

INFUSION INTRATUMORAL Y PARAMETRIAL DEL 3 NITROTRIAZOLE (AK-2123) EN LA RADIOTERAPIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO: ESTADIOS CLINICOS II - III RESULTADOS PRELIMINARES POSITIVOS

Dr. García A. Antonio; M.D.*
Dr. Kagiya Y. V; Ph. D. **



RESUMEN

Basado en el efecto clínico diferencial de la acción de un nuevo radiosensibilizador de células hipóxicas, el AK-2123 (3-Nitro-1, 2, 4 - triazole), en el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (estadios II-B y III-B), se ha llevado a cabo un protocolo clínico fase I/II en 80 pacientes consecutivos a quienes se les inyectó intratumoralmente soluciones al 1% y 2% de AK-2123; 30 minutos antes de la administración de radioterapia externa. Los resultados preliminares muestran que las lesiones exofíticas responden mucho mejor que las endofíticas y el AK-2123 podría reemplazar al radium intracavitario para la variedad exofítica del estadio II-B del cáncer de cuello uterino, siendo la terapia estándar para esta neoplasia en nuestros pacientes. El tratamiento es bien tolerado y no desarrolla toxicidad neurológica.

INTRODUCCION

Previos estudios han demostrado la eficacia del radiosensibilizador de células hipóxicas, metronidazol (MTZ), en el control local del cáncer de cuello uterino por administración intratumoral (1, 3, 5). Sin embargo, existe una variedad clínica de cáncer de cuello uterino, el endofítico, que se hace resistente a la acción del MTZ (Observaciones no publicadas de A.H. García-Angulo presentada en su Conferencia "Radiosensibilizador Metronidazol mas terapia estándar para el carcinoma de cuello uterino avanzado" en

la "VI Conferencia Internacional sobre Modificaciones Químicas del Tratamiento del Cáncer, París, 21-25 de Marzo de 1988". Además el factor socio-económico nos ha llevado a buscar un método alternativo de tratamiento para reemplazar el radium intracavitario en la terapia estándar del cáncer de cuello uterino para nuestro tipo de pacientes. El Dr. Kagiya de Kyoto-Japón proporcionó un compuesto, el AK-2123, que ha sido evaluado experimentalmente (2, 6), para estudiar su efecto en la radioterapia del cáncer de cuello uterino. La eficacia del AK-2123 ha sido evaluada midiendo la resolución local del cáncer de cuello uterino localmente avanzado a dos concentraciones diferentes (1% y 2%) a través de infiltración precervical intratumoral, junto con un curso estándar de irradiación externa antes de la aplicación de radium intracavitario. Se han evaluado también la tolerancia y toxicidad del tratamiento.

* Médico Especialista del Hospital Nacional "Almanzor Aguinaga Ansejo"; IPSS; Chiclayo.

** Médico especialista, Kyoto - Japón.

MATERIAL Y METODOS

Población de pacientes

Dos series consecutivas de pacientes fueron tratadas con la radioterapia sensibilizada. La primera comprendió 50 pacientes (34: II-B y 16: III-B) tratados de Julio de 1989 a Enero de 1990 con solución al 1% de AK-2123, y la segunda serie comprendió 30 pacientes (22 con II-B y 8 con III-B cáncer de cuello uterino), tratados de Febrero a Julio de 1991 con solución al 2% del AK-2123. Todos los pacientes tuvieron biopsia probada de la lesión tipo carcinoma epidermoide. También tuvieron estudios hematológicos: urea y creatinina al comienzo del tratamiento. Algunos casos seleccionados tuvieron medición del volumen tumoral con estudios ecográficos. Los pacientes fueron estudiados de acuerdo a la clasificación de la UICC. y subdivididos de acuerdo a su variedad clínica de exofítico o endofítico (4).

Administración del Radiosensibilizador

El radiosensibilizador de células hipóxicas AK-2123 es administrado en polvo. Se diluye con solución salina para formar concentraciones al 1 y al 2% (1000 mg/100 ml 2000 mg/100 ml) y se inyecta directamente en cada fondo del saco vaginal una cantidad de acuerdo al tamaño del tumor de 25 a 50 ml (250 mg) en el primer grupo; 20 a 30 ml en el segundo grupo (400 - 600 mg) a la concentración del 2%.

La infusión intratumoral y parametrial es bien tolerada y se aplica 30 minutos antes de la irradiación con cobalto en forma interdiaria, sólo la primera semana del tratamiento.

