

11235  
Ej.  
2



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Postgrado  
Instituto Nacional de Cancerología

**EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA  
GRANULOCITICA CRONICA CON PULSOS DE BUSULFAN**

**TESIS DE POSTGRADO**

Que para obtener el título de especialista en  
**ONCOLOGIA MEDICA**  
p r e s e n t a

*José Noriega*

**DR. LEOPOLDO BARRIGUETE PARRA**

*Pedro Sobrevilla Calvo*

Asesor: **DR. PEDRO SOBREVILLA CALVO**

Profesor Titular: **DR. JOSE NORIEGA LIMON**



México, D. F.

Marzo 1988



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 esta 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

|                         | pág. |
|-------------------------|------|
| INTRODUCCION.....       | 1    |
| ANTECEDENTES.....       | 2    |
| HIPOTESIS.....          | 10   |
| OBJETIVO.....           | 10   |
| MATERIAL Y METODOS..... | 12   |
| RESULTADOS.....         | 14   |
| CONCLUSIONES.....       | 18   |
| CUADRO Y GRAFICAS.....  | 19   |
| BIBLIOGRAFIA.....       | 26   |

L.C.C.

## INTRODUCCION

"L.M.C. es un enigma en su origen y una fuente de frustración en su tratamiento, sin embargo recientes avances en biología celular, genética molecular y una plétora de datos morfológicos, bioquímicos y citogenéticos de relevancia clínica potencial nos han mostrado muchos datos nuevos acerca de esta enfermedad"

SILVER: A.J.N. Vol. 80 junio 1986.

## LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA

### ANTECEDENTES

#### INTRODUCCION

A pesar de todos los avances en biología celular, genética molecular, morfología, bioquímica y citogenética, el origen de la Leucemia Mielogena Crónica es un enigma y en general ninguna progreso se ha realizado para alterar su historia natural.<sup>(2)</sup>

#### DEFINICION

Es una enfermedad de etiología desconocida caracterizada por leucocitosis y un recuento diferencial típico en sangre periférica y cuyo curso clínico es bifásico.<sup>(1)</sup>

#### ETIOLOGIA

Se han mencionado como factores etiologicos las radiaciones ionizantes, carcinógenos químicos, causavirales, factores genéticos, drogas citotóxicas e inmunosupresión sin que ninguno de ellos pueda explicar el origen de la LM.C.<sup>(1)</sup>

**EPIDEMIOLOGIA:**

En occidente 60% de las leucemias son agudas, 25% son LLC y 15% LGC. se presenta generalmente a los 50 años de edad y no tiene preferencia por algún sexo. (1 y 2)

**PATOFISIOLOGIA:**

De acuerdo a la gran hiperplasia de la M.O. que se encuentra en los pacientes con LMC, se piensa que el defecto en la fase crónica del padecimiento es debido a una expresión de las células pluripotenciales y no a una rápida proliferación anormal o retardo en la diferenciación de estas células. Este defecto podría estar influenciado en parte por abreviaciones en la regulación normal celular, como sería una falla a la respuesta inhibitoria de las células progenitoras de los granulocitos macrófagos al estímulo de la prostaglandina E y la isoferitina ácida o bien a la ausencia o pobre expresión de los antígenos HLA-DR en estas células. (2)

**CUADRO CLINICO.**

Las características clínicas que dominan el padecimiento son mal estado general, molestias abdominales y pérdida de peso. En algunos pacientes en particular en aquellos con cifras

elevadas de leucocitos y plaquetas en forma importante puede presentarse: datos de tirototoxicosis, sordera, vertigo y priapismo. Otros síntomas no tan frecuentes son hipertermia y SD anémico. el signo físico más importante y que predomina en la mayoría de los pacientes es la esplenomegalia, en un 60% se encontrará hepatomegalia y en la minoría de los casos adenomegalias. (1 y 2)

#### LABORATORIO

En la BH se puede encontrar anemia leve a moderada, leucocitosis de más de 200 mil, con un diferencial típico a expensas de neutrofilos y mielocitos y planetas de más de un millón en el 50% de los casos. (1 y 2)

Otro dato característico de la LMC es la elevación de la VIT.B 12 y su capacidad de fijación ocasionada por un aumento en la síntesis y liberación de transcobalamina de tipo 1 a partir de los granulocitos maduros. También se encuentra disminución de la actividad en la fosfatasa alcalina de los leucocitos para lo cual no existe explicación y otros datos menos relevantes sería aumento de la DHL y del Ac. Úrico. (1 y 2).

