

11218

2
20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AVANCES TERAPEUTICOS EN LA LEUCEMIA AGUDA NO
LINFOBLASTICA DEL ADULTO, EXPERIENCIA RECIENTE
Y DE LAS DOS ULTIMAS DECADAS EN EL SERVICIO
DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. JOSE GABRIEL CHAVEZ SANCHEZ



México, D. F.

Abril de 1992

TRABAJOS CON
FALLA DE ORIGEN



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

	Paginas
1.- Introducción	1 - 6
2.- Diagnóstico	7 - 20
3.- Factores pronósticos	21 - 24
4.- Tratamiento de sostén hematológico	25 - 27
5.- Tratamiento específico en pacientes con LAM	
Inducción de remisión	28 - 30
Consolidación	31
Intensificación	32
Transplante alogénico de médula ósea	33 - 35
6. Experiencia en el HE CMN Siglo XXI	
Primera etapa: esquema COPAM	36
Segunda etapa: esquema PAO	36
Tercera etapa: esquema Ara-C+Doxorubicina	37 - 38
Cuarta etapa: esquema TAPA vs VAPA	39
Quinta etapa: esquema Ara-C+Daunorubicina	40 - 56
7. Conclusiones	57 - 59
8. Comentario final	60 - 61
9. Referencias	62 - 69

INTRODUCCION

Las leucemias agudas mieloblásticas (LAM) o también como se les ha denominado, leucemias agudas no linfoblásticas (LANL), son trastornos clonales que se caracterizan por una proliferación hemopoyética aberrante que conduce a una producción de células que con un proceso de diferenciación anormal ¹⁻⁵. Esto origina la acumulación de células malignas y una detención en la generación de precursores mieloides, eritroides y megacariocíticos; lo que produce en la mayoría de los casos un síndrome de insuficiencia medular ; en ocasiones con liberación , a veces masiva de células inmaduras (blastos), hacia el torrente sanguíneo ¹⁻⁷.

Dejada a su evolución natural, la enfermedad es fatal en pocos meses , pudiendo el paciente fallecer como consecuencia de complicaciones infecciosas o hemorrágicas ó debido a infiltración masiva en zonas anatómicas especialmente vulnerables, principalmente el parénquima pulmonar o el sistema nervioso central ¹⁻⁶.

La primera descripción de esta enfermedad fué hecha por Velpeau en 1827 en una paciente de 63 años quien desarrolló un padecimiento caracterizado por fiebre, debilidad, y gran hepatoesplenomegalia¹. En 1845, Bennet al informar acerca de pacientes con síntomas similares y con "material purulento en la sangre" introdujo el término de leucocitemia¹. Finalmente fué Virchow quien denominó a esta enfermedad leucemia¹. La etiología de LANL se ha relacionado con exposición ambiental a agentes tóxicos como la radiación ionizante con periodos de latencia que van de 5 a más de 20 años¹⁻³ o, con sustancias químicas como el benzeno; que es el agente etiológico mejor estudiado³⁻⁴. Además es posible producir LANL en alrededor del 10 al 20% de los casos después de utilizar en forma crónica ciertos agentes antineoplásicos: De ellos, los compuestos con mayor potencialidad leucemogénica son: las nitrosureas, los agentes alquilantes y la procarbazona. Existe también cierta predisposición genética para contraer la enfermedad en trastornos diversos como el Síndrome de Down o Klinefelter, así como en otras enfermedades que se caracterizan por la presencia de inestabilidad cromosómica como la anemia de Fanconi, la ataxia teleangiectasia, el síndrome de Bloom y la enfermedad de Von Recklinhausen¹⁻⁴.

La LANL puede presentarse como parte de la historia natural en la etapa final de diversas hemopatías malignas, como ocurre en los síndromes mieloproliferativos crónicos, en la leucemia granulocítica crónica y, también en los llamados síndromes mielodisplásicos, especialmente en aquellos tipos histológicos que se caracterizan por la aparición de blastos en la médula ósea¹⁻⁶.

En los últimos años, se ha tenido un acúmulo de información acerca de como algunos protooncogenes producen leucemia aguda en seres humanos^{1,2,4}. De hecho se han encontrado ciertos arreglos genéticos que se piensa tienen que ver con la activación de protooncogenes, estimulando a las células precursoras a entrar en la fase de síntesis⁴.

En estudios previos, la incidencia de anomalías cromosómicas en LANL oscilaba en un 50%⁸; sin embargo, a medida que las técnicas de mapeo cromosómico han aumentado su resolución, se considera que al menos el 80% de los casos de leucemia mieloblástica tienen alguna anomalía genética⁸⁻⁹. Dichos estudios han sugerido que el número modal cromosómico en estos pacientes generalmente es diploide, oscilando entre 45 a 47 cromosomas. En 1968 Kamada

y cols identificaron una anomalía cromosómica que consistió en un intercambio de material genético entre los grupos C y G de cromosomas. Posteriormente esta anomalía sería identificada como la translocación 8;21 con puntos de ruptura en las bandas 8q22 y 21q22¹⁰. Esta alteración cromosómica varía en cuanto a su incidencia, pero es una de las más frecuentes en la LANL con maduración o M2 de la Clasificación del Grupo Franco Británico Americano (Cuadro 1)⁷.

CUADRO 1
CLASIFICACION DE LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA GRUPO
FRANCO-BRITANICO-AMERICANO
COORRELACION HISTOQUIMICA

SUBTIPO	PEROXIDASA	SUDAN	CEE*	NBEE**	PAS***
M1	+ -	+-	-	-	-
SIN MADURACION					
M2	++	++	++	--	--
CON MADURACION					
M3	+++	++++	+++	-	+-
PROMIELOCITICA					
M4	++	++	++	++	-
MIELOMONOCITICA					
M5	+-	-	-	+++	-
MONOCITICA					
M6	-	-	-	-	+++
ERITROLEUCEMIA					
M7	-	-	-	-	++
MEGACARIOCITICA					

* Cloroacetato-estearasa **Naftil-acetato-estearasa

*** Naftil-butirato-estearasa

Otra alteración cromosómica característica de las LANL es la llamada translocación 15;17, reconocida por Rowley y cols¹¹. Este arreglo denominado $t(15;17)(q22;q21)$ ha sido definido como marcador de la leucemia aguda promielocítica o M3. Estas anomalías cromosómicas y otras más, se han encontrado relacionadas la activación de ciertos oncogenes nucleares como v-H-ras, c-myb y c-myc, que pueden inducir en algunos casos crecimiento tumoral^{12,13}.

DIAGNOSTICO

Los enfermos con LANL suelen tener un cuadro clínico que comienza generalmente en forma brusca. Los síntomas iniciales suelen originarse debido a un síndrome de insuficiencia hematopoyética, de tal manera que al momento del diagnóstico pueden aparecer anemia, púrpura mucocutánea y signos de infiltración en sitios extramedulares, principalmente manifestados por dolor óseo. La aparición brusca de fiebre muy elevada puede estar relacionada con granulocitopenia e infección, proveniente de la propia microflora del enfermo, o bien ser debida a la misma actividad proliferativa del padecimiento ¹⁻⁶.

La mayor parte de los casos presentan pancitopenia periférica, pero puede ocurrir en otros casos leucocitosis, a expensas de blastos; en ocasiones con cuentas cercanas o mayores 100 000/dl. En dicha circunstancia conocida como "crisis blástica", resulta prioritario el empleo de quimioterapia citoreductora o plasmaféresis para la reducción de esta masa tumoral tan elevada; ya que la evolución de esta complicación puede producir la muerte temprana del paciente, principalmente debido a hemorragia pulmonar o en sistema nervioso central ¹⁻³.

Por lo anteriormente mencionado, es de gran importancia para el diagnóstico integral de una LANL el examen del frotis de sangre periférica y el aspirado de médula ósea utilizando la tinción de Wright ¹⁻².

LABORATORIO

La clasificación histológica de LANL fue establecida en forma definitiva por un grupo de morfólogos franceses, ingleses y norteamericanos :Grupo Franco-Británico-Americano (FAB); lo que dió origen a la clasificación que se encuentra vigente desde 1976 y, que resulta hasta el momento la más aceptada en todo el mundo ^{7,14}.

Tradicionalmente se acepta que dicha clasificación se fundamenta morfológicamente en el tipo de célula que predomina y en la celularidad de la médula ósea enferma ^{1,7}.

Históricamente, el término leucemia aguda, implica no solamente el hecho de una pobre diferenciación blástica, sino como en numerosas ocasiones se menciona, su evolución inexorablemente fatal, de ahí la importancia de la clasificación morfológica como un método altamente reproducible de diagnóstico en diversas partes del mundo, e Los tipos reconocidos de leucemia aguda no linfoblástica pueden resumirse como sigue:

Leucemia mieloblástica sin maduración⁷ : Entre el 15%-20% de los subtipos de leucemia aguda no linfoblástica corresponden a esta categoría.

