

11218
3
205.



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional

SERVICIO DE HEMATOLOGIA
ARA - C / MITOXANTRONA
ESQUEMA PARA LEUCEMIAS AGUDAS
EN RECAIDA.

TESIS DE POSTGRADO

para obtener el título de la Especialidad de:
H E M A T O L O G I A

DR. JOSE RAMON ROCA LEYVA

México

Abril de 1993

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

- I. INTRODUCCION**
- II. OBJETIVOS**
- III. ANTECEDENTES CIENTIFICOS**
 - A.- HISTORIA DE LA LEUCEMIA**
 - B.-FARMACOLOGIA DE LA RESISTENCIA**
 - A QUIMIOTERAPIA**
 - C.- LOS COMPONENTES DEL ESQUEMA:**
 - a.- El Arabinosido de Citosina**
 - b.- La mitoxantrona**
- IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**
- V. ESPECIFICACION DE VARIABLES**
- VI. HIPOTESIS**
- VII. TIPO DE ESTUDIO**
- VIII. MATERIAL Y METODOS**
- IX. RESULTADOS**
- X. DISCUSION**
- XI. CONCLUSIONES**
- XII. ANEXOS**
- XIII. BIBLIOGRAFIA**

I.- INTRODUCCION

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda inexorablemente recaerán, si bien es cierto que existen grupos con características específicas que tienen altas probabilidades de curarse con los esquemas modernos de quimioterapia.

El paciente que no alcanza la remisión después del tratamiento de inducción y el paciente que después de estar en remisión recae, representan un desafío terapéutico para el hematólogo, en atención a que no hay un esquema definitivo de manejo para estos pacientes y los esquemas en investigación con medicamentos tradicionales y nuevos aún continúan.

Los pacientes con recaída después de inducción a la remisión, sobre todo los que recaen durante la consolidación, tienen una probabilidad disminuida de alcanzar una segunda remisión. Los pacientes que desarrollan leucemia mieloblástica aguda después de una neoplasia previa, también son generalmente refractarios a esquemas clásicos de inducción a la remisión. Otros pacientes dentro de la misma situación son los refractarios a tratamiento de inducción.

En pacientes en estas condiciones se ha administrado con buenos resultados, dosis altas de Arabinosido de Citosina (ARA-C) con o sin otro medicamento [1,2] como la Mitoxantrona. Las altas dosis de Ara-C por lo general contienen 3gr/m² administrados cada 12 horas por seis dosis o más, dependiendo si lleva o no otro medicamento. Estas altas dosis causan conjuntivitis, fotofobia y hasta alteraciones cerebelosas que requieren la suspensión del medicamento, también se han descrito neuropatías periféricas desmielinizantes y síndrome de Horner [3]. La mitoxantrona también ha demostrado su efectividad contra la leucemia y se ha demostrado que no comparte resistencia cruzada con otros antracíclicos. Este dato es importante si se tiene en cuenta que el esquema inicial de inducción a la remisión de las leucemias mieloblásticas agudas por lo general llevan un antracíclicos. Estudios previos han demostrado el sinergismo entre la mitoxantrona y el Ara-C [4,5,6].

Teniendo en cuenta los efectos tóxicos de las megadosis de Ara-c la cardiotoxicidad de otros esquemas; además de la experiencia previa en el servicio con los pacientes con leucemia aguda en recaída, quienes con las dosis propuestas originalmente para la combinación de Ara-C/ Mitoxantrona presentaban una toxicidad.

Decidimos a administrar entonces, arabinósido de citosina a dosis de 100mg/m² c/12 horas por 14 dosis y la mitoxantrona a 8mg /m² diaria en los primeros tres días del esquema.

Esto nos reduciría la toxicidad potencializada de los dos fármacos y ofreceríamos un esquema que no presentara mecanismo de resistencia cruzada.

Además contemplamos la condición socioeconómica de nuestros pacientes y su estado nutricional lo que nos ponía en desventaja para esperar los resultados obtenidos con los esquemas propuestos, en países desarrollados.

Otro punto importante a contemplar en el tratamiento de los pacientes en recaída, era la necesidad de que se adecuara a las condiciones difíciles de trabajo en que nos encontramos físicamente, ya que el hospital pasaba por un período de transición como consecuencia de los sismos de 1986; reuniéndose en gran número de pacientes en un área física insuficiente y concomitantemente con la potencial contaminación de las obras de reconstrucción del Centro Médico Nacional, lo que predisponía a la presencia de infecciones micóticas más fácilmente, aspecto frecuente en el paciente inmunodeprimido por quimioterapia. El esquema además debía ser potencialmente aplicable en hospitales Generales de Zona que ayudaran a descongestionar a el Hospital de Especialidades, de pacientes con estancias prolongadas.

Esta pues, fue la motivación del trabajo que incluye la presente tesis en la que además quisimos demostrar que existen características que hacen diferentes a los pacientes que responden a la quimioterapia de rescate cuando se comparan contra los que fracasan a ella.

II.- OBJETIVO DEL ESTUDIO

Demostrar que los pacientes con leucemia aguda en recaída que obtienen remisión completa al administrarles un esquema de Ara-C Mitoxantrona tiene característica pronósticas mejores que los que no responden.

III.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS

A.- HISTORIA DE LA LEUCEMIA

**B.- FARMACOLOGIA DE LA RESISTENCIA
A QUIMIOTERAPIA**

C.- LOS COMPONENTES DEL ESQUEMA:

a.- El Arabinósido de Citosina

b.- La Mitoxantrona

A.- HISTORIA DE LA LEUCEMIA

La primera descripción clínica exacta de una leucemia, fue reportada simultáneamente por Cragie Bennett en 1845 [7,8] en Edimburgo y por Virchow en Berlín [9]. Si bien Cragie había visto un caso en 1841, no reconoció su significado clínico hasta que vio las autopsias de Bennett se refirió a pacientes que morirían con gran crecimiento esplénico y Virchow tituló sus publicaciones simplemente como "weisses blut" (sangre Blanca). Comenzaron a parecer publicaciones referentes a casos de esplenomegalia masiva, y en 1856 Donné se refiere a las características microscópicas de la sangre de estos pacientes [10]. Durante los siguientes veinte años las publicaciones sobre la "leucocitemia" o "sangre blanca" se referían al bazo como órgano blanco principal del padecimiento [11]. Posteriormente en 1868 cambia la atención a la médula ósea debido a las publicaciones de Neumann en que refirió la presencia de material amarillo verdoso en la médula ósea de los pacientes con "leucemia esplénica"[12]. Se interpretó entonces, que existían formas diferentes de leucemia; agrupandolas en "forma linfática", "forma esplénica", y la "nueva" descripción, "forma mielógena". Lissauer en 1865 publica el intento de tratamiento para dos pacientes usando una solución de Fowler, potasio y arsénico [13] obteniendo una respuesta de corta duración.