## CITOGENETICA

La LMC es el cancer humano asociado más frecuentemente con una anomalía cromosomal constante que es el cromosoma Filadelfia, que resulta de la translocación del rompimiento de la banda 34 del cromosoma 9 al cromosoma 22 en la banda 11.21. se considera que el cromosoma Filadelfia se encuentra en el 90 a 95% de los casos de LMC, sin que sea patognomónico de este padecimiento ya que también se encuentra en 5-10% de los casos de LMA y en cerca del 25% de los casos de LLA. (2)

Los oncogenes que se encuentra involucrados de manera, principal en este trastorno genético son c-abl y c-cis ligados a cromosoma 9 y 22 respectivamente y parece ser que es la translocación del c-abl el que se relaciona en forma más cerrada al desarrollo de la LMC. (2)

## MEDULA OSEA

La M.O. clásica de una LMC es hiperclular con predominio de mielocitos y mieloblastos y con promielocitos menores del 10%. (2)



## GRUPOS PRONOSTICOS

Varios autores han tratado de identificar que características influyen en la sobrevida de los pacientes y en general se considera que las dos características más importantes son el tamaño del bazo y el porcentaje de blastos circulantes y como variables de menor importancia se encontraría la edad y el número de paquetus. (5 y 6)

## CURSO CLINICO

La enfermedad tiene un curso clínico bifásico que consiste en una fase crónica que dura entre 2 y 4 años y otra fase aguda o blástica con duración de 3 a 6 meses. Esta fase blástica puede presentarse como linfoblástica en 20 a 30% de los casos y como mieloblástica en el 70 a 80% de los pacientes. (1 y 2)

## TRATAMIENTO

Desde 1953 el Busulfan ha sido el tratamiento de elección en la fase crónica del padecimiento, aunque algunos autores mencionan que con la hidroxiurea se obtienen mejores resultados lo cual no ha sido demostrado. (1, 2, 4, 10, 11 y 12)

En general el Busulfan se utiliza a dosis de 2 a 4 mgs por MT<sup>2</sup> de S.C por día y se van haciendo ajustes en la dosis de acuerdo a la respuesta hemátologica.<sup>(1)</sup> Douglas en 19 pacientes utilizó altas dosis de Busulfan que consisten en bolos de 50-100 mg cada 2 semanas y obtuvo remisión en todas sus pacientes sin embargo una vez lograda la remisión realizó esplenectomia y posteriormente continuo con dosis de mantenimiento sin que este tratamiento agresivo mejorara la sobrevida de los pacientes.<sup>(18)</sup>

Otros han utilizado protocolos más agresivos como son el L-5 o L-15 del MSK o el ROAP con esplenectomia del MD Anderson sin obtener beneficios significativos en la sobrevida de los pacientes. (7,8, y 16).

En años recientes se ha mencionado al interferón como uno de los medicamentos más eficaces para el tratamiento de la LGC, como lo trata de demostrar TAL PAZ del M.D. Anderson, sin embargo los pacientes que más se beneficiaron de esta terapeutica fueron los de bajo riesgo y el seguimiento del estudio aun es corto para sacar conclusiones significativas. (2 y 9)

Por ultimo es el trasplante de M.O. el único tratamiento que ha demostrado ser capaz de suprimir el Crómosoma filadelfia

en forma duradera, pero solo el 10% de los pacientes con LMC son menores de 30 años y pueden ser susceptibles de trasplante de M.O. Por otro lado se sabe que el 30% de estos pacientes mueren por complicaciones inherentes al trasplante por lo que esta terapeutica solo beneficiara a un grupo muy pequeños de pacientes. (1 y 17)

En conclusión no se ha encontrado aún una terapeutica eficaz y aplicable a la mayoría de los pacientes por lo que en terminos generales no se ha modificado la mortalidad por el padecimiento.