La médula ósea está generalmente infiltrada por blastos muy poco diferenciados, algunos con gránulos azurófilos. En este subtipo no se detecta con frecuencia en el citoplasma la presencia de granulos primarios coalescentes, a los que se les ha denominado "Bastones de Auer". En muchas ocasiones la ausencia de granulos primarios puede hacer a esta leucemia confundirse con variantes de tipo linfoblástico (L1 o L2), y hacer indispensable su distinción mediante tinciones de histoquímica o anticuerpos monoclonales¹⁻³. En este tipo de leucemia (M1), la tinción de mieloperoxidasa es positiva en más del 3% de las células y la tinción de PAS es negativa. Por otra parte la médula ósea contiene como célula acompañante al promielocito, en una proporción generalmente menor del 3%¹⁻⁴.

Leucemia mieloblástica con maduración⁷ : Esta variante morfológico clasificado como M2, demuestra claramente maduración más allá de la etapa de promielocito. Es una de las variedades en el adulto más frecuentes, constituyendo

entre el 25%-30% de las leucemias agudas no linfoblásticas.¹⁻⁴ Estas células contienen generalmente granulos azurófilos prominentes y Bastones de Auer. Entre las tinciones de histoquímica mas claras que la definen estan la mieloperoxidasa, el sudán negro y, en ocasiones una estearasa específica , la cloroacetato-estearasa. Otras tinciones un tanto inespecíficas como la alpha-naftil-acetato estearasa y la butil-acetato estearasa suelen ser negativas. Un hallazgo interesante es que alrededor de la mitad de estos pacientes tienen una translocación de los cromosomas 8 y 21 t(8;21)¹. Entre ellos, el 25% desarrollarán esplenomegalia y el 20% enfermedad extramedular durante el transcurso de su enfermedad¹⁻³. Como células acompañantes en la celularidad de la médula ósea, pueden demostrarse eosinófilos, algunos de los cuales pueden contener Bastones de Auer⁴. En algunos casos existe granulación anormal y cambios displásicos en la serie mieloide acompañante. Las tinciones de Sudán Negro y Mieloperoxidasa, suelen ser ampliamente positivas¹⁻⁷.

Leucemia aguda promielocítica⁷: Este tipo de leucemia clasificada como M3, se caracteriza por la presencia de promielocitos atípicos , tanto en la sangre periférica como

en el aspirado de la médula ósea. Existen dos variantes morfológicas : la hipergranular y la atípica o hipogranular¹⁻³. La variante hipergranular es la más frecuente y representa el 7-15% de todos los casos de leucemia aguda no linfoblástica³. En estos casos, el citoplasma de los granulocitos muestra grandes gránulos azurófilos purpúricos y abundantes Bastones de Aüer. En esta variante, las tinciones de Sudán Negro y Mieloperoxidasa son muy positivas, la tinción de PAS negativa y la tinción de alpha-naftil-cloroacetato estearasa suele ser fuertemente positiva. La imagen morfológica de la médula ósea muestra que más del 30% de la celularidad corresponde a células promielocíticas. Tales pacientes suelen ser jóvenes con edades que oscilan entre los 30-40 años, y no suelen presentar gran leucocitosis. En el 75% de estos casos puede detectarse la translocación cromosómica 15;17 [t(15q+;17q-)]^{1,11}. Estos enfermos presentan al inicio grave trombocitopenia y en la mayoría de los casos evidencia de CID¹⁻³.

La coagulopatía de la leucemia promielocítica puede presentarse en forma primaria o ser secundaria al evento de lisis tumoral que ocurre tras la administración de

quimioterapia combinada, y en muchos casos pueden coexistir CID y fibrinólisis primaria¹. Naturalmente, el tratamiento en ambos trastornos sigue siendo tema de controversia³.

Por otra parte, la variante hipogranular de la leucemia promielocítica es más agresiva, ya que se presenta generalmente con hiperleucocitosis, muchas veces con más de 100 000 células/dl que en el interior de su citoplasma tienen gránulos pequeños que, suelen ser negativos a la tinción de Mieloperoxidasa¹. Ante la presencia de crisis blástica, estos pacientes suelen tener una evolución muy grave y con frecuencia su mortalidad es alta; especialmente durante la etapa de tratamiento de inducción de remisión¹⁻³.

Leucemia mielomonocítica aguda⁷: Es el llamado subtipo M4 de la Clasificación del Grupo Franco-Británico-Americano^{1,7}. Esta leucemia tiene la característica de tener una doble población de células; tanto mieloblastos como monoblastos¹. Dicha variedad de leucemia lleva implícita su capacidad de infiltrar tempranamente tejidos extramedulares, por lo que estos enfermos suelen tener infiltración gingival o en otros

sitios como el sistema nervioso central¹. La morfología medular en esta leucemia es similar a la que se presenta en la variedad M2, excepto por el hecho de que tiene con frecuencia mas de un 30% de monoblastos y monocitos¹, de tal manera que las tinciones de histoquímica que resultan positivas tienen a ambos tipos de células; como son las de: Mieloperoxidasa, Sudan Negro y Cloroacetato-estearasa. El hecho de que existe una proporción importante de células monocitoides queda reflejado en una elevada excreción renal de lisosima sérica¹.

Existe una variante dentro de las leucemia mielomonocíticas que ha sido llamada : Leucemia mielomonocítica aguda con eosinófilos anormales (Mi Eo)⁷. En ella pueden encontrarse en la celularidad de la médula ósea alrededor de un 30% de células eosinófilas displásicas¹. La importancia de esta leucemia es que la infiltración al sistema nervioso central es extremadamente comun¹⁻³. Esta leucemia con eosinófilos anormales que representa el 1-5% de todas las leucemias agudas no linfoblásticas y, posee como marcador cromosómico la llamada inversión del cromosoma 16, entre sus brazos largos y cortos¹. Es de hacer notar que esta variedad de leucemia, a pesar de su tendencia a infiltrar

tempranamente el sistema nervioso central, es muy sensible a la quimioterapia de inducción de remisión, especialmente si posee la anomalía cromosómica citada¹.

Leucemia monocítica aguda⁷: Representa entre el 2-9% de todos los casos de leucemia aguda no linfoblástica¹⁻⁵. Este tipo de leucemia puede dividirse en dos subtipos: Leucemia monocítica pobremente diferenciada (M5a) y Leucemia monocítica bien diferenciada (M5b). La médula ósea de este tipo de leucemias posee la peculiaridad de que el 80% o mas de las células no eritroides son monoblastos, promonocitos y monocitos¹⁻⁵. En la variedad M5a, los monoblastos son poco diferenciados, con escasos gránulos citoplásmicos. En cambio los monoblastos mejor diferenciados de la variedad M5b, poseen el clásico núcleo cerebriforme de las células monocitoides¹⁻³. Generalmente se trata de pacientes jóvenes con signos de pronóstico desfavorable como: infiltración extramedular (hipertrofia gingival, infiltración al sistema nervioso central, infiltración a la piel y hepatoesplenomegalia). La infiltración al sistema nervioso central suele ser muy importante y ocurre en mas del 20% de los casos¹. Curiosamente la respuesta de estos enfermos a los tratamientos de inducción de remisión es

extraordinariamente variable oscilando entre un 50-70%¹⁻⁶.

Eritroleucemia⁷: La eritroleucemia aguda o leucemia mieloblástica variedad M6 del Grupo Franco-Británico-Americano, es una leucemia rara que ocurre entre el 3-5% de todos los casos de leucemia aguda no linfoblástica¹. Esta enfermedad ha sido denominada con frecuencia Síndrome de Di Guglielmo, en honor de su descubridor¹. Los criterios de diagnóstico incluyen a más del 50% de las células nucleadas de la médula ósea como precursores eritroides atípicos, coexistiendo con 30% o más de promielocitos y mieloblastos¹⁻³. Ciertamente, los eritroblastos en esta variante exhiben anormalidades como núcleos multilobulados, núcleos múltiples, picnosis, cariorrexis y pronormoblastos gigantes con displasia¹⁻⁵. Típicamente la reacción de histoquímica que más sugiere el padecimiento es la tinción de PAS que resulta en ellos intensamente positiva¹. En ocasiones tinciones para hierro intracelular como la de Azul de Prusia son fuertemente positivas y revelan entre la población eritroide la presencia de sideroblastos en anillo¹. Es de hacer notar que en este tipo de leucemia y gracias a los avances en el conocimiento de la ultraestructura del eritrocito, se ha encontrado un

marcador de membrana que puede detectarse mediante un anticuerpo monoclonal que se une a la Glicoforina A de la membrana celular¹.

Generalmente los pacientes con leucemia eritroblástica (M6), son pacientes cuya edad media fluctua entre los 50 años. Sintomáticamente, estos enfermos se enfrentan al problema de tener una eritropoyesis ineficaz y, por lo tanto inician sus síntomas con síndrome anémico rápidamente progresivo. En menos del 25% de estos casos se presenta hepatoesplenomegalia como un hallazgo inicial y, en algunos enfermos ocurren ciertas anomalías inmunológicas como la presencia de anticuerpos contra Factor Reumatoide y la Prueba de Coombs que resulta positiva⁵. Como leucemia secundaria a un síndrome mielodisplásico, la Enfermedad de Di Guglielmo representa alrededor del 20% de estos casos³.