Administración de Radioterapia

Treinta minutos después de la administración del radiosensibilizador, el paciente es llevado a la sala de cobalto y se le administra una dosis tumor (DT) de 3 - 4 Gy en forma interdiaria en la primera semana de tratamiento. Posteriormente los pacientes continuaron con un DT estándar diario de 1.8 - 2.5 Gy. hasta alcanzar 46 - 50 Gy en 26 - 28 fracciones diarias en un tiempo total de 35 - 38 días. El tratamiento fue administrado a través de una Bomba de Cobalto tipo estacionaria a una DFP de 80 cm (se lleva a cabo protección central cuando se alcanza un DT de 36 - 40 Gy).

Respuesta a la Terapia

La resolución del tumor local palpable y visible fue evaluada a través del examen clínico y el método fotográfico, al comienzo, a la mitad y al final del tratamiento de la radiote-

rapia, antes de que el paciente sea transferido al Instituto Nacional del Cáncer (Lima - Perú) para recibir radium intracavitario. Respuesta, completa (RC) fue catalogada cuando casi el 100% del tumor había regresionado y no respuesta (NR) cuando hubo sólo un ligero cambio en el volumen tumoral. En algunos casos seleccionados se realizaron estudios ecográficos para medir exactamente la regresión del volumen tumoral durante el curso del tratamiento, para graficar la respuesta a las concentraciones de AK-2123 al 1 y el 2%.

Tolerancia y Toxicidad.

La infiltración tópica fue bien tolerada, y no se produjo dolor pélvico por el procedimiento. El examen clínico neurológico no muestra ningún grado de compromiso neurológico durante o después de la terapia con radiosensibilizador.

RESULTADOS

Ochenta pacientes han sido incluidos en este protocolo clínico, 56 con estadio clínico II-B y 24 con estadio III-B. El estadio clínico predominante es el II-B con 70% de los casos. La tabla 1 muestra el nivel de respuesta de la resolución local tumoral de acuerdo a la variedad clínica en el estadio II-B. La variedad responde bastante bien a am-

TABLA 1
RESPUESTA CLINICA DEL ESTADIO II-B DEL
CANCER DE CUELLO UTERINO, DE ACUERDO A
SU VARIEDAD CLINICA

Variedad Clínica	Nivel de Respuesta		Total
	NR	RC	
Exofítica	-	54 (96%)	54 (96%)
Endofítica	2 (4%)	-	2 (4%)
Total	2 (4%)	54 (96%)	56 (100%)

NR: No respuesta
RC: Respuesta Completa

TABLA 2
RESPUESTA CLINICA DEL ESTADIO III-B DEL
CANCER DE CUELLO UTERINO, DE ACUERDO A
SU VARIEDAD CLINICA

Variedad Clínica	Nivel de Respuesta		Total
	NR	RC	
Exofítica	6 (25%)	5 (21%)	11 (46%)
Endofítica	11 (46%)	2 (8%)	13 (54%)
Total	17 (71%)	7 (29%)	24 (100%)

NR: No respuesta
RC: Respuesta Completa

bos tipos de solución. El objetivo de aumentarlo a una concentración del 2% fue para determinar si se mantenía un nivel de respuesta constante sin radio intracavitario, ya que muchos pacientes en nuestro medio no reciben este tratamiento complementario. 54% de pacientes en el estadio III-B se presentan con la variedad endofítica de la lesión o con un componente mixto con predominancia del tipo endofítica. La mayoría de ellos, tuvieron una respuesta parcial a ambas concentraciones de AK-2123 permanecerán con enfermedad persistente como no respondedores al tratamiento; 46% versus 8% de los que responden en este tipo de lesión (Tabla 2).

DISCUSION

El efecto clínico diferencial producido en el paciente con este tipo particular de neoplasia ofrece al investigador de un país del tercer mundo la oportunidad única de evaluar radiosensibilizadores de células hipóxicas. Ya se han completado pruebas de laboratorio para evaluar la eficacia y la toxicidad del AK-2123 antes de su uso en seres humanos (2, 6). Trabajos previos con infiltración tópica de metronidazol en cáncer de cuello uterino produjo resultados alentadores (3, 5) sin embargo, es un procedimiento doloroso cuando se aumenta la cantidad de solución de acuerdo al volumen tumoral para conseguir respuesta local. Además no hay una respuesta favorable para el estadio III-B variedad endofítica. condiciones socio-económicas críticas de los pacientes con cáncer de cuello uterino nos han llevado a buscar un método alternativo de tratamiento para reemplazar el radium intracavitario ya que muchos pacientes no reciben este tratamiento complementario o lo abandonan (alrededor del 50%).

