

Quimioterapia en el carcinoma "oat cell" del pulmón

RESULTADOS PRELIMINARES DEL TRATAMIENTO CON UN ESQUEMA DE POLIQUIMIOTERAPIA DE FUNDAMENTOS CITOCINETICOS

Dres. José A. Carámbula, Alvear Fernández, Bres. Juan Varela y Lem Martínez

Se realiza una evaluación preliminar de los resultados terapéuticos y la tolerancia obtenidos en 8 pacientes portadores de carcinoma "oat cell" pulmonar tratados con un esquema de quimioinmunoterapia intermitente constituido por 5 drogas —CFM, MTX, ADR, CCNU y C. Parvum; "EMACC"—, registrándose un índice de remisiones tumorales de 5/8 (62.5%), una mejoría subjetiva en 7 casos (87.5%) y una sobrevida actuarial a los 7 meses de seguimiento de 61.5% de los pacientes, con una aceptable tolerancia clínica pero con un alto costo tóxico hematológico.

Se hacen consideraciones sobre el comportamiento biológico de esta enfermedad y el encare racional de su tratamiento, se exponen los fundamentos citocinéticos de la confección de dicho esquema y se destaca finalmente la no aparición de metástasis encefálicas en el curso del tratamiento, relacionándose este hecho con el efecto quimioproláctico del CCNU sobre el S.N.C.

INTRODUCCION

Aceptando el concepto, reconocido por la mayoría de los autores (59-71-235-332), de que el carcinoma indiferenciado de pulmón tipo "oat cell" se trata de una enfermedad diseminada al diagnóstico, y, por consiguiente, fuera de las posibilidades curativas de la cirugía y de la radioterapia, el encare lógico y racional de su tratamiento es el de emplear procedimientos de alcance sistémico, como la quimioterapia (QT), asociada, si se quiere, al tratamiento radiante del foco primario en la enfermedad clínicamente limitada a un hemitórax.

Por otra parte, el comportamiento biológico de este tumor, con un tiempo de duplicación extremadamente corto (346), lo hace particularmente sensible a la acción de la QT, siendo, de hecho, la variedad histológica de cáncer de pulmón que mejor responde a esta modalidad terapéutica (11).

Después de nuestra primera experiencia en el manejo de estos tumores con un esquema original de poli-QT (57), de fundamentos citocinéticos, que in-

cluye tres drogas —Citocina arabinósico (ARA-C), Ifosfamida (IFM) y Lomustine (CCNU)—, en un estudio prospectivo sobre 21 pacientes en el que obtuvimos una tasa de remisiones objetivas del 40% y un 75% de mejorías subjetivas, pero sin lograr prolongar significativamente la sobrevida en relación con los tratados con radioterapia sola, y motivados por los alentadores resultados reportados por Chahinian y col. (70) con la combinación de 4 drogas —Metotrexate (MTX), Adriamicina (ADR), Ciclofosfamida (CFM) y Lomustine (CCNU): "M.A.C.C."—, administradas todas al mismo tiempo "en bolo", decidimos ensayar con un nuevo esquema terapéutico en base a estas mismas drogas, pero combinándolas de acuerdo a consideraciones citocinéticas, en un pretendido plan de "sincronización (288-289), intentando obtener el máximo provecho de las acciones específicas de cada una de ellas administrándolas en el momento cinéticamente más oportuno, y asociando además el agente inmunoterápico *Corynebacterium Parvum* (C. Parvum), no sólo para tratar de contrarrestar el efecto inmunodepresor de la QT, sino también porque demostró mejorar la sobrevida de los pacientes con cáncer de pulmón tratados con quimioinmunoterapia (156).

ESQUEMA TERAPEUTICO

DIAS	1	2	3	4
CFM	X			
MTX		XX	XX	
ADR				X
CCNU			X	X

ESTRATEGIA TERAPEUTICA

La estrategia terapéutica consistió en una QT intermitente en base a series de 4 días de duración, repetidas cada 3 semanas, buscando en todos los casos, mediante una modulación individual de las dosis, una tolerancia aceptable como para permitir un tratamiento ambulatorio y ofrecer así un mayor confort a los pacientes.

Los fundamentos teóricos del referido esquema son los siguientes:

a) La CFM, que presenta un índice de remisiones del 33% como monodroga en esta histología (332), fue

Presentado como Tema libre al XXXII Congreso Uruguayo de Cirugía, Carmelo, Noviembre de 1981.
Médicos del Instituto de Oncología.