El arsénico permaneció como la droga de elección en los siguientes 65 años e incluso se publican estudios que, concluyen que el arsénico de potasio en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica estaba científicamente respaldado [14]. Comienza la investigación farmacológica y aparece la mostaza nitrogenada y las sulfas como potentes quimioterápicos, luego de haber sido experimentados en la segunda guerra mundial con fines tóxicos. Otro compuesto históricamente importante fue la aparición de los esteroides; usados contra un tumor por primera

vez en 1944 [15] en que se aplicó experimentalmente 11 dihidro17hidroxicorticosterona a ratones con linfoma.

Durante los años cincuenta aparecieron más componentes útiles para las leucemias, tales como la trietilamina, el busulfan y el clorambucil, que fueron clasificados colectivamente como alquilantes y tenía la ventaja de su administración oral. Si bien comenzaron a preocupar los efectos graves a largo plazo de los quimioterápicos sobre la médula ósea. Otro descubrimiento trascendental durante este período fue el de los antimetabolitos; sobre la base de que el ácido fólico aceleraba el proceso leucémico, Sidney Farber argumentó que un antagonista de éste debía inhibirlo. Surgió entonces la ametopterina que demostró ser efectiva en los pacientes de Farber.

Posterior a ello comienza la era de los quimioterápicos, en que se demuestra su potencial efecto antineoplásico y se perfeccionan los tratamientos, combinando los diferentes medicamentos. Hasta nuestros días en que persiste la pregunta sobre cuál es el tratamiento ideal para las leucemias, teniendo actualmente la respuesta de como obtener la remisión pero sin tener la respuesta de como mantenerla por tiempo prolongado [16].

Ya que no hay respuesta a ello, la historia para las leucemias agudas refractarias y en recaída aún esta por escribirse.

B.- FARMACOLOGIA DE LA RESISTENCIA A QUIMIOTERAPIA

A pesar de los mejores tratamientos intensivos un alto porcentaje de pacientes con leucemia aguda recaerán . La esperanza de alcanzar una segunda remisión esta estrechamente relacionado con la duración de la primera (ver tabla 1). También está estrechamente relacionado con la edad de los pacientes (tabla 2).

El tratamiento de recaídas ha motivado a la introducción de nuevos medicamentos, nuevos esquemas que posteriormente se intenten como esquemas de primera línea.

Información sobre la biología de la enfermedad en recaída o refractaria, no ayudará en el entendimiento de los mecanismos de resistencia a droga. Esta puede desarrollarse como resultado de un aumento en la expresión de glicoproteína "P", como parte de actividad de resistencia a multidroga o a aumento en los niveles de glutatión o de topoisomerasa II.

Mientras en algunos tumores la resistencia es heredada, esto es raro en las leucemias; sin embargo la resistencia puede ser adquirida por una amplia variedad de mecanismos. Estudios farmacológicos muestran que la célula con resistencia a multidroga tiene reducida capacidad de acumular quimioterapia; incluyendo fármacos como la daunorrubicina, adriamicina y vincristina [17]-

Un aumento en la expresión de la glicoproteína P se ha demostrado en células leucémicas de pacientes en recaída , y el gen que codifica la resistencia a multidroga ha sido localizado en el cromosoma 7k36.[17].

Esto ha ocasionado que se utilicen esquemas de quimioterapia que no tengan resistencia cruzada como probablemente ocurre con la combinación de Ara-C/Mitoxantrona.

Experimentalmente también se ha utilizado modificadores de resistencia, en los cuales al utilizarlos con los citotóxicos, llevan a una restauración parcial o completa de la sensibilidad al quimioterápico por parte de la célula resistente. El componente prototipo de estos compuestos es un bloqueador de los canales de calcio, el verapamil.

Tsuruo en 1981 demostró su efectividad como modificador de resistencia [18]. La mayoría de los experimentos posteriores han demostrado que su efectividad depende de su acción de interferencia sobre el flujo de las membranas celulares.

Otro mecanismo de resistencia a multidroga compromete al glutatión, el cual es el principal tiol no protéico intracelular capaz de reaccionar y detoxificar de muchos alquilantes útiles en quimioterapia. Esta interacción es catalizada por las enzimas conocidas como glutatión -S- transferasa.

Otro método para disminuir la acción del glutatión incluye el uso de ácido etacrínico conocido diurético. Y avances recientes tienen como objeto la topoisomerasa, también comprometida en los problemas de resistencia a quimioterapia.

C.- LOS COMPONENTES DEL ESQUEMA

a.- EL ARABINOSIDO DE CITOSINA

El ARA-C es un análogo del nucleosido pirimidina. Y puede transformarse a análogo de la citidina, en el que la estereoquímica del carbono de la posición 2' puede ser alterada; o pasar a análogo de la deoxicitidina en el cual el grupo hidroxil es sustituido por el hidrógeno en la posición 2' . Este medicamento es base principal de la mayoría de los esquemas actuales para tratamientos de leucemia aguda tanto linfoblástica como mieloblástica. Debido a su estructura originalmente se utilizó para inhibir la enzima reductasa [19]; sin embargo se encontró que su actividad en este aspecto es muy débil pero que es un poderoso inhibidor de la DNA polimerasa [20]. Antes de inhibir a esta enzima es convertido a su correspondiente trifosfato: el ARA-CTP, por la deoxicitidinkinasa [21]. Es también incorporado a la cadena de DNA como ARA-CTP, y hay evidencias de que su incorporación de esta forma lleva a la terminación de la cadena de DNA, lo cual puede ser el principal mecanismo de su citotoxicidad . Principalmente en el hígado y en menor proporción en el plasma y en la célula blanco es convertido a metabolito inactivo llamado uracil-arabinosido (ARA-U), por una deaminasa [22]. La presencia de esta deaminasa y el balance entre ella y la kinasa son investigadas extensamente como posibles determinantes de la actividad del ARA-C sobre la célula blanco [23]. Sin embargo tiene bajo poder predictivo en el seguimiento clínico después de tratamiento con ARA-C. Algunos han reportado éxito en utilizar con pronóstico de duración de la respuesta , la medición de la retención intracelular del ARA-CTP en el blásto leucémico .

Resistencia al ARA-C parece estar relacionado a su pobre incorporación celular, delección de la enzima activante, afinidad al DNA alterada, o a altos niveles del metabolito normal en competencia. [23].

El compuesto es mal absorbido por el tracto gastrointestinal, se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Para esquemas de inducción a la remisión y para recaídas por lo general se administra de forma intravenosa y en infusión continua. La curva de depuración plasmática en la mayoría de los estudios es bifásica, siendo inicialmente de 12 minutos y la segunda de 111 minutos. Otros autores reportan rangos disímiles en las dos curvas y por último otros hacen correlación entre la duración de las dos curvas y la respuesta, encontrando que mientras más tiempo se mantengan los niveles plasmáticos del medicamento hay más probabilidad de obtener la remisión completa.

