados obtenidos con el mismo, mejorar la duración del intervalo sin actividad, con la utilización de regímenes de mantenimiento tras la inducción, o modificando mediante el cambio de algunos de sus componentes, así como agregándole otros.

Así, *Nicholson et al*<sup>11</sup> han obtenido resultados similares sustituyendo la vincristina por la vinblastina.

La ciclofosfamida ha sustituido al mustargen, y esta combinación ha recibido el nombre de COPP, la que ha sido utilizada en varios centros.<sup>10</sup> *Morgenfeld y colaboradores*<sup>10,11</sup> han utilizado el COPP con resultados parecidos a los obtenidos con el MOPP. Asimismo, han utilizado la vinblastina por la vincristina, además del cambio de la ciclofosfamida, y asocian el CCNU, con lo cual han aumentado la respuesta inmediata.

*Bonadonna et al*<sup>10</sup> utilizan la combinación de 5 drogas: mustargen, adriamicina, bleomicina, vincristina y prednisona, y mantenimiento cíclico con ciclofosfamida, vinblastina, procarbazona y metotrexato.

*Misset et al*<sup>12</sup> informan sobre la combinación de adriamicina, VM-26 (dimetil-epipodofilotoxina), ciclofosfamida y prednisona en el tratamiento de linfosarcomas y reticulosarcomas en etapas avanzadas, con respuestas completas y parciales en el 85% de los pacientes.

*Longchong*<sup>11</sup> ha utilizado en niños afectados de linfosarcomas y reticulosarcomas la sustitución de la mostaza nitrogenada por ciclofosfamida, y la procarbazona por 6-mercaptopurina, y la combinación de ciclofosfamida, metotrexato, vincristina, 6-mercaptopurina y prednisona, con dosis de mantenimiento, ambas combinaciones con buenos resultados.

Al comparar nuestra combinación COPP con el clásico MOPP, los tratamientos difieren en el empleo de la ciclofosfamida por el mustargen, pero este producto ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de los linfomas. Algunas de las dosis de los poliquimioterápicos en el presente estudio son mayores que las de otras combinaciones, como las de ciclofosfamida, pero la vincristina se mantiene en cantidades comparables a las de otros programas de tratamiento, y las de procarbazona y prednisona, iguales o ligeramente inferiores.

Otros muchos regímenes han sido utilizados.<sup>10,14,15</sup> En linfosarcomas y reticulosarcomas, en general, los resultados obtenidos son inferiores a los alcanzados en pacientes con enfermedad de Hodgkin.<sup>16,22</sup>

En nuestros pacientes encontramos el 92,2% de respuestas a la combinación COPP; de ellos, remisión completa en el 66,6% y parcial en el 25,6%, con promedio de vida de 27,5 meses, y supervivencia actuarial a los 5 años de 45,9%, llegando a 73,3% en los pacientes sin tratamiento previo, diferencia posiblemente significativa con respecto a quienes habían recibido algún tipo de tratamiento anteriormente, lo que coincide con los resultados de otros informes, donde se ha señalado la menor respuesta en este grupo, especialmente en aquellos pacientes que habían recibido antes algún tipo de quimioterapia.<sup>9,10,14,15</sup>

Se ha dicho que la edad ejerce una notable influencia en los resultados obtenidos, y que los niños responden peor si comparamos los resultados obtenidos con los de adultos. En nuestra serie, los inmediatos y a los 5 años parecen ser mejores en el grupo de adultos, aunque hay que considerar una serie de variables que pueden ser la causa de diferencias, como el aspecto hístico y la utilización de tratamientos anteriores.

Aunque los resultados inmediatos al tratamiento en los pacientes portadores de linfosarcomas y reticulosarcomas fueron inferiores a los logrados en los pacientes con enfermedad de Hodgkin —tal cual aparece en diversos trabajos—<sup>11,24</sup> sin embargo, la cifra de supervivencia a los 5 años no muestra diferencia significativa entre ambos grupos.

11 *Pouillart, P. et al.* Essai clinique de combinaisons chimiothérapeutiques basées sur la notion de tentative de synchronisation cellulaire. *Administraron*

première d'un antimétabolite suivie de l'application de produit(s) cycle ou phase dépendant(s). *Nouv Presse Med* 1: 1757-1763, 1972.

La leucopenia fue la complicación más frecuente, y ocasionalmente impidió completar las dosis en el tiempo y forma programados; no obstante, hay que destacar que, en un grupo de

los pacientes de supervivencia prolongada, hubo algunos que completaron los 6 ciclos.