La razón principal para aumentar la concentración del AK-2123 del 1% al 2% era para observar si se mantenía el control local de la enfermedad con efectividad y mejora en el porcentaje de sobrevida (8 - 10). Obviamente un seguimiento mas prolongado será necesario para trazar conclusiones definitivas, los pronósticos han emergido respecto a la infiltración tópica y el nivel de respuesta cuando se comparan las variedades exofíticas versus endofíticas de las lesiones.

La infiltración intratumoral se hace difícil en la variedad endofítica ya que el fondo del saco vaginal lateral, está invadido por el tumor previniendo una infiltración efectiva, o se ha formado un cráter dentro de la lesión que previene la absorción de la solución por escape de esta. Hubo sólo 8% de respuesta de resolución completa en este tipo de lesión. consideramos que por extrapolación de datos de la concentración de AK-2123 en tumor por infiltración intratumoral pueda ser posible administrar una dosis efectiva de AK-2123 por vía sistémica (oral o intravenosa). También podría ser efectivo usar la droga vasoactiva hidralazina inmediatamente después de irradiación para potenciar el efecto citotóxico del AK-2123 para lograr mejor control local (7).

En conclusión consideramos de que el AK-2123 adminis-

trado por infiltración intratumoral es un coadyuvante efectivo en la radioterapia del cáncer de cuello uterino con buena tolerancia y sin efectos colaterales y podría reemplazar al radium intracavitario para la variedad exofítica del estadio II-B después de que se hayan llevado a cabo estudios randomizados. Nuevas alternativas se continuarán buscando para la variedad endofítica del estadio III-B del cáncer de cuello uterino dentro del campo de investigación de los radiosensibilizadores especialmente para un país del tercer mundo con recursos y tecnología limitadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Balmukhanov, S.B.; Beisebaru, A.A.; Aitkoolova, Z.I.; Mustaphin, J.S.; Philippenko, V.I.; Rismuhamenova, R.S.; Aisrova, A.M.; Revesz, L. Intratumoral and parametrial infusion of metronidazole in the radiotherapy of uterine cervix cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16: 1061 - 1063; 1989.
2. Balmukhanov, S.B.; Seitkasina, G.D.; Kuposova, R.P.; Eselvaieva, F.O. Radiosensitizing Effect of AK-2123 on experimental tumors *Radiosensitization Newsletter* 9:12 - 21; 1990.
3. Balmukhanov, S.B.; Beisebaru, A.A.; Mustaphin, D.S.; Aitkoolova, Z.K. Bobikova, D.H.; Abradahamanov, D.N.; Scoh, O.C.A.; Revesz, L. Topical infusion of metronidazole in the radiotherapy of tumors of the uterine cervix. *Interim Report of the second year survival Br. J. Radiol* 63: 499 - 500; 1990.
4. Fletcher, F.H. *Textbook of radiotherapy*. 2nd edition, Philadelphia: Lea and Febiger; 1973.
5. García-Angulo, A.H. Radiosensitizer metronidazole plus standard radiotherapy for advanced cervical carcinoma. In: Sugahara, T., ed. *Hyperthermic oncology 1988*, Vol 1. London, Philadelphia: Taylor and Francis; 1989; 633 - 636.
6. Kagiya, V.T.; Nishimoto, S.I. Shibamoto, Y.; Wang, J; Zhou, L; He, Y.L.; Sasai, K.K.; Takahashi, M; Abe, M. Importance of tumor affinity of nitromidazoles in hypoxic radiosensitization, *Int. j. Radiat. oncol. Biol. Phys.* 16:1033 - 1037; 1989.
7. Kagiya, V. T-3 The effect of HDZ injection timing of the efficacy of radiotherapy, *Radiosensitization Newsletter* 9: 2; 1990.
8. Montana G. S.; Fowler, W.C.; Varia, M.A.; Walton, L.A.; Mack, W.; Shemasky, L. Carcinoma of the cervix Stage III, results of radiation therapy. *Cancer* 57: 148 - 154; 1986.
9. Perez, C.A.; Camel H.M.; Kuske, R.R.; Kao M.A.; Galakatos A.; Hederman, M.A.; Powers, W.E. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the uterine cervix treated with radiation therapy alone. A 20 years experience. *Gynecol. Oncol.* 23: 127 - 140; 1986.
10. Suit, H.D.; Potential Impacto of improvements in Radiation therapy on quality of life survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16: 891 - 895; 1989.