Leucemia megacarioblástica⁷: También se trata de una leucemia rara que representa alrededor del 3 al 7% de todos los casos de leucemia mieloblástica¹⁻⁵. Dada su evolución clínica, con aspirados de médula ósea secos por mielofibrosis inicial; se le ha denominado en el pasado "mieoesclerosis maligna"¹. Su incidencia se ha demostrado,

es mucho mas alta en enfermos que tienen en la fase final mielofibrosis, como son los síndromes mieloproliferativos crónicos en su conjunto, especialmente la mielofibrosis con metaplasia mielolde agnogénica¹.

Los megacarioblastos no son fáciles de identificar ya que son células muy heterogéneas, y con frecuencia son indistinguibles de las variedades M1 o M2 de las leucemias mieloblásticas. Estas células resultan negativas a las tinciones de histoquímica de Mieloperoxidasa, Sudan Negro y Cloroacetato-estearasa. En ocasiones la Alpha-Naftil-Acetato-Estearasa puede resultar positiva; lo cual no suele resultar concluyente en el problema de la identificación de esta leucemia. El diagnóstico exacto de la leucemia megacarioblástica o M7, como también se le ha denominado, requiere de otros métodos como son: identificación de la peroxidasa plaquetaria por técnicas de microscopía electrónica, o con la utilización de anticuerpos monoclonales para identificar las glicoproteínas de membrana relacionadas con diferenciación plaquetaria Ib,IIa/IIIa, o con otros monoclonales dirigidos hacia la detección de la actividad del factor VIII antigénico¹⁻⁶.

Estos pacientes generalmente tienen el antecedente de evolucionar de un síndrome mielodisplásico. Curiosamente poseen cuentas de leucocitos bajas ($>10\ 000/dl$); y la cuenta de plaquetas puede estar normal o incluso elevada¹. El aspirado de la médula ósea inicial suele ser seco por la ocurrencia de mielofibrosis en más del 90% de los casos. Desafortunadamente la historia natural de esta leucemia implica una sobrevida muy corta debido principalmente a un bajo porcentaje de respuestas completas a los esquemas de quimioterapia convencional¹⁻⁵.

En ciertos pacientes resulta muy difícil distinguir desde el punto de vista morfológico una leucemia aguda linfoblástica (LAN) de una LANL, como suelen ser los casos con LANL poco diferenciada o MI (FAB) de las LAL del adulto o L2 (FAB). En estos casos se debe recurrir a otras técnicas que resultan indispensables para el reconocimiento de los blastos linfoides o mieloides, mediante el análisis de marcadores definidos de la membrana o bien con el uso de pruebas tintoriales en su núcleo celular como es la demostración de la actividad de la enzima nuclear deoxinucleotidil-transferasa-terminal (TdT) cuya positividad es característica de la LAL¹⁵, o bien

mediante el marcaje de las células con anticuerpos monoclonales.^{1,15}

En el Cuadro 2 se muestran diversos tipos de anticuerpos monoclonales que resultan marcadores útiles para distinguir ambos tipos de leucemia: LAL vs LANL en aquellos casos donde la morfología y la histoquímica no arrojan resultados definitivos^{1,15}.

CUADRO 2

**ANTICUERPOS MONOCLONALES UTILES PARA DIFERENCIAR ENTRE
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA Y LEUCEMIA AGUDA NO
LINFOBLASTICA**

LEUCEMIA MIELOBLASTICA		LEUCEMIA LINFOBLASTICA	
Mo1	CD 11	CALLA	CD 10
MY7	CD 13	T11,Leu 5	CD 2
Mo2,MY4	CD 14	T4, Leu 3	CD 4
MY1	CD 15	Leu 1	CD 5
MY9	CD 33	T8,Leu 2	CD 8
GP IIb/IIIa	CD 41	B4	CD 10
GP Ib	CD 426b	B1	CD 21

CD. Denominación del sitio de diferenciación.

GP. Glicoproteína de membrana plaquetaria

CALLA Antígeno común de la leucemia aguda
linfoblástica

FACTORES PRONOSTICOS

Se han definido una serie de características clínicas que pueden ser factores pronósticos en la leucemia aguda no linfoblástica del adulto. Sin embargo el factor pronóstico mas consistente es sin duda la edad; ya que los pacientes mayores de 60 años toleran deficientemente el uso de quimioterapia¹⁻⁶. Sin embargo puede decirse que una vez que el enfermo logra remisión completa, su duración no estará en funcion directa de este parámetro¹⁷. Otro factor de pronostico desfavorable lo constituye la existencia de un padecimiento hematológico previo, frecuentemente un síndrome mielodisplásico que suele responder pobremente a la quimioterapia; ya sea con una persistente fase de mielodepresion grave, que generalmente termina por recuperarse con la emergencia de células blasticas^{1,16-20}.

Tambien es de hacer notar que aquellos enfermos que inician su padecimiento en crisis blástica (con mas de 100 000 celulas/dl), responden inadecuadamente a la quimioterapia de inducción de remisión^{16,17}. Recientemente, otros estudios in vitro han señalado que el porcentaje de células leucémicas que se encuentran en fase de síntesis (lo que ha

sido establecido por el índice de marcaje in vitro), correlaciona con la posibilidad de lograr remisión completa, es decir; si el paciente tiene una masa tumoral que se encuentre predominantemente en la fase S, responderá mejor a la quimioterapia que aquel enfermo que posea la mayor parte de sus células tumorales en la fase de reposo^{16,17}. Un índice de marcaje elevado correlacionará con una buena respuesta, lo que no sucederá con un índice de marcaje bajo.

Sin embargo la mayor capacidad que un paciente posee y que determina su respuesta a los tratamientos de inducción de remisión, es su capacidad para tolerar tal quimioterapia, y ello puede depender de factores intrínsecos a cada enfermo¹⁶. En el Cuadro 3, se ilustran los factores que a la fecha han sido identificados como de significancia pronóstica en la obtención de remisión completa en adultos con leucemia aguda no linfoblástica¹⁶.

CUADRO 3
FACTORES PRONOSTICOS EN LANL¹⁻²

FACTOR	FAVORABLE	DESFAVORABLE
EDAD	< 50 ANOS	> 60 ANOS
LEUCEMIA	DE NOVO	SECUNDARIA
LEUCOCITOS/dl	< DE 25,000	> DE 100,000
CID	AUSENTE	PRESENTE
TIPO	M3 M4	M3a, M3b, M6, M7
CITOGENETICA	t(15;17), inv16	del 5,7,8
	NORMAL	Phi +
CUERPOS DE AÜER	PRESENTES	AUSENTES
IN VITRO		
ENSAYO CLONOGENICO	CRECIMIENTO NL	ANORMAL
MEDULA OSEA		
FIBROSIS	AUSENTE	PRESENTE
CITOREDUCCION	RAPIDA	LENTA
No DE CICLOS	UNO	MULTIPLES
PARA REMISION		
PRONORMOBLASTOS		
ANORMALES	POCOS	ABUNDANTES
EOSINOFILOS	PRESENTES	AUSENTES

Cabe señalar que en diversas series ¹⁻²⁰, el porcentaje de casos que logra una inducción exitosa oscila entre un 50-65% y, la mayor parte recaen en el transcurso de los 18-24 meses ¹⁶⁻²¹.

Como se mencionará posteriormente, la experiencia obtenida en el Hospital de Especialidades el Centro Médico Nacional, es similar en cuanto a los valores obtenidos durante la inducción de remisión a la obtenida en otros estudios.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la LANL puede dividirse en 2 tipos principales: I. Tratamiento de sostén hematológico y, II. Tratamiento específico con quimioterapia ^{1,2}.

I. TRATAMIENTO DE SOSTEN HEMATOLOGICO:

El tratamiento de sostén hematológico debe iniciarse desde el momento del diagnóstico. La evaluación inicial del enfermo abarca la utilización de diversas pruebas de laboratorio que son básicas para la detección de complicaciones principalmente infecciosas o hemorrágicas: biometría hemática completa; química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de funcionamiento hepático completas, perfil de coagulación que incluya TP, TPTa, TT, fibrinógeno, cuenta de plaquetas y tiempo de lisis de euglobulinas, así como cultivos de piel, mucosas, orina y heces ^{1,2}. La teleradiografía de tórax inicial puede aportar información adicional sobre la existencia de infección en pacientes neutropénicos. En ausencia de fiebre, si no hay evidencia de infección detectada clínicamente o por algunas de las pruebas antes mencionadas, resulta razonable no administrar antibióticos de amplio espectro, sin embargo, como ocurre en muchos de los casos, la

presencia de fiebre mayor de 38.0oC en el paciente granulocitopénico (con menos de 500 neutrofilos/dl), aún sin evidencia de infección una vez practicados hemocultivos, y en un lapso no mayor de 24 a 48 hrs debe iniciar tratamiento con antibióticos activos contra Pseudomonas. Asimismo los enfermos con cuentas plaquetarias menores de $20 \times 10^9/L$, deben recibir transfusiones de plaquetas (obtenidas preferentemente de donador único mediante procedimientos de aféresis) profilácticamente ^{1,2}.