Dirección: A. Rodríguez Castelao 4522, Montevideo (Dr. José A. Carámbula).

administrada en dosis altas únicas al inicio de cada serie buscando producir una citolisis tumoral inicial de las células en ciclo —únicas vulnerables a este tipo de droga—, con posterior inducción del fenómeno de “reciclaje” celular que conduce a una depauperización progresiva de la población tumoral no proliferativa acíclica, no atacable directamente por la mayoría de los citostáticos.

b) El *MTX*, con una tasa de respuestas objetivas del 32% en estos tumores (332), fue incluido como agente “sincronizador” en la fase S —de síntesis— del ciclo celular, pretendiendo reclutar a la mayor cantidad posible de células y detener sus ciclos en dicha fase, que es la más vulnerable a la acción de las drogas que le siguen a continuación en el plan, potenciando así sus efectos oncolíticos; por esta razón se le administra 12 horas después de la *CFM*, tiempo suficiente para posibilitar el “reciclaje” tumoral que implica el pasaje de las células por la fase S, y se le mantiene en forma intermitente durante 48 horas para sincronizar el máximo de células.

c) La *ADR*, con un porcentaje de respuestas del 25% (332), actúa sobre las fases S y G_2 —la inmediatamente siguiente a S— del ciclo, y se le incluyó no sólo como agente “ejecutor” de las células teóricamente sincronizadas por el *MTX*, administrándola con esta finalidad 12 horas después de la última dosis de éste, sino también para ofrecer una cobertura terapéutica a las células tumorales ciclofosfamido-resistentes y potenciar de esta manera el efecto de la *CFM*, en un sinergismo farmacológico bien demostrado en la experimentación animal.

d) Finalmente, el *CCNU*, que actúa, como la *CFM* y la *ADR*, directamente sobre el DNA, fue administrado en forma fraccionada los 2 últimos días de la serie, intentando ampliar el espectro terapéutico sobre las células ciclofosfamido— y adriamicino-resistentes, pero fundamentalmente se le seleccionó por su reconocida propiedad de atravesar la barrera hematoencefálica, que constituye un reducto inexpugnable o “santuario” farmacológico para la mayoría de los citostáticos, en un intento por realizar una quimioprofilaxis del SNC, habida cuenta de la alta incidencia de localizaciones neurológicas secundarias de estos tumores (250).

MATERIAL Y METODOS

Fueron tratados 9 pacientes portadores de carcinomas indiferenciados de pulmón a pequeñas células (“oat cell”), con confirmación histológica por biopsia endoscópica y evidencia de enfermedad activa y mensurable, todos del sexo masculino, con una edad media de 59 años (rango de 47 a 71 años), resultando evaluables 8 casos. A todos se les sometió al inicio del ensayo a los correspondientes estudios de reconocimiento tendientes al despistaje sistemático de localizaciones torácicas, óseas, hepáticas y encefálicas, incluyendo exámenes radiológicos, centellográficos, laringoscópicos, mielográficos, enzimológicos y aún T.C. de considerarse necesaria, y fueron seguidos con los mismos estudios a intervalos apropiados para conocer el curso evolutivo de la enfermedad bajo el tratamiento. Asimismo, se

estudió el estado de la respuesta inmune-celular mediante tests cutáneos con antígenos “memoria” —PPD, Candidina, Tricofitina y Stock vacuna—, para correlacionarse luego con el pronóstico.

De los 8 pacientes, sólo 3 presentaban enfermedad tumoral limitada al pulmón; los 5 restantes ya tenían enfermedad extrapulmonar, siendo las localizaciones metastásicas las siguientes: ganglios mediastinales (3 casos), ganglios cervicales (2), hígado (2) y huesos (1); en 2 casos, éstas eran múltiples. Los índices de Karnofsky iniciales, reflejo del estado funcional previo al tratamiento, estuvieron entre el 50% y el 100%, con una media del 70%. Sólo 1 paciente había recibido tratamiento oncológico previo —TCT radical—; los restantes eran vírgenes de tratamiento al ingresar al ensayo.

Con respecto al esquema terapéutico, que denominamos con el epónimo de “E.M.A.C.C.”, cada serie de QT incluyó: *CFM* 1,5 gr/m² i/v día 1; *MTX* 7 mg/m² i/m c/12 horas días 2 y 3; *ADR* 40 mg/m² i/v día 4; todos ellos cada 3 semanas, modulando las dosis según la tolerancia previa; *CCNU* 60 mg/m² v/o días 3 y 4, en series alternas, y *C. Parvum* 4 mg i/m semanal. Antes y después de cada una de las series se realizó un chequeo completo de la funcionalidad de la médula ósea, hepática y renal, no autorizándose el comienzo de las mismas hasta la normalización de estos parámetros. Adicionalmente, se efectuaron controles electrocardiográfico periódicos tendientes al despistaje precoz de una cardiotoxicidad adriablastínica, y al alcanzarse los 550 mg/m² de *ADR* como dosis total acumulativa, o antes, de detectarse alguna anomalía en el E.C.G., ésta es sustituida por la Hexametilmelamina a razón de 500 mg/día v/o los días 4 al 8 de la serie. En los pacientes con enfermedad limitada a un hemitórax que logran una remisión del foco primario, después de 2 series de consolidación de dicha remisión, se suspende transitoriamente la QT y se realiza la irradiación locoregional con TCT 4.000 a 6.000 r, para luego proseguir con la QT hasta la comprobación de progresión tumoral o haber completado 2 años de tratamiento.

