

11218

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SSA
SERVICIO DE HEMATOLOGIA

10
-ej

EXPERIENCIA EN EL TRATAMIENTO DE
LA LEUCEMIA MIELOBLASTICA DEL
ADULTO CON 3 ESQUEMAS DE
QUIMIOTERAPIA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION CIENTIFICA

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ARACELI PATRICIA PLASENCIA MOTA





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.-

ANTECEDENTES	1
OBJETIVO	21
MATERIAL Y METODOS	22
RESULTADOS	26
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	35
REFERENCIAS	36

ANTECEDENTES.

Las leucemias agudas (LA) constituyen un grupo heterogéneo de padecimientos caracterizados por la acumulación de precursores hematopoyéticos malignos. Estas células pueden encontrarse no solo en la médula ósea (MO) donde de hecho se originan, sino también en la sangre periférica (SP) y además pueden infiltrar cualquier órgano o tejido del organismo. 1

Las primeras descripciones formales de las leucemias pueden atribuirse al inglés Bennet y al célebre patólogo alemán R. Virchow, quienes en forma independiente publicaron en 1845 los 2 primeros casos de leucemia. Corresponde también el crédito de haber acuñado el término "leucemia" a Virchow, aún cuando sostuvo en un principio el error de considerarlo un proceso supurativo "por hallarse enorme acumulación de células blancas en la sangre periférica". Asimismo, propuso la primera clasificación de las leucemias, refiriéndose sin saberlo, a las formas crónicas de la enfermedad. En 1857, Friedreich identificó a la LA como una entidad diferente a las descritas previamente, ésta última de un curso más agresivo. En 1889, Epstein por su parte y Fraenkel unos años más tarde, dividieron a su vez a la LA en 2 variedades morfológica y clínicamente distintas. No es sin embargo, hasta los estudios de Ehrlich a fines del siglo pasado y de Näegeli y Schilling a principios de nuestro siglo, cuando se establecen características, morfológicas, tintoriales y clínicas que permitieron identificar a las LA con mayor precisión. 1-4

El descubrimiento de la posibilidad de tratamiento de la LA por Farber y cols. en 1945, es el punto de partida clave para establecer cada vez métodos más finos y precisos de identificación de la LA

por la gran importancia pronóstico terapéutica que esto conlleva. 3

EPIDEMIOLOGIA.

Nose conocen estadísticas precisa de la frecuencia de LA en nuestro medio, sin embargo, el Registro Nacional del Cáncer dio a conocer que en 1983 en el Distrito Federal, el grupo de leucemias y linfomas en niños y adultos varones ocupó el primer lugar entre los padecimientos neoplásicos y en mujeres adultas, únicamente fue superado por los carcinomas cérvicouterino y mamario respectivamente. En los Estados Unidos de Norteamérica se calcula una incidencia de 5.3 a 7.7 casos por 100 ,000 habitantes: se estima que en promedio ocurren alrededor de 10,000 casos nuevos por año y uno de los datos más impresionantes es el incremento en la incidencia de 2.4/100,000 habitantes en 1945 a 6.6/100,000 habitantes para 1970. Antes de 1985 en nuestro servicio ingresaban en promedio entre 25 y 30 casos nuevos por año y para finales de los 80s se encontró un promedio de 45 casos nuevos por año.

Las leucemias mieloblásticas (LAM), son más frecuentes por arriba de la 4a década de la vida, se considera que el 80% de los casos de LA corresponden a LAM después de esta edad, a pesar de que la frecuencia global de la LA disminuye en forma notable después de la 5a década de la vida. Como ocurre con todas las neoplasias hematológicas, existe un predominio del sexomasculino con una razón 3:2. Hasta el momento no ha sido posible establecer una relación directa entre el nivel socioeconómico y el desarrollo de LA, aún cuando se ha sugerido que a medida que el nivel de vida es más alto, la frecuencia de presentación de LA es mayor. La mayoría de estos infor-

mes corresponden a leucemia linfoblástica (LAL). 1,2,5,6

ETIOLOGIA.

La causa de la LA es aún desconocida. Se han invocado múltiples factores que probablemente influyan o causen directamente la enfermedad.

Entre los más importantes se encuentran:

a.- EXPOSICION A DIVERSOS AGENTES.- En este renglón destacan los agentes antineoplásicos por su conocido efecto sobre el DNA. Se sabe que a medida que los pacientes afectados de cualquier forma de cáncer empezaron a tener remisión completa (RC) y sobrevividas de larga duración, empezaron a observarse los efectos carcinogénicos de los propios fármacos antineoplásicos, fundamentalmente el grupo de alquilantes. Otro grupo de fármacos con efecto potencialmente leucemógeno corresponde a aquellos que son capaces de inducir alteraciones sobre la serie granulocítica, fundamentalmente neutropenia. Entre estos tenemos al cloranfenicol, los derivados del hexaclorociclohexano, fenilbutazona y otros. El benceno y sus derivados, constituyen el ejemplo clásico que sugirió la relación entre sustancias químicas de empleo no farmacológico y cáncer. Uno de los ejemplos más impresionantes es el que se hizo en los trabajadores italianos del calzado que empleaban derivados del benceno entre sus materiales de manufactura, observándose que tenían una incidencia de LAM tan alta como de 12/100,000 habitantes, mientras que la población no expuesta tenía una incidencia de tan solo 2/100,000 habitantes.