Otras medidas generales de sostén hematológico y que están destinadas a evitar complicaciones debidas a la aparición de lisis tumoral incluyen la administración de alopurinol (300 a 900 mg diarios) y la alcalinización de la orina, principalmente para evitar nefropatia tubular por depósitos de uratos insolubles, así como también la hiperhidratación del enfermo con soluciones parenterales a razón de (2000 a 3000 cc/m2 de superficie corporal).

Medidas adicionales como el aislamiento en cuartos de flujo laminar o aislamiento inverso, la administración profiláctica de agentes antibacterianos como ciprofloxacina (500mg cada 12 horas por vía oral), y agentes antifúngicos como nistatina oral (500 000 U cada 6-8hrs) o ketoconazol

(600 mg cada 24 hrs) para evitar micosis profundas, en especial candidiasis, han tenido también aceptación general 1-2,17-20

II. TRATAMIENTO ESPECIFICO EN PACIENTES CON LANL:

II.1.-INDUCCION DE REMISION.

Esta etapa terapéutica es crucial y, de su buen funcionamiento depende la posibilidad de llevar a cada enfermo a la desaparición clínica y de laboratorio de su enfermedad y con ello a la restauración la función hematopoyética ¹⁶⁻²¹. Es de hacer notar, que el tratamiento de inducción de remisión no está exento de riesgos, ya que dicha quimioterapia produce un porcentaje de morbimortalidad que oscila entre un 30 - 40%. Según Preisler, existen diversos tipos de fracaso terapéutico en la etapa de inducción de remisión, y entre las más importantes como productoras de mortalidad se tienen la mielodepresión prolongada, que ocurre en alrededor del 30% de los casos de LANL, y la persistencia de la actividad leucémica (resistencia tumoral primaria) que suele presentarse en el 10% de los casos ²¹.

Como se ha mencionado, durante la etapa de inducción ocurren factores de buen o mal pronóstico para el logro del estado de remisión completa y duración de la misma (sobrevivida libre de enfermedad). El más importante parece ser la edad ya que en general, los pacientes mayores de 60 años,

toleran pobremente la quimioterapia de inducción de remisión. Los mencionados factores están siendo evaluados mediante estudios prospectivos y utilizando diversos regímenes de quimioterapia².

La importancia de obtener en forma rápida una citoreducción máxima y la remisión completa, quedó demostrada en un estudio prospectivo por Estey y colaboradores; quienes trataron 569 enfermos con LANL de de novo. En dicho estudio resultó evidente que la mayoría de los pacientes lograron el estado de remisión completa antes de completarse el primer mes de tratamiento, es decir; después de la administración del primer ciclo de quimioterapia²². Fue aún más importante demostrar que aquellos pacientes que no entraron en remisión completa tuvieron un curso tórpido, casi siempre con enfermedad refractaria y, por tanto fallecieron en forma temprana^{23,24}. Por ello en los últimos años se ha destacado la necesidad de contar con una quimioterapia de inducción de remisión con agentes antineoplásicos, que combinados resulten cada vez más efectivos. Un avance, más espectacular en este sentido fue el logrado por Yates y colaboradores que probaron por primera vez en la década de los setentas, un esquema de

quimioterapia altamente sinérgico en adultos con LANL combinando un inhibidor de la enzima polimerasa de ADN:el arabinósido de citosina (Ara-C), que fué administrado desde entonces por via endovenosa diariamente por siete días, utilizando la dosis de 100 a 200 mg/m² de superficie corporal (sc), y un antibiótico antitumoral perteneciente al grupo de antraciclénicos;la doxorubicina por via endovenosa ,a razon de 35-45 mg/m² (sc).Este régimen de quimioterapia que se ha vuelto clásico en el tratamiento de la LANL del adulto, es el llamado 7x3. La efectividad de tal esquema para lograr tasas elevadas de remisión completa en adultos con LANL ha sido tal que a la fecha , aún con algunas modificaciones,no ha podido ser superado en forma definitiva; ni tampoco se ha demostrado en estudios controlados que el agregar un tercer agente antitumoral como la 6-tioguanina, pueda elevar significativamente los porcentajes de remisión completa habitualmente logrados con dicho esquema²⁴.

En el presente se estan probando algunas inovaciones a este esquema como la substitución de la Doxorubicina (Adriamicina), por otros antraciclénicos con actividad antitumoral análoga,pero con menor toxicidad sistémica como

Daunorubicina, Epirubicina o Idarubicina o, por otros antibióticos antitumorales (Mitoxantrone); en un intento de optimizar los porcentajes de éxito de la quimioterapia de inducción de remisión que oscilan entre un 35-80 % 25,26

Sin embargo, es necesario hacer énfasis sobre el problema más importante en LANL que es el logro de una supervivencia libre de enfermedad que supere los 5 años y, que se tenga la posibilidad de tener pacientes potencialmente curados. En la actualidad solo un 20% de los casos logran mantener remisiones prolongadas y la mayoría de los enfermos que alcanzan la remisión completa tienen supervivencias libres de enfermedad en promedio de 18 meses 20-26. Por lo anteriormente mencionado, la investigación en el tratamiento de la LANL se ha centrado en encontrar una mejor terapia en la etapa de post-remisión. Se han ensayado para ello las siguientes formas de tratamiento:

1.-Quimioterapia de mantenimiento: Dicho tratamiento incluye la utilización de varios agentes antineoplásicos en dosis bajas, principalmente: Ara-C, 6-tioguanina, BCNU, metrotexate, doxorubicina, vincristina y prednisona) y en

forma cíclica, para evitar en lo posible mielodepresión. La mortalidad atribuible a esta forma de tratamiento es baja (probablemente menor al 2%), pero resulta poco efectiva para el logro de una remisión completa prolongada (menos del 15% de los casos), por lo que la utilidad de esta forma de tratamiento, en la fase de post-remisión en LANL es aun motivo de controversia ²⁷⁻²⁹.

II.2.-QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACION. Se basa en la administración del mismo esquema de quimioterapia de inducción de remisión (en términos de agentes antineoplásicos), o quimioterapia combinada en ocasiones utilizando diversos esquemas que se rotan en forma secuencial). La administración de dichos esquemas de consolidación suele administrarse con intervalos de 4 a 8 semanas, según la tolerancia clínica de cada enfermo y en general continúa mientras persista el estado de remisión completa por un mínimo de 3 años ^{30,31}. Con este tipo de regímenes se han obtenido sobrevividas libres de enfermedad que han oscilado entre los 8 y 20 meses (promedio 18 meses) ^{30,31}.

II.3.-QUIMIOTERAPIA DE INTENSIFICACION. Este enfoque que ha

surgido en forma reciente, implica la administración de quimioterapia agresiva asociada con un mejor sistema de sostén hematológico. El objetivo, una vez lograda la remisión completa es producir una médula ósea hipoplásica para reducir al máximo y eventualmente destruir a la clona leucémica. Las formas de administrar el tratamiento de intensificación son diversas, e incluyen la utilización de dosis altas de Ara-C ($1-4\text{gr}/\text{m}^2$ de sc), como monodroga o con diversos fármacos (daunorubicina, doxorubicina, 6-tioguanina, metrotexate, amsacrina y etopósido entre otros). Aún es poco el número de enfermos evaluados en forma comparativa con este tipo de esquemas, aunque los resultados suelen ser alentadores, sobre todo en enfermos menores de 50 años ya que se han obtenido en algunos casos periodos prolongados de remisión completa que, en ocasiones superan los dos años de evolución. Algunos estudios prospectivos mencionan tasas de remisión superiores al 40%³²⁻³⁴. Como aspecto desfavorable debe mencionarse que se trata de esquemas citotóxicos muy agresivos que requieren de largos períodos de hospitalización y un tratamiento de sostén hematológico intensivo que incluye la administración de plaquetas obtenidas por feresis, medicamentos antifúngicos,

combinaciones de antibióticos de amplio espectro, y medidas de aislamiento, en ocasiones en cuartos con flujo laminar². Aun así la mortalidad temprana en el período de mielodepresión es elevada y oscila entre un 4-22% ³²⁻³⁴.

II.4.- TRANSPLANTE ALOGENEICO DE LA MEDULA OSEA. Este tratamiento debe ser considerado como una forma de "intensificación" radical. Como requisitos de inclusión se requieren pacientes que se encuentren preferentemente en primera remisión, menores de 45 años, que posean un donador idéntico desde el punto de vista del sistema de histocompatibilidad HLA. En tal procedimiento se requiere de una preparación intensiva pre-transplante utilizando la combinación de ciclofosfamida y radiación corporal total o bien, ciclofosfamida y dosis altas de busulfán. Sin embargo el transplante de médula ósea alogénico aún está asociado a una mortalidad temprana que oscila en un 30% ^{35,36}. Los enfermos cuyo transplante es exitoso tienen sobrevividas libres de enfermedad prolongadas en un 40-60% de los casos y, eventualmente la posibilidad de lograr curación ³⁵.