#### SOBREVIDA:

La sobrevida media despues del diagnóstico cuando se deja al paciente sin tratamiento es de 19 meses, con busulfan o hidroxiurea es de 30 a 45 meses, con QT de combinación es de 45-55 meses y probablemente la curación se obtenga con trasplante de M.O. (2, 3, 14 y 16)

#### RADIOTERAPIA Y ESPLENECTOMIA:

Se considera que su utilización en forma prófilactica no mejora la sobrevida de los pacientes ni previene la aparición de la fase blástica. Sin embargo pueden servir para paliar aquellas esplenomegalias dolorosas o bien los casos

dehiperésplenismo persistente. (1 y 15)

#### MORTALIDAD

Se considera que 5% de los pacientes fallecen por hipoplasia medular atribuible al Busulfan. 15% fallecen de enfermedad intercurrente y el 80% fallecen en fase blástica. (13)

Se considera que una sobrevida a un año de 95% y a 2 años de 80% estan dentro del rango esperando, pero si la tasa de mortalidad excede al 10% durante el primer año o 30% en los primeros 2 años, se debe considerar que el tratamiento evaluado es inferior al tratamiento prediccional. (13)

## HIPOTESIS

Desde 1950 en que fue introducido el BUSULFAN, ha sido el tratamiento de elección en la fase crónica de la Leucemia Mielogena Crónica. La dosis standard utilizada es de 4 mg/Mt<sup>2</sup> de superficie corporal por vida V.O. y posteriormente se van disminuyendo las dosis del medicamento de acuerdo a las cifras de leucitos obtenidas, con este tipo de tratamiento excelente remisión clínica es obtenida en la gran mayoría de los pacientes con una toxicidad mínima.

En el INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA el tratamiento de la Leucemia Mielogena Crónica es también el Busulfan, pero a diferencia de la mayoría de los centros Onco-hematológicos del mundo, se utiliza en pulsos de 50-100 mg cada 2 semanas de acuerdo a cifras de plaquetas y leucocitos. De tal manera que nosotros proponemos que las dosis altas de Busulfan son tan eficaces y con mínima toxicidad que las dosis habituales, pero que la remisión clínica se logra en menor tiempo y con menos dosis que las habituales, lo cual repercute de una manera positiva en la economía de nuestros pacientes.

## OBJETIVO

Conocer las características de nuestros pacientes y valorar los resultados y toxicidad de las dosis altas de

**BUSULFAN en los pacientes con LEUCEMIA MILOGENA CRONICA tratados de esta manera en el Instituto Nacional de Cancerología.**

## MATERIAL, Y METODOS

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de LEUCEMIA MIELOGENA CRONICA que fueron visto en la consulta externa del servicio de Leucemias y Linfomas en el Instituto nacional de Canacerología durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 1979 al 31 de dic. de 1986. Se recabó de cada pacientela edad, sexo, tiempo de evolución de su padecimiento, tratamiento previo, sintomatología principal, presencia de esplenomegalia, hepatomegalia o adenopatias, Determinación de crómosma Ph, Determinación de F.A. de los leucocitos, determinación de Vitamina B 12, BH completa desde el inicio de tratamiento hasta la remisión clínica y recaída resultando de Biopsia de Hueso y aspirado de M.O., dosis de busulfan necesaria para la remisión y efectos colaterales del medicamento, presencia de crisis blástica y tipo de esta, por último se analizó cuantos pacientes se encuentra vivos en control, cuantos perdidos y cuantos han fallecido.

### CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Se incluyeron en el análisis de este trabajo a todos los pacientes con diagnóstico de leucemia Mielogena Crónica confirmado por resultados de biometria Hématica completa y

aspirado de M.O., se excluyeron aquellos pacientes en los cuales no se confirmó el diagnóstico de Leucemia mielógena crónica y los pacientes con diagnóstico de LMC que habían sido tratados previamente con Busulfan, radioterapia esplenica o esplenectomía. O se presentaron en fase blástica.



## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 37 pacientes con diagnóstico de LMC y se excluyeron 7 por no reunir los criterios de inclusión. De tal manera que el análisis de este estudio corresponde a 30 pacientes los cuales dividimos en 2 grupos, el grupo A formado por 20 pacientes tratados con dosis altas de Busulfan y el Grupo B formado de 9 pacientes tratados con dosis habituales de Busulfan. El rango de edad de nuestros pacientes es de 16-80 años con una mediana de 36.9 años (Gráfica No. 1). 12 (40%) de los pacientes fueron de sexo masculino y 18 (60%) fueron de sexo femenino (cuadro No. 1). Los síntomas más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron molestias abdominales, pérdida ponderal y malestar general en tanto que el signo físico principal fue la esplenomegalia que en la mayoría de los casos fue masiva (cuadro 2). En 3 pacientes se encontró SD anémico y priapismo y pérdida visual en 1 paciente respectivamente.

El tiempo de evolución de la sintomatología de los pacientes antes de llegar a nuestra institución tiene un rango de 1-60 meses con un promedio de 16.8 (cuadro No. 3).

En la Bb de acuerdo a lo reportado en otras series encontramos Hb en un rango de 3.0 a 12.9 con una mediana de

8.7. leucocitos de 27 mil a 710 mil con unamediana de 363 000 y plaquetas con una rango de 80 mil a 1 900 000 con una mediana de 418 000 y un recuento diferencial típico del LMC con predominio de neutrofilo y mielocitos (cuadros No. 6 y 7 y gráfica No. 2).

A partir de 1981 se determino el Cromosoma Ph en nuestro paciente, este estudio se realizó en el INNSZ por lo que solo (60%) de los pacientes se practicó, resultado positivo en 15(83.3%), en los 3 pacientes restantes no fue posible determinarlo por defectos de técnica en la toma de la muestra de M.O. La vitamina B 12 y FA de leucocitos tambien se realizo fuera del Instituto por lo que de la primera solo se realizo en 11 (36.6%) de los pacientes encontrandose elevada en 6(54.5% y normal en los 5 restantes. La FAL solo se realizó en 3 pacientes (10%) encontrandose disminuida en los 3 casos.

En 9/30 (30%) pacientes tanto la biopsia de hueso como el aspirado de MO fueron compatibles con LGC. en 8 pacientes (26.6%) se hizo DX unicamente en base a biopsia de hueso y en 7 en base al Aspirado de M.O. En 6 pacientes no encontramos reporte de aspirado de M.O. o biopsia de hueso por lo que el diagnóstico se hizo en bases clínicas y de laboratorio.

TRATAMIENTO      La dosis promedio para alcanzar la remi-

sión en el grupo de altas dosis fue de 200 mg de BSF VS 417 mg en el grupo de dosis habituales, el tiempo que tardaron para entrar en remisión fue de 3 meses para ambos grupos sin embargo la remisión fue más prolongada en el grupo de altas dosis 4m VS 1m. De 26 pacientes que se presentaron con esplenomegalia masiva solo hubo 11 R.C. de los cuales fueron 8 en el grupo de dosis altas y 3 en el de dosis habituales. (cuadro 4 y 5). En cuanto a la remisión hematologica ver cuadros 6 y 7 en ningún paciente se práctico determinación de Cromosoma Ph durante la remisión. La sobrevida actuarial de nuestros pacientes es de 60% a 24 meses (gráfica 3) Unicamente 13 pacientes (43.3%) se encuentra en control y 17(56.6%) se ha perdido.

**TOXICIDAD** 1 paciente presenta nauseas y Vómito leve y 2 pacientes presentaron mielosupresión moderada, los 3 pacientes en el grupo de dosis altas de Busulfán.