Otras complicaciones que aparecieron son similares a las aparecidas en otros informes.<sup>9\*10\*22\*24</sup>

#### SUMMARY

Alert Silva, J. et al. *The treatment of lymphomata in advanced stages using the combination cyclophosphamide-vincristine-procarbazine-prednisone. Results obtained in 39 patients.* Rev Cub Med 18: 1, 1979.

Results obtained from the use of the combination cyclophosphamide-vincristine (oncovin)-procarbazine-prednisone in 39 patients (adults and children) with lymphomata are presented. 92,2% of patients responded to the treatment and 66,6% of complete remissions were obtained. Five year actuarial survival was 45,9%; significant differences between patients with Hodgkin's disease and those with lymphosarcoma or reticulosarcoma were not found. Adults and patients who did not undergo treatment prior to the administration of the combination had a higher survival rate when compared to children and those who underwent a previous treatment; the differences are possibly significant. In all patients, the life average was 27,7 months; in those who maintained a remission it was up to 40,5 months. Alopecia, leukopenia, nausea, vomits and paresthesias occurred as complications.

#### RÉSUMÉ

Alert Silva, J. et al. *Traitement des lymphomes en étapes avancées avec la combinaison de cyclophosphamide-vincristine-procarbazine-prednisone; résultats dans une série de 39 patients.* Rev Cub Med 18: 1, 1979.

Les résultats obtenus chez 39 patients (adultes et enfants) porteurs de lymphomes, avec la combinaison de cyclophosphamide-vincristine (Oncovin)-procarbazine-prednisone (COPP) sont présentés, 92,2% des patients ont répondu au traitement, avec 66,6% de rémissions complètes. La survivance actuarielle à 5 ans a été de 45,9%; il n'y a pas eu de différences significatives entre le groupe de patients porteurs de la maladie de Hodgkin et ceux du groupe ayant des lymphosarcomes et réticulosarcomes; les adultes et les patients sans traitement préalable à l'application du COPP ont présenté une survivance plus haute que les enfants et que le groupe avec traitement préalable, peut-être avec des différences significatives. La moyenne de vie, en mois, de tous les patients a été de 27,7, et on a même arrivé à 40,5 chez les patients où la rémission continuait. En tant que complications on a enregistré: des alopecies, leucopénies, nausées, vomissements et des altérations paresthésiques.

## BIBLIOGRAFIA

8. *De Vitta, V. et al.* Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73 : 881-889, 1970.
9. *Nicholson, W. et al.* Combination chemotherapy in generalized Hodgkin's disease. *Br Med J* 3: 7-13, 1970.
10. *Moore, M. et al.* MOPP Chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. Prognostic factors in 81 patients. *Cáncer* 52: 60-69, 1973.
11. *Morgenfeld, M. C. y otros.* Tratamiento de los linfomas malignos evaluando cuatro drogas conocidas asociadas con cloroetilcicloexil nitrosourea (CCNU). Resúmenes de dos VI Congresos Integrados Latinoamericanos de
15. *Kolygin, B. A.* Combination chemotherapy of Hodgkin's disease in children. *Cáncer* 38 1494-1497, 1976.
16. *Lowenbraum, S. et al.* Combined chemotherapy with nitrogen mustard, vincristine, procarbazine and prednisone in lymphosarcoma and reticulocell Sarcoma. *Cáncer* 25- 1018- 1025, 1970.
17. *Luce, J. K. et al.* Combined cyclophosphamide, vincristine and prednisone therapy of malignant lymphoma. *Cáncer* 28: 306-317 1971.
18. *Bagley, C. M. et al.* Advanced lymphosarcoma intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and prednisone. *Ann Intern Med* 76: 227-234 1972.
19. *Schein, P. S. et al.* Potential for prolonged disease-free survival following combination chemotherapy of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 43: 181-189, 1974.
20. *Skarin, A. T. et al.* Combination chemotherapy of advanced lymphocytic lymphoma. *Cáncer* 34: 1023-1029, 1974.
21. *Hellman, S. et al.* The treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Cáncer* 36: 804-808, 1975.
22. *Carbone, P. P.* Non-Hodgkin's lymphoma: recent observations on natural history and intensive treatment. *Cáncer* 30: 1511-1516, 1972.
23. *Alert Silva, J.* La poli quimioterapia en los linfomas en etapas avanzadas. *Rev Cub Med* 15: 599-603, 1976.
24. *Smith, K. L. et al.* Concurrent chemotherapy and radiation therapy in the treatment of childhood and adolescent Hodgkin's disease. *Cáncer* 33: 38-46, 1974.