Desafortunadamente, en virtud de que existen limitaciones

dependientes de la edad de aparición de la LANL y de tener un donador histocompatible, sólo el 10% de pacientes con LANL resultan elegibles en la experiencia de diversos autores para efectuar dichos procedimientos terapéuticos 35-37.

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL GMN SIGLO
XXI EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LANL

En la década de los setentas, en el Servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional se iniciaron programas de quimioterapia combinada con objeto de lograr tasas de remisión completa comparables a las obtenidas internacionalmente.

RELACION HISTORICA DE ETAPAS TERAPEUTICAS:

1.-Primera etapa : esquema COPAM.

En 1970 se inició un estudio piloto en que se atendieron 20 enfermos con LANL empleando una combinación con 4 agentes citotóxicos: ciclofosfamida, $400 \text{ mg/m}^2 \text{sc IV}$ en bolo el primer día del ciclo, vincristina , $1.4 \text{ mg/m}^2 \text{sc IV}$ en bolo, el primer día, prednisona, $60 \text{ mg/m}^2 \text{sc VO}$, por 5 días, Ametopterina (metotrexate), $50 \text{ mg/m}^2 \text{sc IV}$ en bolo el primer día y 6 mercaptopurina, $50 \text{ mg/m}^2 \text{sc VO}$ por 5 días . Tal esquema fue denominado COPAM. Dicho grupo de enfermos alcanzó un porcentaje de remision de 50%, aunque un período de sobrevida libre de enfermedad de 8 meses en promedio ³⁸.

2.-Segunda etapa: esquema PAO.

En 1980, se diseñó un régimen de quimioterapia empleando dos fármacos con nulo efecto mielodepresor y un agente citotóxico, todas accesibles en nuestro medio. Esta

combinación llamada PAO, consistió en la administración de 6 ciclos con períodos de descanso de 28 días utilizando: Prednisona, 60 mg/m² de superficie corporal (sc) oralmente por 5 días, arabinósido de citosina, 150 mg/m² de sc IV, en bolo a diario por 5 días (dividida en 3 dosis) y vincristina 1.4mg/m² de sc IV el primer día de cada ciclo. Dicho tratamiento que fue administrado a 38 pacientes con LANL adultos de novo logró un porcentaje de remisión completa de un 58% y una supervivencia media libre de enfermedad de 18 meses lo cual en nuestro medio resultó un importante logro terapéutico³⁹.

3.-Tercera etapa:esquema Ara-C + Doxorubicina (Adriamicina).

Sin embargo en la década de los 80 se habían ya alcanzado tasas de remisión completa superiores que oscilaban entre un 60 y 75% utilizando el esquema 7x3 con Ara-C y Daunorubicina. Debido a lo anterior, se decidió implementar un programa de inducción en el mismo tipo de enfermos utilizando Ara-C y el antraciclínico doxorubicina (Adriamicina), que entonces se encontraba disponible en nuestro hospital. Se protocolizaron 22 enfermos menores de 60 años en los que se administró con menor dosis, Ara-C :100 mg/m² de sc IV durante 5 días y, Doxorubicina :30mg/m² de sc IV en bolo los días 1 y 2 de cada ciclo. Se intentó

administrar en todos uno o dos ciclos de quimioterapia con estas drogas administradas en menos días de lo habitual y, con dosis más bajas. Sorprendentemente, los resultados fueron decepcionantes y contrastaban con los obtenidos en la literatura ya que solo en 4 enfermos (18 %) se logró obtener remisión completa y el resto fueron fracasos; la mayoría (con excepción de 2 pacientes) debido a la persistencia de la actividad leucémica, no obstante que en 13 de estos casos se habían administrado incluso 2 ciclos de quimioterapia de inducción⁴⁰.

En dicho estudio, el tratamiento de sostén hematológico estuvo caracterizado por la administración de combinaciones de antimicrobianos : dicloxacilina en combinación con carbenicilina o amikacina en presencia de fiebre elevada y granulocitopenia grave (< 500 neutrofilos/dl). Si se detectaba síndrome hemorrágico, independientemente de la cuenta de plaquetas existente, se transfundían a diario unidades de plasma rico en plaquetas (en promedio 6 unidades al día) hasta la mejoría del cuadro hemorrágico. Aun de mayor gravedad resulto el hecho de que los pocos enfermos que lograron remisión completa tuvieron una sobrevida libre de enfermedad muy corta (de 6 a 24.

semanas).Esta resultado aun mas breve en aquellos pacientes que no la obtuvieron (2 a 7 semanas)⁴⁰.

4.-Cuarta etapa: Esquema TAPA versus VAPA.

Ante resultados tan desfavorables el esquema con Ara-C + Doxorubicina 7X3 fue substituido por otros programas. Asi, en 1980 se iniciaron en forma prospectiva dos esquemas de quimioterapia con 4 farmacos distintos tratando de incrementar su efectividad en relacion al PAO. En el primer grupo de pacientes se administro el regimen denomonado TAPA que consistio en : tioguanina, 100mg/m² de sc oralmente por 5 dias, doxorubicina (adriamicina), 30mg/m² de sc IV en bolo el primer dia del ciclo, prednisona , 60 mg/m² de sc diariamente por 5 dias y Ara-C, 100mg/m² de sc en infusion continua diariamente por 5 dias. El segundo grupo de enfermos recibio el esquema llamado VAPA que consistio en la administracion de los agentes citotoxicos previamente senalados, con la substitucion de tioguanina por vincristina (1.4mg/m² de sc IV el primer dia del ciclo. De 37 pacientes evaluables (18 con TAPA y 19 con VAPA) se obtuvo remision completa en el 55% y fracasos en el 45% del total. Por otra parte, no se obtuvieron resultados alentadores en cuanto al promedio de duracion de la sobrevida libre de enfermedad ya que oscilo entre 11 y 14

meses para cada uno de estos esquemas⁴¹.

5.-Quinta etapa (actual): Esquema Ara-C + Daunorubicina 7x3.

Como se ve, al iniciar la década de los ochentas el tratamiento con el esquema PAO continuaba siendo el que mejores posibilidades ofrecía en cuanto a la obtención de remisiones y sobrevida libre de enfermedad. No se mencionaba en ninguno de los esquemas referidos que algun paciente tuviese la posibilidad de lograr una sobrevida libre de enfermedad con duracion mayor a 2 años. Posterior al terremoto de 1985 y, acondicionada la sede temporal del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI; una preocupación importante fue, en 1987 reiniciar un ensayo clínico controlado con el objeto de alcanzar una experiencia comparable a la informada internacionalmente utilizando ésta vez la combinación con Ara-C + Daunorubicina (ya accesible en nuestro país), 7x3⁴². Se tuvo entonces la intención de lograr una citoreducción lo mas rápida posible para tratar de disminuir así la clona tumoral rapidamente y valorar así, a través de la administración de 3 esquemas seguidos de dicha combinación el estado de remisión completa y una sobrevida libre de enfermedad mas prolongada. Se utilizó Daunorubicina al ser un antraciclénico con menor toxicidad gastrointestinal

(mucositis) y similar toxicidad medular. Por otra parte se emplearon combinaciones de antibióticos acordes con la experiencia de diversos autores (generalmente una cefalosporina de tercera generación : ceftazidina o ceftriaxona en combinación con amikacina)².

Durante los períodos de fiebre y neutropenia grave también se recurrió en caso necesario a la administración de anfotericina B. En cuanto a la administración de plaquetas; se recurrió a su recolección diaria o al menos cada tercer día ante la presencia de menos de 25 000 plaquetas/dl ó con cualquier número en presencia de actividad hemorrágica, utilizando para ello separadores de centrifugación discontinua (Haemonetics 30-S Blood Processor)¹⁻².

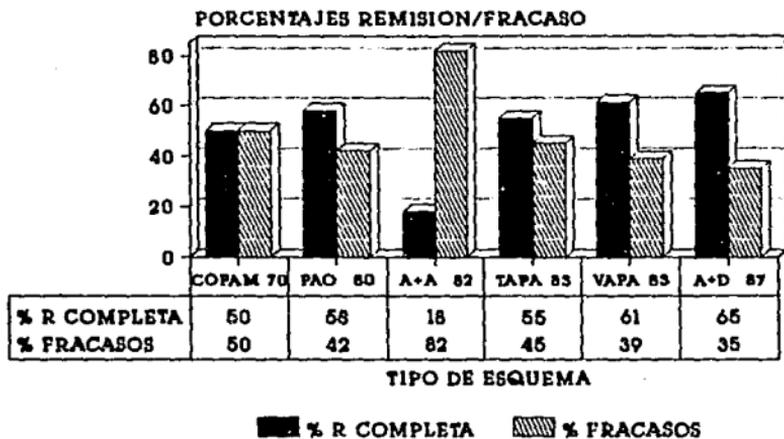
Por otra parte fue intensificado el esquema de quimioterapia al administrar 3 ciclos con periodos de 28 días de descanso para evaluar el tipo de respuesta (remisión completa, parcial o fracaso). Se administró en todos Ara-C (100mg/m² de sc en infusión continua cada 12 horas por 14 dosis , 7 días), y Daunorubicina a razón de 45mg/m² de sc IV en bolo los días 1,2 y 3 de cada ciclo.