**CURSO CLINICO** 11 pacientes entraron en fase blástica, 9 fueron de tipo linfoblástica y 2 micloblástica, 6 pacientes han fallecido, 2 estan vivos y 3 se encuentran perdidos.

**RESULTADOS GLOBALES:** En el grupo de dosis altas 12 (57.1%) pacientes entraron en remisión y 9 (42.8%) fallaron para entrar en remisión. En el grupo de dosis habituales 8(88.%) de los pacientes entraron en remisión y solo 1 (11.1%) fallo para entrar a remisión.

## CONCLUSIONES

1. Los pacientes que acuden a consulta al I.N.C. lo hacen en estudios avanzados, por lo que todos quedarían dentro del grupo de alto riesgo y por lo tanto el control de su enfermedad sera difícil.

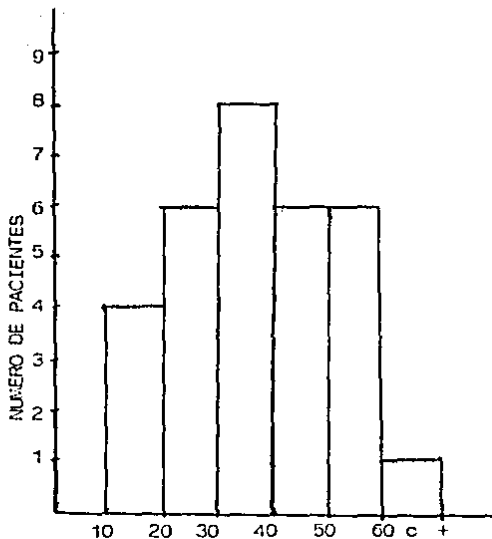
2. Es necesario tratar de realizar en todos nuestros pacientes determinaciones de VIT B 12, fosfatasa alcalina de los leucocitos, Cromosoma Ph, tanto en el inicio del tratamiento como en el momento de la remisión para tener una evaluación mas completa de nuestros pacientes.

3. Aunque no encontramos que las dosis altas de busulfan sean mas efectivas que las dosis habituales, creemos que este tipo de tratamiento es seguro, eficaz, práctico y económico ( 35,000 VS 70,000) para el paciente, por lo que no existe razón para no seguir usandolo.

4. Se debera implementar un método de control efectivo sobre los pacientes, ya que la gran mayoría de ellos se encuentran perdidos.

L.G.C.

EDAD AL DIAGNOSTICO



EDAD AL DIAGNOSTICO

I.N.C. 1987

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

CUADRO No. 1  
L.G.C.  
SEXO

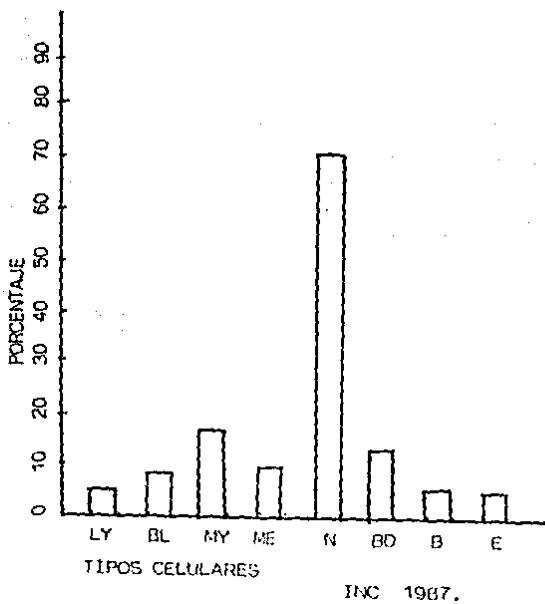
| GRUPO | M  | %    | F  | %    | TOTAL |
|-------|----|------|----|------|-------|
| A     | 7  | 33.3 | 14 | 66.6 | 21    |
| B     | 5  | 55.5 | 4  | 44.4 | 9     |
| TOTAL | 12 | 40.0 | 18 | 60.0 | 30    |

I.N.C. 1987.

