

USO DE LA QUIMIOTERAPIA ALTERNO SECUENCIAL CON EPIDOXORUBICINA EN LA INDUCCION DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN*

Fernando Salas S. **
Carmen Contreras M. **
Crispín Dionisio P. **
Julio Guevara G.**

RESUMEN

Entre Octubre 85 y Julio 87, 30 pacientes consecutivos con Linfoma No Hodgkin avanzado (estadios III y IV) y de histología desfavorable fueron tratados con 2 regímenes de QT diferentes y sucesivos. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previo y luego de administrarles 8 ciclos de inducción con el régimen CHOP-epidoxorubicina; a aquellos con RC se les consolidó con un esquema de poliquimioterapia con Ara C, VP16, vinblastina, BCNU prednisona. El objetivo era incrementar el porcentaje de RC y cura, alternando 2 esquemas consecutivos sin resistencia cruzada entre ellos. Un total de 28 pacientes son considerados aptos para evaluar la respuesta al tratamiento. Un estadiaje cuidadoso fué requerido para demostrar la respuesta. Con el régimen CHOP-epidoxo se obtuvieron 25 respuestas (89%) en total; de las cuales 19 fueron RC y 6 RP.

La sobrevida promedio para aquellos que han completado la consolidación es de 38 meses post QT de inducción y sólo 5 de 17 han presentado recurrencia. Mielotoxicidad importante fué observada en la fase de consolidación, presentándose un caso fatal de sepsis asociada a neutropenia. Un paciente tuvo que ser retirado de protocolo por cardiotoxicidad en la inducción y las náuseas y vómitos, así como la alopecia, fueron equiparables en ambas etapas del tratamiento.

ABSTRACT

Between October 85 and July 87, 30 patients with advanced non hodgkin lymphoma (stage III-IV) and poor prognosis histologic types were treated consecutively with two different and sucesive regimens of chemotherapy. None of the patients has received previous treatment and after giving them 8 cicles of induction with CHOP-epidoxorubicin regimen, the ones who had complete remission were consolidated with Ara C, VP16, BCNU, Vinblastine and prednisone. The objective of this, was increase de porcentaje of complete response and cure, alternating 2 consecutives schemas without cross resistance between them. A total of 28 patients are considered apt to evaluate the response to treatment. A carefully restanging was requiered to demonstrate the response with CHOP-epidoxorubicin, 25 responses were obtain (89%), 19 of them were CR and 6 partial remission. The survival range for those who have complete the consolidation (17 patients) is 38 month after induction Chemotherapy.

And only 5 out 17 have presented relapse. Important myelosuppresion was observated in the phase of consolidation appearing a fatal case of sepsis associated with neutropenia. One patient was retired from the protocol because of cardiotoxicity during induccion and nausea and vomiting as well as alopecia were comparative in both phases of treatment.

* Trabajo publicado en el Acta Cancerológica.

** Servicio de Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen IPSS LIMA-PERU

INTRODUCCION

El desarrollo de la terapia para los estadios avanzados de los Linfomas Malignos no Hodgkin ha ocurrido en forma progresiva. Después que la respuesta a la terapia con agente único y de combinación (8) (11) fué establecida, la superioridad de los regímenes que empleaban adriamicina fué probada (7, 16). El uso del esquema CHOP (Ciclofosfamida, Adriamicina, Oncovin, Prednisona) se considera que ofrece un adecuado potencial para obtener una alta incidencia de respuesta completa y prolongar el intervalo de sobrevida libre de enfermedad.

El uso de quimioterapia alterna secuencial sin resistencia cruzada entre ellos, tiene la ventaja teórica de retardar o prevenir el desarrollo de resistencia tumoral a las drogas (2, 5, 6). Esto puede conducir a la mejoría de la sobrevida total siempre y cuando agentes citostáticos efectivos sean usados. El concepto de quimioterapia alterna secuencial ha sido también evaluado con efectividad en otras neoplasias como el cáncer de mama y la enfermedad de Hodgkin (12, 13). La epirubicina un nuevo análogo de la Doxorubicina, se postula tener un índice terapéutico superior al de su compuesto de origen (1, 4). En modelos experimentales y en humanos, no ha habido diferencia cualitativa, pero si cuantitativas, siendo la epidoxorubicina menos tóxica demostrando sobre todo menor cardiotoxicidad acumulativa.