Fueron incluidos en forma prospectiva 31 pacientes atendidos de Noviembre de 1986 a Mayo de 1989⁴²

En relación a los tipos histológicos de leucemia en estos 31 adultos, cabe señalar que 5, correspondieron a la variedad poco diferenciada (M1), 20 a la variedad clásica del adulto o M2, 13 resultaron ser promielocíticas (M3), 16 fueron catalogadas como mielomonocíticas (M4) y finalmente 11 correspondieron a la estirpe monocítica pura (M5) de la Clasificación del Grupo Franco-Británico-Americano⁷. Del total de casos 18 correspondieron al sexo femenino y 13 al sexo masculino con un intervalo de edades que oscilo entre los 16 y los 58 años.

En comparación con los esquemas de tratamiento previamente mencionados, los resultados fueron alentadores no solo en la obtención de porcentajes de remisión completa, sino también al obtener mejoría en el promedio de la supervivencia libre de enfermedad (Figura 1)⁴².

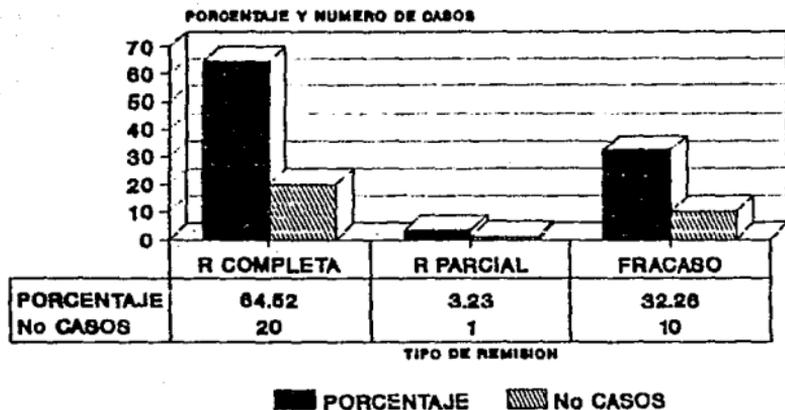
FIGURA I
COMPARACION HISTORICA DE LA RESPUESTA A
DIVERSOS TIPOS DE QUIMIOTERAPIA EN LAM



SERVICIO DE HEMATOLOGIA HE CMN SIGLO XXI

Como se observa , del grupo evaluable de 31 casos con LANL de novo. el 65% lograron remisión completa y prácticamente todos ellos (el 95%) lograron conseguirla como lo predijera Estey, en las primeras 4 semanas posteriores a la aplicación del primer ciclo de quimioterapia; algo que al menos en nuestro hospital resultó novedoso (Figura 2).

FIGURA 2
TIPO DE RESPUESTA EN 31 PACIENTES CON
LMA EN INDUCCION CON A+D-(7x3)

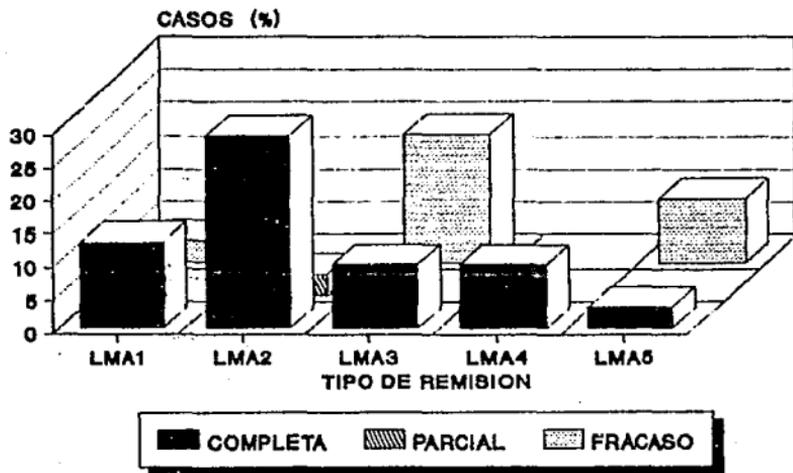


REMISION COMPLETA AL PRIMER CICLO:95.5%

•Arabinósido de citosina y Daunorubicina
 Servicio de Hematología HE CMN Siglo XXI

En relación a las variedades de leucemia en donde fué de mas utilidad la quimioterapia de inducción de remisión con Arabinósido de Citosina y Daunorubicina (7x3) ,las variedades M1 ,pero sobre todo M2 tuvieron el mayor porcentaje de remisiones (Figura 3).

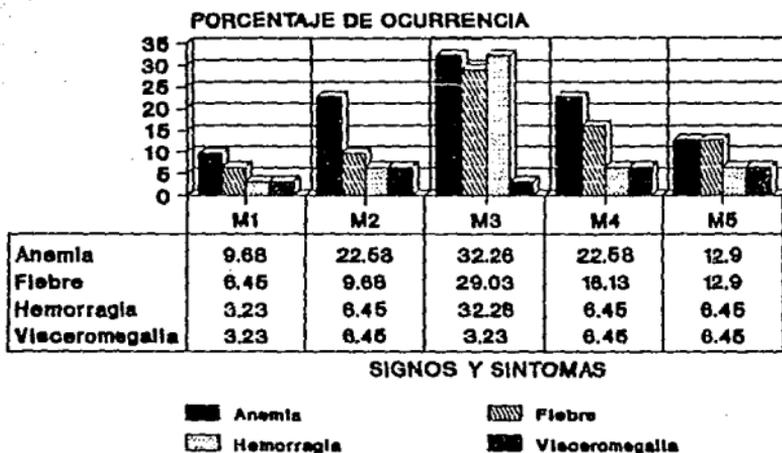
FIGURA 3
REMISION COMPLETA & TIPO DE LEUCEMIA



Servicio de Hematología. HE CMN Siglo XXI

Es de hacer notar que en este grupo de pacientes con leucemia aguda no linfoblástica el cuadro clínico, en todas las variedades de leucemia de acuerdo a la clasificación del Grupo Franco Británico Americano, estuvo dominado en orden de frecuencia por cuatro grandes síndromes: síndrome anémico, síndrome febril, síndrome hemorrágico (que solamente fue más importante en aquellos enfermos con leucemia aguda promielocítica), y síndrome infiltrativo, representado por la aparición progresiva de hepatoesplenomegalia, como puede observarse en la Figura 4.

FIGURA 4
CUADRO CLINICO EN 31 CASOS CON LAM



SERVICIO DE HEMATOLOGIA HE CMN SIGLO XXI

De 31 casos iniciales, 20 lograron remisión completa. Estos últimos 10 pacientes se seleccionaron en forma aleatoria para su ingreso a un programa de vigilancia periodica y, los 10 restantes fueron tratados con diversos esquemas de quimioterapia utilizados como terapia de consolidación (Quadro 4).

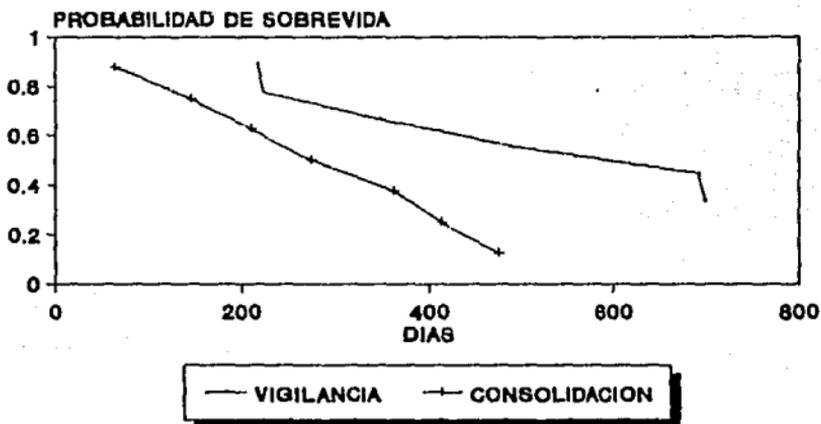
CUADRO 4
TRATAMIENTOS DE CONSOLIDACION EMPLEADOS EN ADULTOS CON
LEUCEMIA MIELOBLASTICA

A)	Prednisona	60 mg/m ² VO	Dias 1 al 5
	Vincristina	1.4 mg/m ² IV (bolo)	Dia 1
	Mercaptopurina	100 mg/m ² VO	Dias 1 al 5
	Metrotexate	50 mg/m ² IV (bolo)	Dia 1
B)	Ara-C	100 mg/m ² cada 12 horas IV (Infusión continua)	Dias 1 al 5
	Daunorubicina	45 mg/m ² IV (bolo)	Dia 1
C)	Ara-C	100 mg/m ² cada 12 horas IV (Infusión continua)	Dias 1 al 5
	Ciclofosfamida	700 mg/m ² IV (bolo)	Dia 1
D)	Prednisona	60 mg/m ² VO	Dias 1 al 5
	Ara-C	100 mg/m ² IV cada 12 horas IV (infusión continua)	Dias 1 al 5
	Vincristina	1.4 mg/m ² IV (bolo)	Dia 1
E)	Ara-C	100 mg/m ² IV cada 12 horas IV infusión continua)	Dias 1 al 5
	Mercaptopurina	100 mg/m ² VO	Dias 1 al 5

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

Es de hacer notar que se observó finalmente una tendencia a presentar recaídas en forma forma mas temprana en aquellos casos que permanecieron en la etapa de post-remisión sin quimioterapia alguna. Sin embargo la sobrevida a 3 años no fue sigificativamente diferente en relación a los enfermos tratados mediante consolidaciones (Figura 5).