CUADRO No. 2  
L.G.C.  
SIGNOS FISICOS

| GRUPO | ESPLENOMEGALIA | HEPATOMEGALIA | ADENOPATIAS |
|-------|----------------|---------------|-------------|
| A     | 19(90.4%)      | 7(31.8%)      | 2(9.0%)     |
| B     | 7(87.5%)       | 6(75%)        | -----       |
| TOTAL | 16(86.6%)      | 13(43.3%)     | 2(6.6%)     |

INC 1987

L.G.C.  
RECUESTO DIFERENCIAL EN BH



CUADRO No.3  
L.G.C.

TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS ANTES DE LLEGAR AL I.N.C.

| GRUPO | RANGO  | PROMEDIO |
|-------|--------|----------|
| A     | 1-60 m | 17.8 m   |
| B     | 1-48 m | 14.4 m   |
| G     | 1-60 m | 16.8 m   |

INC 1987

CUADRO No.6  
L.G.C.  
PARAMETROS HEMATOLOGICOS

|         | GRUPO A                     | GRUPO B                    |                             |
|---------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| INICIAL | REMISION                    | INICIAL                    | REMISION                    |
| HB      | R 5.4-12.9<br>X 8.9         | R 10.7-16.6<br>X 13.8      | R 3.0-13<br>X 8.2           |
| L       | R 100-710<br>X 297          | R 35-35-13 700<br>X 7600   | R 27-635<br>X 430           |
| P       | R 160-1347 000<br>X 480 000 | R 80- 407 000<br>X 211 000 | R 80- 1200 000<br>X 357 000 |
|         |                             |                            | R 97- 224 000<br>160 000    |

INC 1987

CUADRO No.7  
L.G.C.  
PARAMETROS HEMATOLOGICOS

|    | TOTAL                          |                               |
|----|--------------------------------|-------------------------------|
|    | INICIO                         | REMISION                      |
| HB | <u>R</u> 3.0-12.9<br>X 8.7     | <u>R</u> 9.6-16.6<br>X 12.5   |
| L  | <u>R</u> 27-710<br>X 363 000   | <u>R</u> 3500-13700<br>X 7700 |
| P  | <u>R</u> 80- 1900 000<br>X 418 | <u>R</u> 80-408 000<br>X 182  |

INC 1987

CUADRO 4 y 5  
L.G.C.  
TRATAMIENTO

TIEMPO QUE TARDARON PARA ENTRAR EN REMISION

| GRUPO | RANGO  | PROMEDIO |
|-------|--------|----------|
| A     | 1-55 m | 3 m      |
| B     | 1-5 m  | 3 m      |

INC 1987

## CUADRO 6 y 7

I.G.C.