Con la finalidad de definir la contribución de este nuevo antraciclínico, la epirubicina, durante la terapia de inducción de los LNH avanzados y la capacidad para mejorar la respuesta y la sobrevida usando quimioterapia secuencial sin resistencia cruzada entre los agentes usados durante la inducción y la consolidación, nosotros estamos reportando los resultados obtenidos con 30 pacientes con LNH avanzado y de histología desfavorable.

MATERIAL Y METODOS

Entre Octubre 85 y 87, 30 pacientes consecutivos evaluados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Iriyoyen del Instituto Peruano de Seguridad Social, con el diagnóstico de LNH avanzado (Estadios III y IV Ann Arbor) y sin tratamiento previo, fueron sometidos a un régimen de la inducción con 8 cursos de CHOP-epidoxorubicina, luego de la cual se les administró 4 series de consolidación con Ara C (Citosina Arabinosido), VP16 (Etoposido), Vinblastina BCNU, prednisona. Histológicamente eran de pobre pronóstico según la clasificación de Rappaport.

Los estudios basales incluían perfiles hematológicos y bioquímicos, Radiografía de tórax, biopsia de médula ósea, ecografía y/o Tomografía axial computarizada abdominal. Serie gastro intestinal, gammagrafía ósea, hepática o punción lumbar se realizaron cuando la presentación sugería compromiso tumoral. Ningún paciente tenía antecedentes de padecimientos cardíacos y tuvieron un Electrocardiograma basal dentro de límites normales. La

Remisión completa fué demostrada con la repetición de estos estudios, especialmente los positivos al inicio, al completar la inducción y la consolidación.

El régimen de inducción fué administrado cada 21 días y los de consolidación a la cuarta semana. Sólo se consideraron evaluables para el tratamiento aquellos pacientes que completaron 3 cursos de inducción y la consolidación la recibieron sólo aquellos que obtuvieron RC luego a los 8 cursos de CHOP con epidoxorubicina.

RESULTADOS

De los 30 pacientes, 28 han sido considerados aptos para evaluar la respuesta al régimen de inducción. Hubo 23 varones y 5 mujeres, el rango de edades estuvo entre los 27 y 70 años y la media fué de 56 años. Doce fueron estadios III y 16 estadios IV. Dos pacientes se perdieron de vista por lo que han sido inevaluables. Nueve pacientes fueron histiocíticos, (8 difusos y un nodular). Siete presentaron histología mixta difusa y 9 eran LLPDD. Hubo un caso de linfoma linfoblástico y dos fueron no clasificados. (Tabla 1).

TABLA Nº 1
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS 30
PACIENTES ESTUDIADOS

Inevaluables	(2) perdidos de vista	
Sexo	(23) Hombres	
	(5) Mujeres	
Edad	Rango: 27-70 años	
	Media: 56 años	
Estadio	III (12)	
	IV (16)	
Histología	Histiocítico	(9)
	Mixto difuso	(7)
	L.L.P.D.D.	(9)
	Linfoblástico	(1)
	No clasificado	(2)

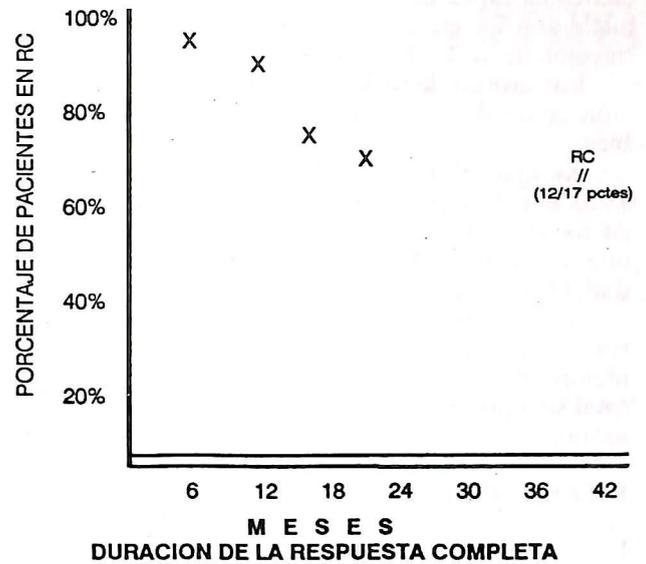
De los 28 pacientes evaluados para el régimen de inducción, 19 obtuvieron RC, 6 experimentaron RP y en 3 la enfermedad fué evolutiva. A la fecha 17 de los 28 pacientes han completado la fase de consolidación con un rango de duración de la RC de 20 a 48 meses post QT. Todos con un seguimiento mayor de un año, 5/17 han presentado recurrencia, 11 pacientes han sido retirados del protocolo por presentar enfermedad evolutiva (3) y dos de los once salieron del programa, ambos en RC, uno falleciendo por sepsis asociado a neutropenia severa posterior al primer curso de consolidación y el segundo al perderse de vista también luego de la primera serie de consolidación.