FIGURA 5
COMPARACION DE CURVAS KAPLAN-MEIER EN LA
ETAPA DE POSTREMISION EN 20 CASOS DE LMA

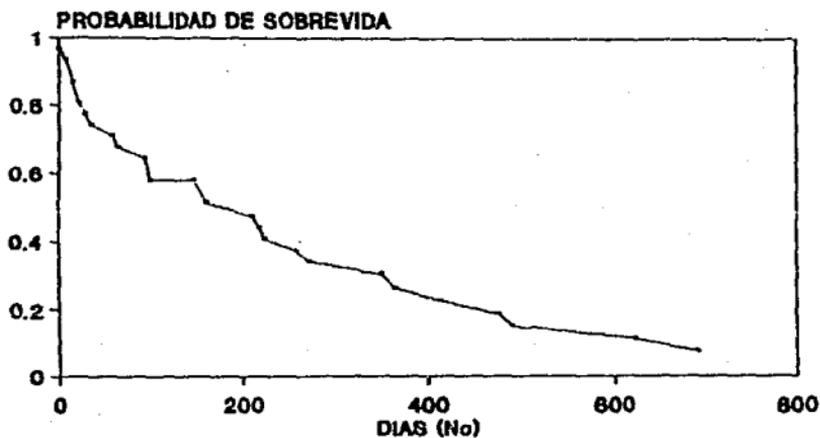


CONSOLIDACIONES ROTATORIAS vs VIGILANCIA
SERVICIO DE HEMATOLOGIA HE CMN SIGLO XXI

Aquellos pacientes que no recibieron quimioterapia no requirieron de ningún periodo de hospitalización y solamente acudieron periódicamente a consulta hasta la detección de la recaída. Por lo tanto podemos suponer que tales enfermos en vigilancia periódica, obtuvieron al menos algún beneficio con respecto a su calidad de vida.

Cabe mencionar que se calculo la curva de sobrevida utilizando el metodo de Kaplan y Meier en los 31 pacientes sometidos de esta manera a quimioterapia combinada con Arabinósido de Citosina y Daunorubicina 7x3, concluyéndose que a dos años de tratamiento; casi el 20% de tales enfermos lograrían una supervivencia sin recaídas (Figura 6).

FIGURA 6
PROBABILIDAD DE SOBREVIVENCIA (Sx) EN 31
PACIENTES CON LAM



METODO DE KAPLAN-MEIER
SERVICIO DE HEMATOLOGIA HE CMN SIGLO XXI

Así, se considera que los objetivos a largo plazo con este esquema de quimioterapia en pacientes menores de 60 años fueron ampliamente alcanzados e igualados a los de otros centros en la literatura en el tratamiento de esta enfermedad. Entre otros aspectos particulares que es necesario hacer notar, figuran que los enfermos que lograron en forma mayoritaria alcanzar la etapa de remisión completa fueron aquellos pacientes con leucemia mieloblástica M2 ; y que muchos de los enfermos que menores tasas de remisión completa lograron fueron aquellos pacientes en conjunto con leucemia mielomonocítica y monocítica pura (Figura 3). Algo que hasta el momento no ha tenido en nuestro hospital una explicación clara, es un porcentaje importante de fracaso inicial al tratamiento de inducción de remisión en aquellos pacientes con leucemia aguda promielocítica, en la que se tuvieron en un momento dado mayores fracasos que éxitos. Esto pudiese ser debido a periodos de excesiva mielodepresión inicial, lo que ha sido mencionado por algunos autores e incluso sugerido, que esta leucemia pudiese ser tratada en el futuro de una manera más suave, sobre todo a la luz de recientes descubrimientos en el tratamiento de este tipo de leucemia por otros métodos como es la inducción de diferenciación celular, lo que ha sido

intentado recientemente por un grupo de hematólogos en la Republica Popular de China y Francia, principalmente⁴³⁻⁴⁵.

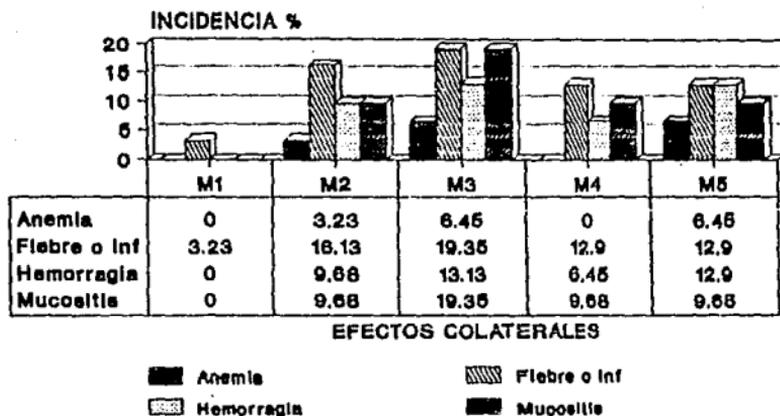
En relación a los efectos tóxicos de la quimioterapia de inducción de remisión, sus efectos fueron medidos en relación a la aparición moderada o grave (de acuerdo a criterios de la OMS)⁴⁶, de diversos efectos en las primeras tres semanas post-quimioterapia que fueron: síndrome anémico con signos de hipoxia tisular, fiebre elevada, púrpura mucocutánea y la presencia de mucositis. Como puede observarse en la Figura 7, los casos mas graves como era de esperarse correspondieron a las variedades mielomonocítica, monocítica y promielocítica.

CONCLUSIONES

Por lo anteriormente mencionado, podemos afirmar que las expectativas de esta experiencia terapéutica en adultos con leucemia aguda no linfoblástica han sido cumplidas integralmente, ya que en la mayor parte de los enfermos se lograron obtener los resultados deseados con el esquema ya señalado con Arabinósido de citosina y Daunorubicina que fueron en orden de importancia:

1. Restauración de una hematopoyésis eficaz.
2. Incremento, de acuerdo a la experiencia previa del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del

FIGURA 7
TOXICIDAD QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION
ARA-C y DAUNORUBICINA 7X3:1er CICLO



SERVICIO DE HEMATOLOGIA HE CMN SIGLO XXI

GMN Siglo XXI , de la incidencia de remisiones completas y, en casi todos los casos, la obtención de dichas remisiones al administrar el primer ciclo de quimioterapia con el esquema de Arabinósido de Citosina y Daunorubicina 7x3.

3. Persistencia de remisión completa por períodos mas largos (alrededor de un año y medio en el 50% de los casos), y en algunos pacientes, cabe el esperar sobrevidas libres de enfermedad mayores de 2 años.

4. Obtención de periodos largos en vigilancia extrahospitalaria.

Cabe señalar que en la etapa de postremisión, la mitad de los casos evaluables pudieron continuar una vida extrahospitalaria, sin recibir quimioterapia de consolidación, lo que permitió el logro de un periodo de supervivencia similar a aquellos casos que recibieron quimioterapia de consolidación bimensual secuencial.

Debemos suponer, que los enfermos que fueron sometidos a periodos de vigilancia sin recibir quimioterapia, tuvieron además una menor calidad de vida hasta el momento de su recaída, o al concluir dicho periodo de vigilancia en remisión continua persistente.

COMENTARIO FINAL

Cabe señalar que la experiencia obtenida recientemente en el tratamiento de pacientes de novo con LANL se refleja en avances que hacen de nuestro Hospital un centro donde los resultados de la terapia de inducción resultan equiparables a aquellos obtenidos en la literatura¹⁶⁻²⁰

Desde luego, dado que no existe una terapia óptima en LANL, será útil el intentar nuevos programas de inducción que sean mas eficaces ,no solo en base a su potencia sino en la mejor selección de los pacientes; tomando en cuenta, antes de iniciar un nuevo esquema , los factores de riesgo que influyen per se, en la obtención de la remisión¹⁻¹⁰.

Con tal finalidad ,el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN, SigloXXI esta iniciando algunos estudios controlados para obtener un pronóstico en relación a la obtención de remisión completa con el primer ciclo de quimioterapia.

En el presente, ya hay avances con la valoración del aspecto de la médula ósea al sexto dia de quimioterapia, cuya celularidad, en terminos de la observacion de blastos resulta util para predecir, cuales casos con leucemia mieloblastica de novo tendrán la posibilidad de lograr la remision.