Con dosis habituales de ARA-C en infusión continua se alcanza un nivel de meseta a la 8-24 horas. En este nivel la relación ARA-U a ARA-C se mantendrá 10:1 o más. El medicamento se excreta por los riñones obteniéndose en orina por lo general 10% del medicamento sin modificar y el resto como ARA-U. La tetrahidourina, un inhibidor de la deoxicitidinaminasa, ha mostrado prolongar la vida media plasmática del ARA-C [23].

La toxicidad de este compuesto causa leucopenia, trombocitopenia, trastornos Gastrointestinales, náusea, vómito. Ocurre toxicidad Hepática aunque es poco común. La toxicidad Cerebelar y ocular puede ocurrir con megadosis de ARA-1.

b.- LA MITOXANTRONA

Es una antracenediona cuyo nombre químico es: (1,4-dihidroxi-5,8 bis [2-2-hidroxietil-amino) etil-amino]-9,10 dihidroclorato de antracenediona. Es un compuesto activo contra leucemias. Es un compuesto que causa rompimiento de

la cadena de DNA [24]. Se puede unir a la cadena de DNA de manera intercalante, pero también por mecanismos electrostáticos . Su acción puede comprometer la estabilización del complejo topoisomerasa II y, DNA [25]. Se administra por vía intravenosa. Tiene depuración plasmática triexponencial con una fase de vida media prolongada (42 horas). Su depuración renal representa solo el 12 % de la depuración plasmática total. Se localiza y metaboliza extensamente en los tejidos. Su toxicidad causa mielosupresión grave, trastornos en tubo digestivo, alopecia y en ocasiones disfunción hepática, miocardiopatía con falla cardíaca puede ocurrir pero con mucho menos frecuencia que con otros antraciclicos.

IV.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen características específicas diferentes en los pacientes con leucemia aguda en recaída que responden a ARA-C/Mitoxantrona comparados con los que no responden?

V.- ESPECIFICACION DE LAS VARIABLES

EXPERIMENTAL

a.- Variable Independiente—ARA-C/Mitoxantrona

b.- Variable Dependiente —Remisión Completa

CONTROL

a.- Variable Independiente— ARA-C/Mitoxantrona

b.- Variable Dependiente——Fracaso

Determinación operacional de las variables

a.- VARIABLE INDEPENDIENTE: ARA-C / MITOXANTRONA

El esquema quimioterapico de ARA-C Mitoxantrona a las dosis propuestas en un tratamiento aceptado universalmente como alternativa para obtener remisión en el paciente con leucemia aguda en recaída o que no ha alcanzado remisión con el tratamiento convencional de inducción a la remisión; hasta el momento no hay un esquema ideal para el tratamiento de estos pacientes.

Describiremos a continuación las características mas relevantes de los dos medicamentos que componen el esquema del protocolo.

b.- VARIABLE DEPENDIENTE : REMISION COMPLETA

La remisión completa se define como la condición clínica en que después se superada la fase de mielodepresión del tratamiento administrado (ARA-

C/MITOXANTRONA), El paciente se encuentre asintomático, con nivel de hemoglobina normal, recuento de plaquetas superiores a 100.000 x mm³ y niveles de neutrófilos en sangre periférica superiores a 1.500 x mm³ además el estudio de aspirado de médula ósea deberá presentar menos de 5% de blastos en su celularidad

ESPECIFICACION DE LOS INDICADORES DE LAS VARIABLES

Variable Independiente ---- Si o No se aplico el tratamiento

Variable Dependiente----- Si o No hubo remisión completa

ESCALA DE MEDICION DE LAS VARIABLE

VARIABLE INDEPENDIENTE:

Determinística

Nominal

Discreta

Infinita

VARIABLE DEPENDIENTE

Aleatoria

Nominal

Discreta

Infinita

VI.- HIPOTESIS

Lo pacientes con leucemia aguda en recaída que entran en remisión completa cuando son tratados con ARA-C/MITOXANTRONA tienen características específicas mejores, comparados con los que fracasan a este tratamiento.

VII.- TIPO DE ESTUDIO

Protocolo tipo encuesta, prospectivo, transversal comparativo, causa efecto, observacional.

VIII.- MATERIALES Y METODOS

A.- UNIVERSO DE TRABAJO

Comprendera todos los pacientes con leucemia aguda en recaída quienes reciban el esquema especifico de ARA-C /Mitoxantrona

B.- TECNICAS PARA CONTROLAR LAS DIFERENCIAS ENTRE SUJETOS

Selección homogénea y aleatorización

C.- DETERMINACION DE CRITERIOS:

CRITERIOS DE INCLUSION: comprendera a pacientes de ambos sexos que sean mayores de 15 años de edad que tengan diagnostico de leucemia aguda y que hayan fracasado a tratamiento convencional previo. No deberan presentar datos de toxicidad a tratamiento previo al iniciar el estudio. Que al iniciar el tratamiento propuesto presenten función hética y renal normal.

CRITERIOS DE NO INCLUSION: No entraran al estudio pacientes que presentan menos de 15 años de edad, infarto de miocardio reciente, datos de infección no controlada o sangrado activo, pacientes que tengan DA%0 en la función renal o hética

CRITERIOS DE EXCLUSION: No se consideraran para las pruebas estadísticas los pacientes que entren al estudio pero que tengan muertes tempranas o que no se completen el esquema de tratamiento.

D.- CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Todos los sujetos del universo que reúnan los criterios de inclusión y se les aplicará la variable independiente.

E.- CARACTERISTICAS DEL GRUPO CONTROL

Todos los sujetos del universo que reúnan los criterios de inclusión pero no se le aplicara la variable independiente.

F.- SISTEMA DE CAPTACION DE LA INFORMACION:

SE RECOLECTARAN LOS DATOS DE CADA PACIENTE ANOTANDO LOS SIGUIENTES DATOS:

NOMBRE, NUMERO DE AFILIACION, NUMERO DE INGRESO AL PROTOCOLO, EDAD, SEXO, FECHA DEL DIAGNOSTICO INICIAL.

DATOS AL DIAGNOSTICO INICIAL:

ADENOMEGALIAS, ORGANOMEGALIAS, KARNOFSKY, NIVEL DE HEMOGLOBINA, NIVEL DE LEUCOCITOS, NIVEL DE PLAQUETAS, ALBÚMINA, CREATININA, DESHIDROGENASA LACTICA, PERDIDA DE PESO, FIEBRE, DOLOR OSEO, TIPO DE ESQUEMA PREVIO.

DURACION DE LA REMISION PREVIA.

FECHA DE LA RECAIDA.

DATOS A LA RECAIDA:

ADENOMEGALIAS, ORGANOMEGALIAS, KARNOFSKY, NIVEL

PLAQUETAS ALBUNINA, CREATININA, DESHIDROGENASA LACTICA, PERDIDA DE PESO, FIEBRE, DOLOR OSEO Y PORCENTAJE DE BLASTOS EN LA MEDULA OSEA.