DISTRIBUCION DE LOS 30 PACIENTES DE ACUERDO AL TIPO DE RESPUESTA

30 Pacientes			
Evaluables (20)		Inevaluables (2) P.F.	
NR 3/20:10.7%	RP 6/28:21.4%	RC (19/28:67.9%)	
Evaluables (17)		Inevaluables (2)	
RC (12/17:70.5%)	Recurrencia (3/12:29.5%)	1PU	1Fallece Sepsis
Consolidación			

* RC : RESPUESTA COMPLETA * RP : RESPUESTA PARCIAL
* NR : NO RESPUESTA * PV : PERDIDO DE VISTA

CURVA DE SOBREVIVENCIA DE 17 PACIENTES EN REMISION COMPLETA POST QT DE CONSOLIDACION



REACCIONES ADVERSAS

Leucopenia cifras menores de 4,000 leucocitos se observaron en 7 de los 30 pacientes durante la fase de inducción; fué menor de 2,000 en 5 pacientes y severa (menor de 1,000) en sólo 2 casos. La duración promedio fué de 7 a 10 y es de notar que en ningún caso estuvo asociado a procesos sépticos sistémicos fatales, observándose un solo caso de bronconeumonía y otro de varicela-zoster ambos con evolución favorable. De los 19 pacientes que han recibido ya la consolidación, 5 desarrollaron neutropenia, en 3 casos con cifras menores de 500.

Uno de los casos se asoció a septicemia fatal.

Hiperemesis:

Las nauseas y los vómitos se presentaron en 20 de 30 pacientes.

Alopecia:

Casi la totalidad de los pacientes desarrollaron caída del cabello (24 pacientes) sin embargo dentro del grupo que no presentó hubo algunos pacientes que no llegaron a completar la inducción. Es de señalar que en 6 pacientes, luego de una alopecia importante inicial, se apreció un recrecimiento piloso en las últimas fases de la inducción que sin embargo se presentó nuevamente con el empleo de la poliquimioterapia de consolidación.

Complicaciones varias:

Anemia (Hb menor de 10 gr.) ocurrió en 3 casos.

Cistitis hemorrágica secundaria a ciclofosfamida se presentó en un sólo paciente.

Infecciones locales (panadizos, amigdalitis, piodermitis, etc.) ocurrió en 5 pacientes y diarreas en 3 casos.

Mucosistitis se observó en 3 pacientes todos ellos durante la fase de consolidación. Tablas 2 y 3.

**TABLA Nº 2
TOXICIDAD DURANTE LA INDUCCION
(28 Pacientes)**

TIPO	GRADO	# DE PACIENTES
Leucocitos	II	5
	IV	2
Infección	II	5
	III	2
N y V	I	2
	II	14
Hematuria	III	4
	III	1
Alopecia Cardiaca	II	6
	III	18
	III	1

Escala de toxicidad/Miller, Hoogstraten, Staquet. Cancer 1981; 47:207.

**TABLA Nº 3
TOXICIDAD DURANTE QUIMIOTERAPIA DE
CONSOLIDACION (28 Pacientes)**

TIPO	GRADO	Nº DE PACIENTES
Leucocitos	III	2
	IV	3
Infección	IV	2
Mucositis	III	3

Escala de toxicidad/Miller, Hoogstraten, Staquet. Cancer 1981; 47:207.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El régimen CHOP con epidoxorubicina como antracíclico es capaz de producir un porcentaje de respuestas análogo a los esquemas convencionales usados en la inducción de los Linformas no Hodgkin (9, 15, 17).