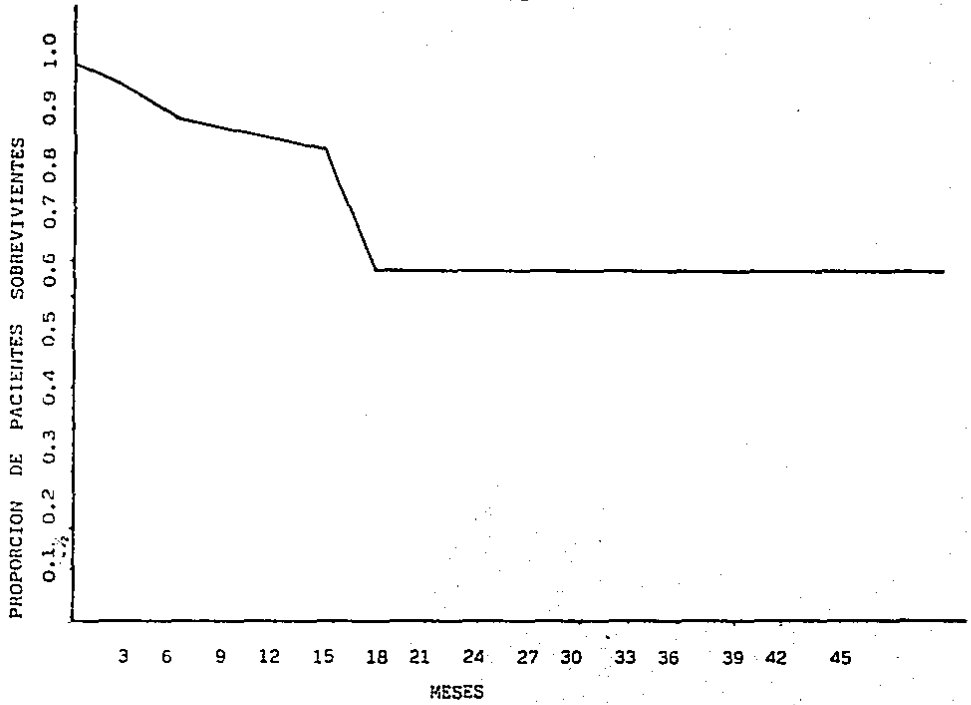
TRATAMIENTO

## DURACION DE LA REMISION

| GRUPO | RANGO  | PROMEDIO |
|-------|--------|----------|
| A     | 1-23 m | 4 m      |
| B     | 1-17 m | 1 m      |

L.G.C.

CURVA DE SOBREVIDA ACTUARIAL



## BIBLIOGRAFIA

1. Spiers: Clin. North 1985.
2. Richard T Silver M.D. F.A.C.P. Robert Gale M.D. Ph D. The American Journal of medicine. June 1986. Volumen 80.
3. Moshe Talpaz, Hagop M. Kantarjian, Kenneth B. McCrede, Michel J. Keating Jose Trujillo and Jordan Gutterman. Blood Vol. 69 No.5 (May) 1987. pp 1280 - 1288.
4. Rex W. Bolin M.D. PhD, William A. Robinson, M.D. PhD, Jeff Sutherland, PHD and Richard F. Hamman M.D. Dr. PH. Cancer 50:1683-1686, 1982.
5. Joseph E. Sokal, Edwin B. Cox. Michele Baccarini, Sante - Tura, German A. Gomez Et Al. Blood Vol. 63 No. 4 (April ) 1984: pp. 789-799.
6. Terening Terjanian, ND, Hagop Kantarjian et al. cancer 59 :297 - 300.
7. Isabel Curringham, Timoty Gee, Monroe Dowling et al. Blood Vo. 53. No. 3 (march), 1979.

8. Jenne P. Hester, MD, Caroline C. Waddell, MD, Charles A. Coltaman Jr. MD et al. Cancer 54: 1977-1982, 1984
9. Norbert Tierderle, Otto Kloke, Rainhardt Csierka et al. Seminars in Oncology, Vol. 14, No. 2 Suppl 2 (June) 1987 pp 29-35.
10. James. D. Griffin. Seminars in Hematology, Vol. 23 No. 3. Suppl. 1 (July) 1986: pp 20-26
11. John M. Goldman. seminars in Hematology, Vol. 15, No. 4. (Oct.) 1978.
12. Peter Jacobs. American Journal of Hematology 22:375-380. (1986).
13. Spiers: British Journal Hematology 22:291. (1976).
14. Bayard Clarkson. Editorial. Journal Clinical Oncology, Vol. 3, No. (Feb) 1985.
15. Peter H Wiernik. Journal Of Clinical Oncology, Vol. 2, No. 4 (April) 1984.

16. Hagop M. Kantarjian, Lijada Velekoop, Kenneth B. McCredie et al. Journal of Clinical Oncology, Vol. 3, No. 2 (Feb) 1985.
17. E. Donall Thomas, M.D. Ronald A. Clift, F.I.M.L.S.; - Alexander Fefer MD ET AL. Annals of internal Medicine 1986; 104: 155-163.
18. Douglas: British Journal Hematology. Vol. 40:59-64 (1978)