TIPO DE RESPUESTA OBTENIDA

DURACION DE LA RESPUESTA

SOBREVIDA POSTRECAIDA

TOXICIDAD:

NUMERO DE DIAS CON TROMBOCITOPENIA MENOR DE 20.000 POSTRATAMIENTO. NUMERO DE DIAS CON NEUTOPENIA MENOR DE 1000 POSTRATAMIENTO OTROS DATOS DE TOXICIDAD SEGUN GRADOS DE LA OMS, ALOPECIA, DIARREA, NAUSEA/VOMITO, SANGRADO FIEBRE, BILIRRUBINAS, TRANSAMINASA, FOSFATASA ALCALINA, CREATININA.

CAUSA DE MUERTE

G.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE LA MUESTRA

TODOS PACIENTES QUE SE LE DETERMINE LEUCEMIA AGUDA EN RECAIDA Y QUE REUNA LOS CRITERIOS DE INCLUSION SE LE ASIGNARA UN NUMERO EN EL PROTOCOLO Y SE ADMINISTRARA EL ESQUEMA DEL TRATAMIENTO ANOTANDO EN LA SABANA DE REGISTROS DESCRITA ANTERIORMENTE, LOS DATOS DEL CURSO CLINICO QUE PRESENTE EL PACIENTE REGISTRANDO LOS DATOS DE TOXICIDAD POR EFECTO DEL TRATAMIENTO, LA RESPUESTA FINAL DEL TRATAMIENTO Y SE FARA UN SEGUIMIENTO POSTERIOR CON CONTROLES PARA DETERMINAR LA DURACION DE LA RESPUESTA OBTENIDA.

H.- DETERMINACION ESTADISTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

ESTA ES EN BASE A LA ESTIMACION DE LA MUESTRA
PARA PROPORCIONES.

TIPO DE VARIABLE NOMINAL
MUESTREO SIN REMPLAZO.

DATOS NECESARIOS A CONOCER

$p=.005$

$q=.995$

$d=.05$

$Nc=.95$

$Z=.96$

$$\text{FORMULA} \quad N = \frac{z^2 pq}{d}$$

SUSTITUCION DE LA FORMULA

$$N = \frac{(1.96)^2 (.005) \quad 0.01911}{(.05)^2 \quad 0.0025} = \frac{\quad}{\quad} = 7$$

I.- ANALISIS ESTADISTICO DE LA INFORMACION QUE SE OBTENDRA

a) **PROPONER HIPOTESIS GENERAL**

En los pacientes con leucemia aguda en recaída que tienen remisión completa al tratamiento con ARA-C/Mitoxantrona tienen características pronósticas mejores que los que no responden (fracasos).

b) **ELABORACION DE LA HIPOTESIS ESTADISTICA**

A= REMISIÓN CON ARA-C/MITOXANTRONA

B= FRACASO

Ho A = B

Hi A > B

c) **DETERMINACION DE TIPO DE ESTUDIO**

UNILATERAL A LA DERECHA

d) **DECIDIR ALFA**

ALFA = 0.05

e) ELEGIR PRUEBA DE ENSAYO DE HIPOTESIS NO
PARAMETRICA X'' PARA DOS
MUESTRAS INDEPENDIENTES

VARIABLES NO NOMINALES EN FRECUENCIA

Ho POBLACION $F_o = F_e$

Hi POBLACION $F_o > F_e$

Ho MUESTRA $f_o = f_e$

Hi MUESTRA $f_o > f_e$

TAMAÑO DE MUESTRA < 30

NUMERO DE MUESTRAS = 1

NUMERO DE GRUPOS = 2

TIPO DE GRUPOS = INDEPENDIENTES

NUMERO DE CATEGORIAS=2

DISTRIBUCION ESPERADA DEL FENOMENO =

ASIMETRICA

$$G L = (r - 1) (k - 1) = 1$$

DISTRIBUCION DE PROBABILIDAD = X^2

COEFICIENTE DE CONFIANZA = $X^2 c$

CRITERIOS DE FECHAZO

RECHAZO H_0 SI :

$$X^2 \text{ EXP} > X^2 c$$

$$X^2 \text{ EXP} > 4.605$$

$$p < \text{ALFA } (\alpha)$$

$$p < 0.05$$

FORMULA

N

$$X^2 = N \left(\frac{(AD-BC)^2}{(A+B)(C+D)(A+C)(B+D)} \right)$$

$$(A+B)(C+D)(A+C)(B+D)$$

J.- **AMBITO GEOGRAFICO**

COMPRENDERA EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

K.- RECURSOS HUMANOS

SOLO EL INVESTIGADOR RESPONSABLE Y PERSONAL MEDICO Y PARAMEDICO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL.

L.- RECURSOS MATERIALES

LOS PROPIOS DE LA INSTITUCIÓN

M.- FINANCIAMIENTO DEL PROYECTO

FINANCIABLE CON LOS RECURSOS PROPIOS DEL HOSPITAL

N.- LIMITE DE TIEMPO DE LA INVESTIGACION

DESDE MARZO DE 1988 HASTA ENERO DE 1992

O.- CRONOGRAMA DEL PROYECTO

- 1) ELABORACION DEL PROTOCOLO
- 2) INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA
- 3) ENVIO AL COMITE LOCAL
- 4) REVISION DEL PROYECTO POR EL COMITE LOCAL
- 5) OBTENCION DE LOS PACIENTES
- 6) COLECCION DE DATOS
- 7) OBTENCION DE LOS DATOS
- 8) ANALISIS DE LOS RESULTADOS
- 9) CONCLUSIONES
- 10) REDACCION E IMPRESION FINAL
- 11) ENVIO PARA APROBACION

12) DIFUSION DEL TRABAJO

13) ENVIO PARA PUBLICACION

P.- PRUEBA DE CAMPO

NO NECESARIA

**Q.- CONSIDERACIONES ETICAS
APLICABLES AL ESTUDIO**

ESTARAN DE ACUERDO A LAS FORMULADAS EN EL
DE ACUERDO DE HELSINKY Y MODIFICACIONES DE TOKYO.

**R. CONSIDERACIONES DE LAS NORMAS E
INSTRUCTIVOS INSTITUCIONALES EN
MATERIA DE INVESTIGACION CIENTIFICA**

EL PRESENTE ESTUDIO ESTARA DE ACUERDO CON LA
NORMATIVIDAD ESTABLECIDA PARA LA INVESTIGACION
POR LAS INSTITUCIONES NACIONALES E INTERNACIONALES
E INTERNACIONALES

**S.- DIFUSION QUE SE DARA A LOS
RESULTADOS**

EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL H.E. C.M.N. IMSS

**EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL H.G.R
VICENTE GUERRERO IMSS**

**EN EL CONGRESO DE LA AGRUPACION MEXICANA PARA
EL ESTUDIO DE LA HEMATOLOGIA**

IX.- RESULTADOS

Durante un periodo de cuatro años que comprenden desde marzo de 1988 a marzo de 1992, documentamos el ingreso de pacientes con leucemias agudas en recaída, al servicio de hematología del hospital de especialidades del centro medico nacional del IMSS. En total reunieron los criterios de inclusión treinta (30) pacientes para entrar al protocolo, de los cuales para documentación de remisión completa tuvimos 22 evaluables ya que los otros 8 tuvieron muertes tempranas.