En base a este y otros estudios sobre el pronostico inicial,

será posible la selección de cada caso para evaluar mejores esquemas de quimioterapia citoreductora que, combinados con mejores esquemas de sosten hematológico y tratamientos de intensificación temprana en la etapa de post-remisión, e incluso modalidades de tratamiento tales como los trasplantes alogénicos o autólogos de médula ósea⁴⁷; permitira a cada enfermo abrigar la esperanza de tener periodos de supervivencia mas prolongados y eventualmente lograr la curación.

REFERENCIAS

1. Wiernik PH, Canellos GP, Kyle RA, Schiffer, CA. Neoplastic Diseases of the Blood. Second Edition. Ed. Churchill-Livingstone:285,1991.
2. Gale RP,Foon KA.Therapy of acute myelogenous leukemia. Semin Hematol 24:40, 1987.
3. Lowenberg B,Delwel RF. The Pathobiology of Human Acute Myeloid Leukemia.En:Churchill Livingstone (eds).Hematology.Basic Principles and Practice.London. 708,1991.
- 4.Sandler D.Epidemiology of acute myelogenous leukemia.Semin Oncol 14:359, 1987.
5. Fialkow PJ,Singer JW,Adamson JW y col. Acute nonlymphocytic leukemia:heterogeneity of stem cell origin. Blood 57:1068, 1981.
6. Griffin GD,Lowenberg B.Clonogenic cells in acute myeloid leukemia. Blood 68:1185, 1986.
7. Bennet JM,Catovsky D,Daniel MT,y col. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia : a report of the French-American British Cooperative Group. Ann Intern Med 103:620, 1985a.

- 8.Larson RA, Le Beau MM, Vardiman JW, et al: The predictive value of initial cytogenetic studies in 148 adults with acute nonlymphocytic leukemia: a 12 year study (1970-1982). *Cancer Genet Cytogenet.* 10:219,1983.
- 9.Misawa S, Yashige H, Horcike S, et al: Detection of Karyotypic abnormalities in most patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 12:719, 1988.
- 10.Kamada N, Okada K, Ito T, et al: Chromosomes 21-22 and neutrophil alkaline phosphatase in leukemia. *Lancet* 1: 364,1968.
- 11.Rowley JD, Golomb HM, Daugherty G, et al: 15/17 translocation. A consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. *Lancet.* 1: 549, 1977.
- 12.Needleman SW, Kraus MH, Srivastava H. High frequency of N-ras activation in acute myelogenous leukemia. *Blood* 67:753, 1986.
- 13.Slanon DJ, Boone TC, Murdock DC et al: Studies of the human c-myc gene and it's product in human acute leukemias. *Science.* 233:347, 1986.
- 14.Sales-Carmona VF, Rojo-Medina J, Chávez-Sánchez G, Pizzuto J et al: Coincidencia de observadores en la clasificación de las leucemias agudas. *Rev Invest Clín (Mex)* 43:223, 1991.

15. Loeffler H. Morphology, Immunology, Cytochemistry and Cytogenetics and the Classification of Subtypes in AML. *Haematol and Blood Transfus.* 33:329, 1990.
16. Bloomfield C. Postremission Therapy in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 3: 1570, 1985.
17. Gale RP, Foon KA, Cline MJ. Intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 94:753, 1981.
18. Peterson BA, Bloomfield CD, Bostl GJ, et al. Intensive five drug combination chemotherapy for adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 46:663, 1980.
19. Mayer RJ. Current Chemotherapeutic Treatment Approaches to the Management of Previously Untreated Adults With De Novo Acute Myelogenous Leukemia. *Semin Oncol* 14: 384, 1987.
20. Clarkson BD, Gee T, and Mertelsmann R. Current status of treatment of acute leukemia in adults: An overview of the Memorial experience and review of the literature, *Crit Rev Oncol/Hematol* 4:221, 1986.
21. Preisler HD, Priore R, Azarnia N, et al. Prediction of response of patients with acute nonlymphocytic leukemia to remission induction therapy: use of clinical measurements. *Br J Haematol* 63:625, 1986.

22. Estey E, Smith TL, Keating MJ, et al. Prediction of Survival during Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloblastic Leukemia 3:257,1989.
23. Yates JW, Wallace JH, Ellison RR. Cytosine arabinoside and thioguanine (DAT) vs. vincristine, cytosine arabinoside and 6-thioguanine (VAT) in the induction treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a randomized collaborative study. Med Pediatr Oncol 4:231,1987.
24. Preisler H, Davis RB, Krishna J. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: A cancer and Leukemia Group B study. Blood. 69:1441,1987.
25. Speth PA, Minderman H, and Haanen. Idarubicin v Daunorubicin :Preclinical and Clinical Pharmacokinetic Studies. Sem Oncol 16: Suppl 2. 2, 1989.
26. Knauf WJ, Ho AD, Korbling M, et al. Combination Therapy with Mitoxantrone and Etoposide in adult Acute Myelogenous Leukemia. Haematol and Blood Transfus 33: 314,1990.

27. Preisler HD, Anderson K, Rai K, y col. The frequency of long-term remission in adults with acute myelogenous leukemia treated with conventional maintenance chemotherapy. A study of 760 patients with a minimal follow-up time of 6 years. *Br J Haematol* 71:189,1989.
28. Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, y col. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 6:583,1986.
29. Cassileth PA, Begg CB, Silber R, y col. Prolonged unmaintained remission after intensive consolidation therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Treat Rep* 71:137,1987.
30. Champlin R, Jacobs A, Gale RP, y col. Prolonged survival in acute myelogenous leukemia without maintenance therapy. *Lancet* I:894,1984.
31. Rohatiner AZS, Gregory WM, Bassan R, y col. Short-term therapy for acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 6:218,1988.
32. Vaughan WP, Karp JE, Burke PII. Two-cycle timed-sequential chemotherapy for adult nonlymphocytic leukemia. *Blood* 64:965,1984.

33. Tallman MS, Appelbaum , Amos D, y col. Evaluation of intensive postremission chemotherapy for adults with acute nonlymphocytic leukemia using high-dose cytosine arabinoside with L-asparaginase and amsacrine with etoposide. J Clin Oncol 5: 918,1987.
34. Champlin R, Ho W, Winston D, y col. Treatment of adults with acute myelogenous leukemia :prospective evaluation of high-dose cytarabine in consolidation chemotherapy and with bone marrow transplantation .Semin Oncol 14 Suppl 1:1,1987.
35. McGlave PB, Haake RJ, Bostrom BC, y col. Allogeneic bone marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia in first remission. Blood 72:1512,1988.
36. Tallman MS, Kopecky KJ, Amos D, y col. Analysis of prognostic factors for the outcome of marrow transplantation or further chemotherapy for patients with acute nonlymphocytic leukemia in first remission. J Clin Oncol 7:326,1989.
37. Champlin RE, Gale RP. Bone marrow transplantation for acute leukemia: recent advances and comparison with alternative therapies. Semin Hematol 24:55,1987.
38. Pizzuto-Chávez J . Tratamiento de la leucemia aguda no linfoblástica con COPAM. Comunicación personal, 1990.

39. Avilés-Miranda A, Arellano-Monroy LM, Conte-Lanza G, Morales-Polanco MR y Pizzuto-Chávez J. Quimioterapia combinada: prednisona, arabinósido de citosina y vincristina en el tratamiento de la leucemia aguda no linfoblástica del adulto. Gac Méd (Mex) 116:359, 1980.

40. Avilés MA, Conte LG, Sinco AA, Ambríz FR, y Pizzuto J. Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda con la combinación de adriamicina y arabinósido de citosina. Rev Med IMSS 20:621, 1982.

41. Avilés-Miranda A, Ambríz-Fernández R, García-Vela E, Arellano LM, y Pizzuto-Chávez J. Resultados del tratamiento con dos esquemas de quimioterapia (TAPA y VAPA) en la leucemia aguda mieloblástica. Gac Med Méx (Mex) 120: 145, 1984.

42. Chavez-Sánchez G, Morales-Polanco MR, Guillén-Mariscal C, Batista-Guizar B, Meillon-García LA, y Pizzuto-Chávez J. Leucemia mieloblástica aguda. Tratamiento de inducción de remisión con Ara-C y Daunorubicina (7x3) y sobrevida libre de en la etapa de post-remisión utilizando un regimen de consolidación rotatoria versus vigilancia. En proceso, 1992.

43. Huang ME, Ye YC, Chen R, Lu JX, Zhao L, Gu LJ, Wang ZY. Use of all-transretinoic-acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 72:567, 1988.

44. Zi-Xing Chen, Young Quan Xue, Rei Fan Tao, et al: A Clinical and experimental study on all-transretinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. Blood 78:1413,1991.

45. Colombat PH, Santini, V, Delwel R. et al: Primary human myeloblastic leukemia: an analysis of in vitro granulocytic maturation following stimulation with retinoic acid and G-CSF. Br J Haematol 79:382,1991.

46. Miller AB, Hoogstraten B, Syaquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 47:207,1981.

47. Yeager AM, Kaiser H, Santos GW, y col. Autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphocytic leukemia, using ex vivo marrow treatment with 4-hydroxycyclophosphamide. N Engl J Med 315:141,1986.