RESULTADOS

Siendo ésta una evaluación preliminar, con apenas 7 meses de seguimiento y sólo 8 casos incluidos en ese período, la misma será necesariamente parcial y puede adolecer de las fallas propias de toda valoración de este tipo. No obstante, es posible evaluar algunos resultados obtenidos hasta la fecha, procesados en función de: a) Respuestas logradas, tanto subjetivas como objetivas; b) Tolerancia al esquema empleado, y c) Sobrevida alcanzada.

RESPUESTAS

RESPUESTAS SUBJETIVAS

Índice de la calidad de sobrevida ofrecida, se prestó especial atención a este aspecto, registrándose cuidadosamente la evolución de la sintomatología y de la capacidad funcional con el tratamiento. De los 8 pacientes, 7 experimentaron algún grado de

mejoría subjetiva, catalogada como "excelente" en 5 casos y "buena" en 2, lo que permitió mantenerlos en tratamiento ambulatorio, mientras que 1 presentó una respuesta calificada como de "regular", no registrándose ninguna progresión de la sintomatología ni deterioro de la capacidad funcional atribuibles al tratamiento. Los síntomas que más frecuentemente se asistió a su mejoría fueron: capacidad funcional (6 casos), apetito (6), disnea (5), tos (5), dolor (4) y hemoptisis (2 casos).

RESPUESTAS SUBJETIVAS	
TIPO	CASOS
EXCELENTE (E)	5
BUENA (B)	2
REGULAR	1
PROGRESION	0
E + B	7/8 (87.5%)

RESPUESTAS OBJETIVAS

Evaluada según criterios recomendados por la U.I.C.C., 4 de los 8 pacientes alcanzaron una remisión completa (RC) y 1 una remisión parcial (RP), después de promedialmente las 2 primeras series de QT, mientras que 2 muestran estabilización de sus lesiones al cabo de 2 meses de tratamiento y 1 mostró progresión tumoral —metástasis pulmonares contralaterales—, falleciendo 5 meses después de comenzado el tratamiento, por lo que la cifra de remisiones objetivas, que deben ser consideradas como las únicas de verdadera utilidad clínica en cuanto al pronóstico, asciende a 5/8 (62.5%), con posibilidades aún de incorporar a esta categoría a los 2 casos que muestran estabilización a la fecha. Lamentablemente, uno de los pacientes que obtuvo una RC falleció a los 3 meses por un infarto miocárdico, en plena RC. Todos los demás que mostraron alguna evidencia de efecto beneficioso del tratamiento están vivos y mantienen este tipo de respuesta.

RESPUESTAS OBJETIVAS	
(SEGUN CRITERIOS DE LA UICC)	
TIPO	CASOS
R. COMPLETA (RC)	4
R. PARCIAL (RP)	1
ESTABILIZACION	2
PROGRESION	1
RC + RP	5/8 (62.5%)

TOLERANCIA

Al cabo de un total de 35 series administradas hasta el momento, se registraron los siguientes efectos colaterales atribuibles al tratamiento:

CLINICOS

Todos los pacientes presentaron algún grado de toxicidad, la cual fue habitualmente moderada y reversible a los pocos días de finalizada la serie y en ningún caso fue causa de suspensión del tratamiento ni de abandono del mismo. Los principales fueron: alopecia (7 casos), astenia (6), anorexia (6), náuseas y vómitos (3), fiebre con el C. Parvum (2), estomatitis leve (1) y herpes zoster severo (1 caso). Debido a las bajas dosis empleadas de MTX, no hubo necesidad de recurrir al ácido fólico para contrarrestar sus efectos tóxicos.

Nos queda la duda sobre la causa desencadenante del caso del infarto referido, aunque es difícil atribuirlo a la toxicidad adriablastínica ya que el paciente llevaba recibidos sólo 200 mg/m² de ADR, tenía un E.C.G. previo normal de un mes antes y además la necrosis isquémica no es frecuente como manifestación precoz de esta cardiotoxicidad. En el resto de los pacientes aún es prematuro extraer conclusiones sobre la incidencia de este tipo de toxicidad en nuestro grupo.