Todos recibieron un primer ciclo de Arabinosido de citosina a dosis de 100mg/m² en infusión continua cada 12 horas por 14 dosis y Mitoxantrona a dosis de 8 mg/m² en infusión durante dos horas diariamente por tres días (ARA-C/Mitox 7/3).. La fase de mielodepresión se siguió intrahospitalariamente y como tratamiento concomitante de soporte recibieron, protectores de mucosa gástrica, profilaxis antimicótica con nistatina, medidas de aislamiento inverso, profilaxis de hiperuricemia mediante alcalinización de la orina por administración de soluciones intravenosas alcalinizadas además de administración de alopurinol; se les mantuvo también apoyo transfusional constante con paquetes globulares y concentrados plaquetarios y de fésesis.

De los treinta pacientes 15 eran mujeres y 15 hombres; el rango de edad osciló entre 16 y 64 años con un promedio de 29 años.

Con respecto a la clasificación morfológica, dieciocho pacientes presentaban leucemia aguda linfoblástica y doce leucemia aguda mieloblástica. Según su estado de enfermedad 26 se encontraban en recaída y cuatro en segunda recaída; de estos últimos uno padecía leucemia linfoblástica y los otros tres leucemia mieloblástica.

Una vez terminada la fase de mielodepresión se evaluó el estado de la enfermedad y si se encontraba en remisión completa se administraron dos ciclos más de Ara-C/Mitox pero en menor duración; 5/2. Nueve pacientes alcanzaron la remisión completa, un paciente quedó en remisión parcial que junto con 12 que no respondieron se agruparon en fracaso (13), ocho pacientes fallecieron durante la fase de mielodepresión y sólo se evaluó la toxicidad. De los pacientes que alcanzaron la remisión completa siete eran leucemias linfoblásticas y dos leucemias mieloblásticas, además todos los pacientes que respondieron se encontraban en primera recaída.

La respuesta global del esquema fue del 30% con 43,4% de fracasos y 26.6% de muertes en reinducción (Muertes Tempranas), si bien los resultados no son estadísticamente significativos ya que la frecuencia observada no fue mayor que la frecuencia esperada. ($\chi^2_{exp} > \chi^2_c \Rightarrow 4.605$ o $p < 0.05$)

Con respecto a las características de los pacientes, determinadas en base a los resultados destacamos las que obtuvimos diferencias. El promedio de edad fue similar (29.9 años en remisión completa vs 26.6 en fracasos). Los niveles de hemoglobina también fue similar al igual que el nivel de plaquetas el momento de iniciar el tratamiento.

A diferencia de lo anterior el nivel de leucocitos fue muy bajo en los pacientes que fracasaron comparado con los que entraron en remisión (RC 8500 vs Fracaso 1600). El porcentaje de blastos en la médula ósea al momento del diagnóstico de la recaída también fue muy diferente ya que presentaron en promedio 26.6% de blastos en médula ósea los pacientes que alcanzaron la remisión completa contra 76% los pacientes que fracasaron.

Otro dato importante con diferencia entre los dos grupos fue la duración de la remisión completa previa, ya que los que alcanzaron la remisión completa tenían 453 días en promedio y los que fracasaron tenían 215 días en promedio de duración la remisión previa, respectivamente.

Los demás datos registrados en la hoja de captura de dato al momento del diagnóstico y al momento de la recaída no tuvieron diferencias importantes entre los dos grupos.

Con respecto a la toxicidad del esquema, la toxicidad no hematológica fue básicamente alopecia, estomatitis, náusea y vómito las que fueron transitorias, no se presentó elevación significativa de las enzimas hepáticas ni de los índices renales.

La toxicidad hematológica fue la más importante presentándose por igual la duración de la misma en los diferentes grupos; trombocitopenia de 16 días de duración y neutropenia de 21 días de duración. La mielodepresión se relacionó con la causa de muerte en reinducción ya que todos fallecieron en cuadros infecciosos graves y sólo dos pacientes tuvieron además sangrado importante, a sistema nervioso central uno y hemorragia pulmonar en otro que pudieron contribuir a su deceso.

La duración de la remisión en promedio fue de 6.6 meses y un paciente se mantenía en remisión completa a los 18 meses del tratamiento.

X DISCUSION

Con respecto a las leucemias en recaída aún cuando los esquemas terapéuticos siguen siendo experimentales, existen algunos conceptos ya bien claros. Los resultados de una segunda inducción a la remisión son mejores para los pacientes jóvenes que en los pacientes ancianos, igualmente es conocido que es mejor el pronóstico para los pacientes que previamente han tenido una primera remisión prolongada y también es cierto esto para los pacientes que tienen un buen estado general. Se dice también que en general la respuesta con los mejores esquemas que también son los más tóxicos, van desde 30 al 65% para pacientes jóvenes y del 25% para pacientes ancianos. La duración de la segunda remisión siempre será más corta que la primera y la tercera más corta que la segunda. Con los mejores esquemas esta duración de la segunda remisión es de 6 meses. Por lo tanto el trasplante de médula o sea es el único tratamiento probado capaz de sostener remisiones prolongadas en leucemias en recaída o refractarias. Incluso un 10% de ellos puede ser curados con trasplante (26, 27, 28).

En nuestro trabajo si bien tuvimos al inicio un grupo de más de cincuenta pacientes, la dosis inicial de mitoxantrona de 12mg/m² hubo necesidad de ajustar dado la gran toxicidad que

presentaban nuestros pacientes obteniendo así muertes tempranas intolerables. Por lo tanto sólo logramos homogenizar 30 pacientes son un mismo esquema. La distribución por sexo fué similar sin que influyera en la respuesta; la edad de los pacientes también fué similar y comprendía en realidad pacientes jóvenes; la mayoría en la tercera década de la vida. A pesar de que partimos de la base que el reducir dosis en reinducción reduce la probabilidad de remisión, .obtuvimos un buen porcentaje de remisiones. El esquema modelo lo utilizó Paciucci con la mitoxantrona a 10mg/m², obteniendo 65% de remisión completa en 32 pacientes en primera recaída y 23% de remisiones en 13 pacientes refractarios. En nuestro caso los pacientes que respondieron estaban en primera recaída sin ver respuesta en los de segund recaída; debemos contemplar que la dosis de mitoxantrona fué reducida en intensidad. En la tabla 6 hacemos una comparación de los resultados de trabajos similares en grupos similares, si bien estamos concientes de lo difícil de hacer comparaciones con trabajos que no peden ser homegéneos en cuanto a número de pacientes, edades, estado de la enfermedad, dosis administradas y estado socioeconómico y nutricional de los pacientes. Hiddmen y Arlin utilizaron dosis intermedias de ara-c en 11 pacientes con enfermedad refractaria (30), obteniendo respuesta en 7 pacientes.