Los niveles de toxicidad tanto en la terapia de inducción como de consolidación son equiparables y aceptables.

Aunque el número de pacientes es reducido y el 78.58% (12/17 pacientes) de RC mantenida por más de 24 meses indican que el régimen poliquimioterapia es una alternativa adecuada en el manejo de esta enfermedad. (3, 10, 14).

Y que el empleo de quimioterapia, alterna secuencial sin resistencia cruzada entre ellos puede conducir a la mejoría de la sobrevida libre de enfermedad o sobrevida total siempre y cuando agentes citostáticos efectivos sean usados.

BIBLIOGRAFIA

1. Cersocimo R.J., et al: Epirubicin; A review of the pharmacology, clinical activity and adverse effects of an adriamycin analogue. *J. Clin. Oncol.* 1986; 4; 425-439.
2. De Vita V.T., Jr. The relation between tumor mass and resistance to Chemotherapy *Cancer* 1982; 51: 1209-1220.
3. Fischer R.I., De Vita V.T., Jr., Hubbard S.M., et al. Diffuse aggressive lymphomas: increased survival after alternating flexible sequence of Pro-MACE and MOPP chemotherapy. *Ann Intern Med.* 1983; 98; 304-309.
4. Gauzina F.: Epidoxorubicin, a new analogue of doxorubicin; A preliminary overview of preclinical and clinical data. *Cancer treat Rev.* 1983; 10; 1-22.
5. Goldie J.H., Coldman A.J. A mathematical model for relating the drug sensitivity of tumor to their spontaneous mutation rate. *Cancer Treatment Rep.* 1979; 63; (11-13); 172.
6. Goldie J.H., Coldman A.J., Gudauskas G.A. Rationale for the use of alternating non-cross-resistant chemotherapy. *Cancer Treat Rep* 1982; 66 (3); 439-449.
7. Jones C.E., Grozea P.O., Mertz E.M., et al. Superiority of Adriamycin containing combination chemotherapy in the treatment of diffuse lymphomas. A SWOG study. *Cancer* 1979; 43; 417-425.
8. Jones C.E., Rosenberg S.A., Kaplan H.S., Kadin M.E., Dorfman R.F. Non Hodgkin's lymphoma: II single agent Chemotherapy *Cancer* 1972; 30; 31-38.
9. Kosiner B., Sklareff R., Little C. et al. HLL-3 protocol. *Cancer* 1984; 53:2592-2600.
10. Laurence J., Coleman H., Allen S.L. et al. Combination chemotherapy of advanced diffuse histiocytic lymphoma with six drug COP-BLAN regimen *Ann intern Med* 1982; 97; 190-195.
11. Lenhard R.E., Jr. Ezdinli E.Z., Costello W., et al. Treatment of histiocytic and mixed lymphoma. A comparison of two, three and four drug chemotherapy. *Cancer* 1975; 42; 41-52.
12. Perloff H., Norton L., Korzuna, et al. Advantage of an Adriamycin combination plus halotestin after CMFVP for Adjuvant therapy of node positive Stage II breast. *Cancer (Abstr.) Proc Am Soc Clin Oncol* 1986; 5:70.
13. Santere A., Bonadonna G., Bonfanti V., Valagussa P. Alternating drug combination in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *A Engl J Med* 1982; 306: 770-775.
14. Sharin A.T., Cabanillas G.P., Rosenthal D.S. Improved prognosis of diffuse histiocytic and undifferentiated lymphoma by use of high dose MTX alternating with standard agents (M-BACOD) *J. clin oncol* 1983; 1: 91-98.
15. Sharin A.R., Rosenthal D.S., Moloney W.C., Frei E. III. Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CIOP) *Cancer* 1975; 42: 1705-1710.
16. Shein P.S., De Vita J.R., Husbard S. et al. Bleomycin, Adriamycin, chemotherapy in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Ann intern Med* 1976; 85; 412-422.
17. Sweet D.L., Golom, H.H., Ultmann J.E., et al. Cyclophosphamide, vincristine, methotrexate with leucovorin rescue and cytosine arabinoside (COMLA) combination sequential chemotherapy in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. *Ann Intern Med* 1980; 785-790.