HEMATOLOGICOS

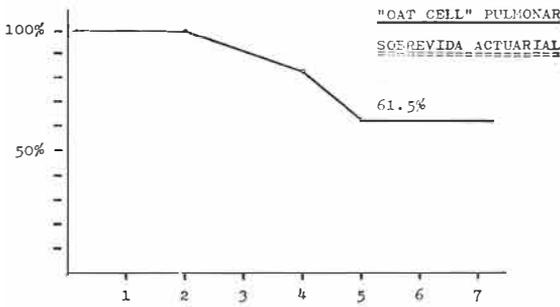
Sólo 1 paciente no presentó hemato-toxicidad hasta el momento. Los 7 restantes desarrollaron diversos grados de mielodepresión, entre moderada (1 caso), severa (3) y con riesgo vital (3 casos), no obstante lo cual, no se registraron casos de infecciones severas ni episodios hemorrágicos atribuibles a esta toxicidad, asistiéndose en todos los casos a una recuperación hematológica espontánea al cabo de 2 a 3 semanas, que permitió proseguir con el tratamiento modulando adecuadamente las dosis, sin evidencias hasta el momento del desarrollo de una mielotoxicidad acumulativa.

SOBREVIDA

La sobrevida, media, actualizada a Oct/81, al cabo de 7 meses de seguimiento, es de 4.5 + meses, la cual está obviamente subestimada pues 6 de los 8 pacientes se encuentran aún vivos y en buenas condiciones. Un parámetro más demostrativo en este caso es la curva de sobrevida actuarial (ver cuadro 1 y 2), que muestra un 61.5% de supervivientes a los 7 meses de seguimiento, contra apenas el 29% de los tratados con el esquema anterior de ARA-C, IFM y CCNU y el 20% de los tratados con radioterapia sola en el mismo período (2), no alcanzando, sin embargo, el tamaño de la muestra para establecer diferencias con significación estadística, pero sugiriendo una mejoría real en la sobrevida de los pacientes.

CONCLUSIONES

Con las salvedades señaladas, del presente estudio es posible extraer algunas conclusiones preliminares: 1o.) El esquema de QT ensayando ha demostrado hasta el momento ser útil en el tratamiento del

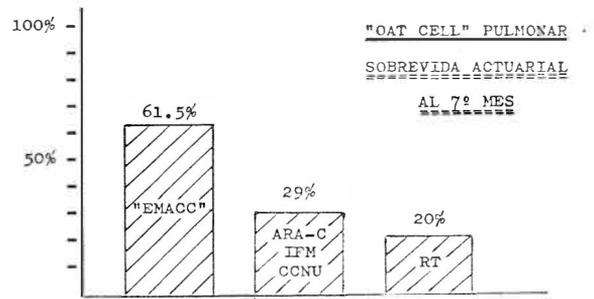


cuadro 1

“oat cell” pulmonar, con un índice de remisiones tumorales objetivas de 5/8 casos (62,5%), de mejorías subjetivas en casi todos los casos y de una aparente prolongación de la sobrevida con respecto a otros tratamientos.

2o.) Hasta el presente, su toxicidad clínica ha sido aceptable, permitiendo un tratamiento de tipo ambulatorio, pero tiene un alto costo tóxico hematológico, que requiere un control estricto de la funcionalidad medular y una modulación individual de las dosis.

3o.) A pesar del corto tiempo de seguimiento y escasa casuística, se destaca el hecho de la no aparición de metástasis encefálicas en el curso del tratamiento, por lo menos demostrables centellográficamente, lo que podría atribuirse a la efectividad de la quimio-neuro-profilaxis lograda por el CCNU, demostrada por varios autores en esta histología.



cuadro 2

SUMMARY

Chemotherapy of “Oat Cell” Carcinoma of the Lung Preliminary results of the treatment with a Polichemotherapeutic Scheme of Citocinetic Basis.

A preliminary evaluation of the therapeutical results and the tolerance achieved in eight patients with “oat cell” carcinoma of the lung treated with a intermittent scheme of chemoimmunotherapy consisting of five drugs —CFM, MTX, ADR, CCNU and Parvum: “EMACC”—, is reported. Under this treatment it was obtained a tumoral remission rate of 5/8 (62.5%); in seven patients it was found an improvement in the performance status (87.5%), and after seven months of follow-up, 61.5% of the patients are alive, with an acceptable clinical tolerance but a high toxic haematologic cost.

Different considerations about the biological behaviour of the disease and the rational way to focus its treatment are made, the cytocinetic basis on the design of the reported scheme are established and it is remarked the non emergence of encephalic metastases through the treatment time. This last fact is related to the chemoprophylactic effect of CCNU on the C.N.S.