Steuber del Pediatric Oncology Group utilizó un esquema similar con Ara-c y Mitoxantrona en 6 niños variando la dosis de Mitoxantrona de 6 a 8 miligramos; sólo obtuvo respuesta en un paciente con dosis de Mitoxantrona a 7mg/m² y en otro con dosis de 8mg/m², no le pareció limitante la toxicidad hematológica por lo que sugirió en ese trabajo que se debían escalar las dosis de Mitoxantrona, en 8 pacientes mas aumentando la dosis obtuvo remisiones de cinco de ellos (34).

Wiernik en 1985 (32), utilizó este esquema en pacientes leucemia de novo, sin encontrar toxicidad importante y con respuestas del 50%. Esto contrasta con la importante cantidad de muertes tempranas que tuvimos en nuestro trabajo. Arlin en 1986 (33) utilizó el mismo esquema y lo compara con daunorrubicina/ara-c, no tuvo diferencias estadísticas en sus resultados con respecto al tipo de antracíclico usado, sin embargo de los 66 pacientes que recibieron Mitoxantrona, 30 obtuvieron la remisión completa, siendo mas frecuente esta en los menores de 60 años. Por lo último Prentice (34) utilizó el mismo esquema pero dividió a los pacientes en refractarios y en recaídas observando mejor respuesta en los últimos. Todos estos trabajos reúnen 150 pacientes con una respuesta global del 42% con esquemas similares, por lo que nuestros resultados son similares, aunque con toxicidad importante.

- Con respecto a la duración de la remisión ninguno de los trabajos reporta sobrevidas mayores de los siete meses. Los esquemas con mejor sobrevida lógicamente son mas agresivos y las muertes tempranas mas altas.

CONCLUSIONES

I.

El esquema propuesto produce un porcentaje de remisión completa similar a lo reportado en la literatura

II.

El esquema resulto ser mas efectivo en las leucemias linfoblasticas que en mieloblásticas.

III.

La duración de la remisión previa y el porcentaje de blastos en medula ósea al momento de la recaída influye sobre la respuesta al esquema

IV.

La toxicidad más importante sigue siendo la hematología y es la directamente responsable de las muertes

V.

Dada la toxicidad hematológica, el esquema podría rescatar más pacientes si se acortara la fase de mielodepresion, tal vez con mayor apoyo por ejemplo con el uso de factores Estimuladores de Colonias.

VI.

La mejor caracterización única del paciente desde el punto de vista morfológico, fenotípico y citogenético permitirán dar un mejor tratamiento inicial, así como valorar la indicación de trasplante en los pacientes de alto riesgo.

VII.

Aún no existe un tratamiento ideal por lo que es importante el realizar estudios clínicos con nuevas estrategias de tratamiento.

TABLA 1

**LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA
SEGUNDA REMISION SEGUN LA DURACIÓN DE LA PRIMERA**

DURACION DE LA PRIMERA REMISION	PORCENTAJE DE SEGUNDA REMISION
< 6 MESES	12%
6 A 12 MESES	37.5%
1 A 2 AÑOS	42%
MAS DE 2 AÑOS	69%

REES J.K.H. 1990

TABLA 2

**LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA
SEGUNDA REMISION POR EDAD**

EDAD	% DE REMISION
0-39	42%
40-59	25%
> 60	19%

REES J.K.H. 1990

TABLA 3

LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Nx Total de ptes		30
Sexo	M/F	15/15
Edad Promedio (Rango)		29 (16 - 64)
LLA		18
1a recaída	17	
2a recaída	1	
LMA		12
1a recaída	9	
2a recaída	3	

H.E. C.M.N. IMSS

HEMATOLOGIA

TABLA 4

LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES QUE FALLECIERON DURANTE LA INCUCCION A LA REMISION

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA	3
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	5
EDAD	33(16-56)
HEMOGLOBINA AL DIAGNOSTICO	7 . 7 GRS
LEUCOCITOS AL DIAGNOSTICO	15.700 mm ³
PLAQUETAS AL DIAGNOSTICO	140.000 mm ³
% DE BLASTOS DE M.O. A LA RECAIDA	63%
DIAS DE NEUTROPENIA POR QUIMIO	19
DIAS DE TROMBOCITOPENIA POR QUIMIO	19

TABLA 5**LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA**

	RESULTADOS	
	R.C.	FRACASO
Nx PTE	9(30%)	13(43.3%)
LLA / LMA	7 / 2	8 / 5
Hb	29.9	26.6
LEUCOCITOS	8.500	1.900
PLAQUETAS	76.000	116.000
% B1 EN M.O	26.8%	76 %
R.C. PREVIA (días)	453	215
NEUTROPENIA (días)	21	21
TROMBOPENIA	17	16

H.E. C.M.N. IMSS**HEMATOLOGIA**

TABLA 6

LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA
COMPARACION DE RESULTADOS

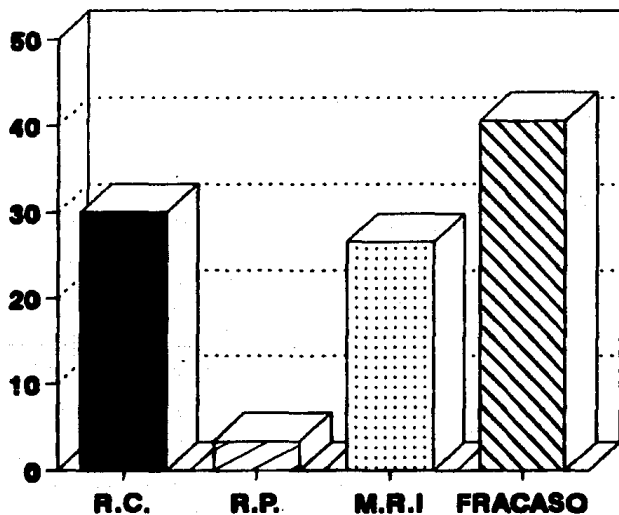
AUTOR	MITOX. mg/m ² xdias	ARA-C mg/m ² xdias	NXPTE/ NXRPTA
Heddemann/Arlin (1985)	10-12/3-5	1000/7	11/7
Steuber (1985)	6-8/3	100/7	14/7
Arlin (1986)	12/3	100/7	63/30
Wiemik (1985)	10/3	100/7	23/7
Prentice et al (1985)	10/5	100/7	8/4
Presente trabajo	8/3	100/7	30/9
TOTAL.....			149/64

H.E. C.M.N. IMSS
HEMATOLOGIA

LEUCEMIAS AGUDAS

RESPUESTA GLOBAL

% DE PTES



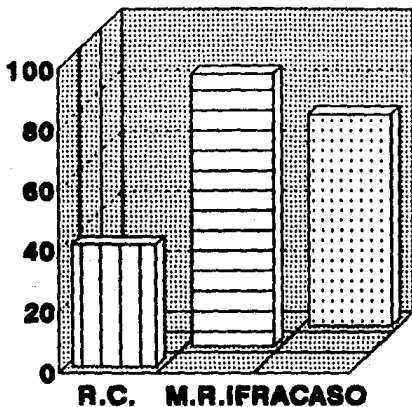
■ R.C.(Rem.Completa) ▨ R.P.(Rem.Parcial)
▤ M.R.I.(M.enReinducción) ▩ FRACASOS




H.E C.M.N Grafico # 1
HEMATOLOGIA

LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS EN RECAIDA

COMPARACION DE RESPUESTAS EN BASE
A % DE BLASTOS A LA RECAIDA

% DE BLASTOS

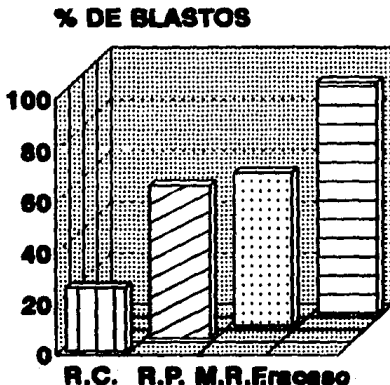


FRACASO			70
MORTE EN REIND.			90
REM.COMPL		40	

**H.E.C.M.N.
HEMATOLOGIA
GRAFICO # 2**

LEUCEMIAS MIELOBLASTICAS EN RECAIDA

COMPARACION DE RESPUESTAS EN BASE
A % DE BLASTOS A LA RECAIDA

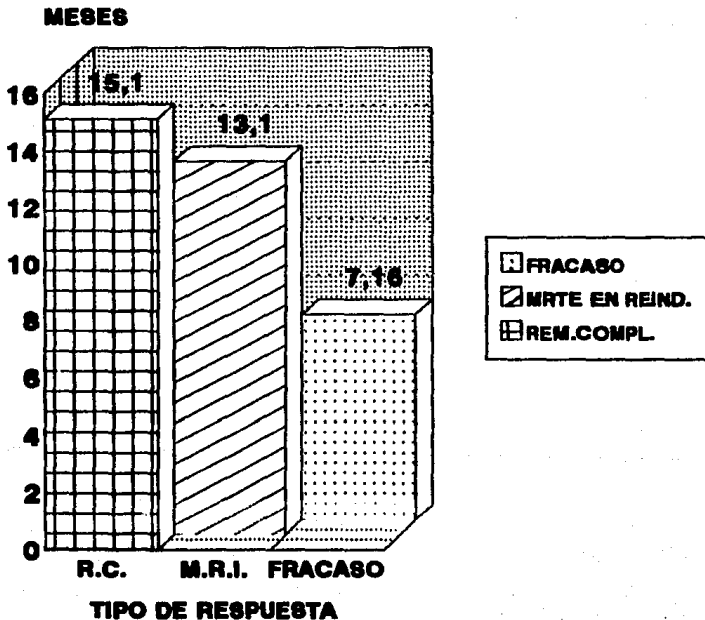


FRACASO					80
MRTE EN REIND.				60	
REM.PARC			60		
REM COMPL		25			

**H.E.C.M.N.
HEMATOLOGIA
GRAFICO # 3**

LEUCEMIAS EN RECAIDA

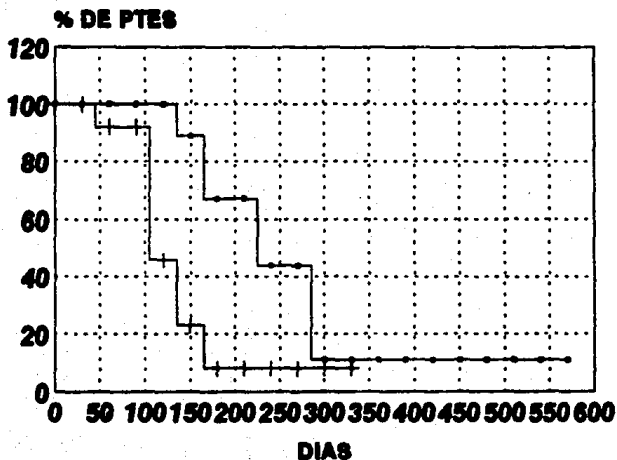
COMPARACION DE RESPUESTAS EN BASE A REMISION COMPLETA PREVIA



H.E.C.M.N.
HEMATOLOGIA
GRAFICO # 4

LEUCEMIAS EN RECAIDA

SOBREVIVENCIA SEGUN RESPUESTA EN DIAS

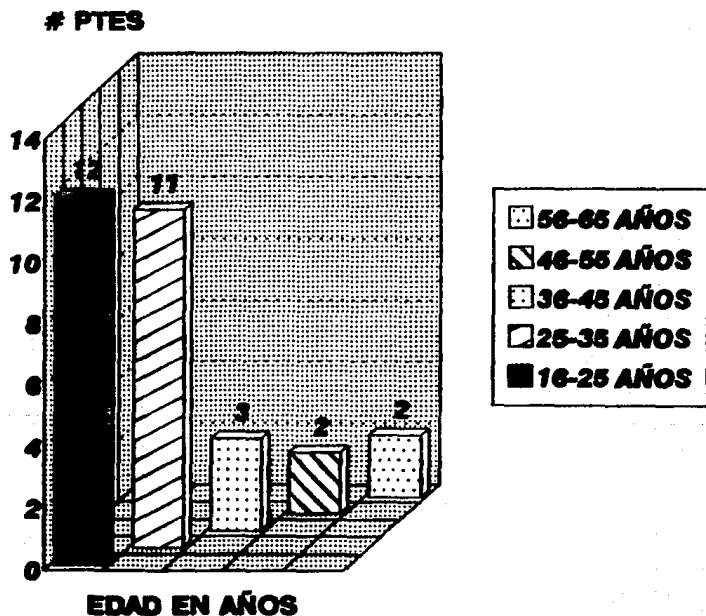


—●— R.C.
—+— FRACASO

H.E.C.M.N.
HEMATOLOGIA
GRAFICO # 5

LEUCEMIAS EN RECAIDA

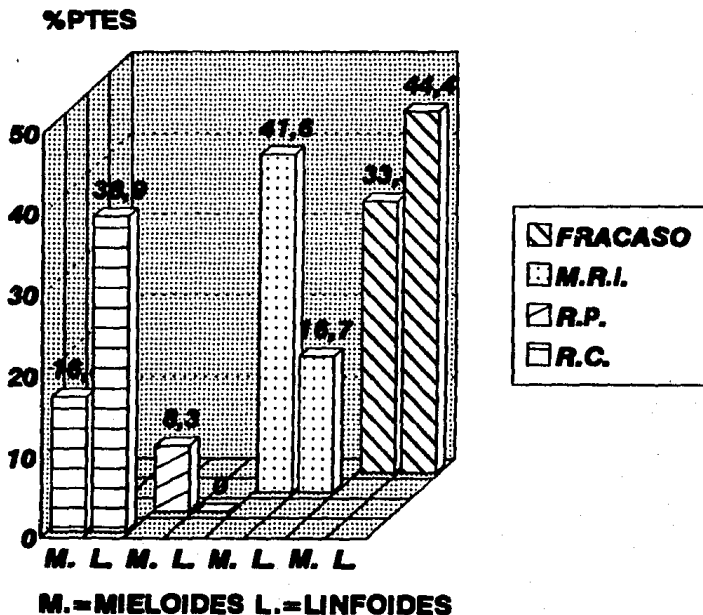
DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD



H.E.C.M.N.
HEMATOLOGIA
GRAFICO # 6

LEUCEMIAS AGUDAS EN RECAIDA

COMPARACION DE RESPUESTAS SEGUN MORFOLOGIA



H.E.C.M.N.
HEMATOLOGIA
GRAFICO # 7

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Takaku F, Urabe A, Mizoguchi H, et al. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of resistance leukemia. *Semin Oncol* 1985;12:144-145.
- 2.- Hiddeman W, Krentzmann H, Straif K, et al. High-dose cytosine regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 1987;69:744.
- 3.- Lazarus HM, Herzig GP, et al. Central nervous system toxicity of High-dose systemic cytosine arabinoside. *Cancer* 1981;48:2577.
- 4.- Sanz A, Martinez J, Borrego D, et al. High-dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in high-risk acute non-lymphoblastic leukemia. *Semin Oncol* 1987;14:18.
- 5.- Paciucci PA, Dutcher P, Cuttner, et al. Mitoxantrone and ARA-C in previously treated patients with acute myelogenous leukemia. *Leukemia* 1987;1:565.
- 6.- Ho AD, Lipp T, Ehninger G, et al. Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia: An active and well tolerated regimen. *J Clin Oncol* 1988;6:213.
- 7.- Bonnett J.H. Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood. *Edin Med. Surg. J.* 1845;64:413-415.
- 8.- Cragie D. Case of disease of the spleen in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. *Edin. Med Sug. J.* 1845;64:400-401.

- 9.- Virchow R. Weisses Blut. N. Notiz Geb Nat Heilk. 1845;36:151-153.
- 10.- Donne A. Cours microscopie complementaire des etudes medicales, anatonie microscopique et physiologique des fluides de l'Economie. JB Bailliere, Paris 1844;pp132.
- 11.- Kempton J., Rees H, Chemotherapy of the Leukaemias in: Freireich J. (ed) News Approaches to the treatment of leukemia. Springer-Verlag. Berlin. 1990:756-7.
- 12.- Neumann E. Ueber myelogene Leukaemia. Berliner Klin Wochensechr.1878;15.69-71.
- 13.- Lissauer H. Zwei falle von leukaemia. Berliner Klin Wochensechr.1865;2:403-404.
- 14.- Forkner C.E. and Scott TFM. Arsenic as therapeutic agent in chronic myelogenous leukaemia: preliminar report. JAMA. 1931;97:3-5.
- 15.- Heilean FR. and Kendall EC. The influence of lidehydro-17-hydroxycorticosterone on the growth of a malignant tursor in the mouse, Endocrinology.
- 16.- Gunz FW. Leukaemia in the past, In: Henderson E and Lister T. A. (eds) Leukaemia. WB Saunders &Co, Philadelphia, 1990.
- 17.- Chabner A. the oncologic end game: Karnofsky memorial lecture. J Clin Oncol 1986;4:625-638.

- 18.- Tsuruo T, Lida H, Tsukagoshi S, Sakurai Y, et al. Overcoming of vincristine resistance in p388 Leukaemia in vivo and in vitro enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine and verapamil. *Cancer Res* 1981;41:1967-1972.
- 19.- Chou T, Arlin Z, Clarkson D, et al. Metabolism of 1-b-D-arabinofuransoycytosine in human leukaemia cells. *Cancer Res* 1977;37:3561.
- 20.- Furth J, Cohen S. Inhibición of mammalian DNA polymerase by the 5'- triphosphate of 1'b-D-arabinofuransoycytosine and the 5'-triphosphate of 9'-b-D-arabinosyladenine. *Cancer Res*, 1968,38:2061.
- 21.- Kessel D, Hall C. Transport and phosphorylation as factor in the antitumor action of cytosine arabinoside. *Science*, 1967,156:1240.
- 22.- Henderson E. and Lister A in: *Leukaemia*. Henderson and Lister (eds) WB Saunders & Co Philadelphia. 1990.
- 23.- Smyth F, Robins B, Leese L. The metabolism of cytosine arabinoside as a predictive test for clinical response to the drug in acute myeloid leukaemia. *Eur J. C ancer*, 1976,12:567.
- 24.- Hiddemann W, Kreutzman H, Lodwing D, et al. Mitoxantrone and High-dose cytarabine in refractory adult acute mueloid leukaemia. *Lancet* 1985,2:508-509.

- 25.- Tewey M, Chen L, Nelson M, et al. Intercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunion reaction of mammalian DNA topoisomerase II. *J Biol, Chem*, 1984,259:9182.
- 26.- Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukaemia in first remission. *N. Eng. J. Med* 1979,301:597.
- 27.- Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al. The treatment of acute nonlymphoblastic leukaemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987,2:243.
- 28.- Applebaum FR. Marrow transplantation for hematologic malignancies: A brief review of current status and future prospects. *Semin Hematol* 1988,25:16.
- 29.- Paciucci Pa, Duchter JP, Cuttner J, et al. Mitoxantrone and ARA-C in previously treated patient with acute myelogenous leukaemia. *Leukemia* 1987,1:565-567.
- 30.- Hiddemann W, Kreuzmann H, Ludwig WD, et al. Mitoxantrone and high-dose cytarabine in refractory adult acute myeloid leukaemia. *Lancet* 1985,2:508-509.
- 31.- Steuber C, Land V, Graham M et al. Toxicity evaluation of dihydroxyanthracenedione in combination with Ara-C, abstracted. *Proceedings of the 76th Annual Meeting of the American Association of Cancer Reserchers. Houston, Texas 1985, p183.*

32.- Arlin ZA, Case D, Wiernik P, et al. A randomized trial of mitoxantrone versus daunorubicin in combination with cytarabine in patients with primary untreated acute myelogenous leukemia, abstracted. Proceedings of the fifth NCI EORCT symposium on New Drugs in Cancer Therapy, 1986,abs:#9.36.

33.- Prentice HG, Winperis Z Robbins G. The current status of novantrone in the treatment of relapsed acute leukaemia, in Ishigami (ed): Recent Advances in chemotherapy; anticancer section. Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto. Tokyo press. 1985 pp1107-1109.