b.- EXPOSICION A RADIACION IONIZANTE.- Es también otro de los factores leucemógenos más conocidos. una evidencia muy significativa, fue la del atroz experimento biológico bélico de Hiroshima y Nagasaki,

donde se encontró que aquellos sujetos que estuvieron expuestos a dosis altas pero no letales de radiación, tuvieron hasta 23.6 más posibilidades de desarrollar leucemia que la población no expuesta. Por otro lado se ha reportado que los operarios de equipos de rayos X, radiólogos o técnicos radiólogos tienen 2.5 veces más posibilidades de desarrollar leucemia que otros profesionales médicos no expuestos. Igualmente ocurre con pacientes que reciben radioterapia para algunos tipos de espondilitis anquilosante, policitemia rubra vera e hipertiroidismo. Se calcula que el riesgo se incrementa en 14.4 y 13.7 veces para las dos primeras. 5,7

c.- INFECCION POR VIRUS ONCOGENOS.- Este es uno de los factores que en la actualidad tiene más relevancia y que además ha permitido un campo de investigación apasionante. Se propone que los virus, fundamentalmente aquellos que producen transcriptasa inversa, estimulan o activan un protooncogen, que puede estar encargado de la regulación del crecimiento y diferenciación de líneas celulares y que en forma inapropiada (por mutación, rearreglo genético u otras formas) podría conducir al desarrollo de LA. Entre los oncogenes más estudiados se encuentran: abl (linfomas), src (eritroleucemia), ras (enfermedades mieloproliferativas), myc y myb (LAM0 así como otros más. De hecho se sabe que en algunos casos de efecto inapropiado, la activación de algunos oncogenes produce un estado de mielodisplasia que de prolongarse conduce al desarrollo de LAM. El ejemplo más claro que se conoce de la asociación de retrovirus con enfermedades neoplásicas, es sin duda la infección del virus linfotrópico HTLV I

que produce una variedad muy agresiva de leucemia/linfoma de células T. 5,7,8

BIOLOGIA DE LA LAM.

La hematopoyesis es uno de los ejemplos biológicos de perfecta relación entre sistemas aparentemente alejados e inconexos que mantienen un perfecto equilibrio entre la producción y la destrucción, cualquier irregularidad, por pequeña que esta sea, puede conducir a enfermedades de comportamiento impredecible. Se sabe que la producción adecuada de células sanguíneas periféricas, depende de un perfecto equilibrio de la fracción proliferativa de células hematopoyéticas pluri-potenciales. La adquisición de propiedades relacionadas con células maduras parece estar asociada con una pérdida del potencial proliferativo. Se ha observado que algunos pacientes con LAM o con leucemia mieloide crónica (LGC) en crisis blástica, usualmente presentan una población de células con morfología predominantemente primitiva y que fallaron en la adquisición de propiedades de células maduras. Esta circunstancia son aún más complejas ya que en algunos pacientes solamente la fracción granulocitaria aparece como perteneciente a la clona leucémica, mientras que otros pacientes involucran granulocitos y también una mínima parte de precursores eritroides. Más aún, se ha observado que los patrones de crecimiento en medios de cultivo de las células de LAM tienen un valor pronóstico predictivo, particularmente, blastos con una alta proporción de células con capacidad de autorenovación, están asociadas con un mal pronóstico. De ahí que en lo futuro, el papel que jueguen los factores estimulantes y supresores de colonias, será definitivo. 7,9

CLASIFICACION.-

El grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), propuso a partir de 1985, una forma universal de clasificar a las LA con el fin de unificar criterios y determinar patrones de comportamiento evaluables en cualquier lugar. Surge entonces la clasificación morfológica de la LAM. En la evaluación inicial se obtuvieron muestras de SP y MO que fueron teñidas con Romanovsky. inicialmente la FAB clasificó a la LAM en 6 grupos (M1 a M6) y en 1985 integró la M7. 3,4.18,19

M1 LEUCEMIA MIELOBLASTICA INDIFERENCIADA. -

A esta variedad y a los 2 siguientes se les consideró el grupo de diferenciación exclusivamente granulocítica. Esta variedad en particular muestra una clara imagen de diferenciación granulocítica, pero no así de maduración, por lo que puede confundirse con LAL a la microscopía de luz. Tanto las células en la SP como en la MO son mieloblastos de núcleo redondo, cromatina nuclear fina y homogénea, nucleolos prominentes, citoplasma escaso con bordes citoplásmicos bien definidos y poca granulación.

M2 LEUCEMIA MIELOBLASTICA CON DIFERENCIACION.-

La diferencia fundamental con la anterior es una mayor maduración hacia la línea mielóide, se pueden identificar granulos azurófilos escasos, algunas células muestran bastones de Auer y las células ya muestran mayor diferenciación hacia promielocito.

M3 LEUCEMIA PROMIELOCITICA.-

En esta variedad se encuentran una gran cantidad de granulos azurófilos aberrantes que incluso pueden ocultar el núcleo de la célula; hay numerosos cuerpos de Auer. existe una variedad hipogranular que puede ser confundida con M2.

M4 LEUCEMIA MIELOMONOBLASTICA.-

Se encuentran ambas líneas celulares, tanto mieloides como monocitoide, pero la célula que predomina tanto en la SP como en la MO es el monoblasto que posee un núcleo de aspecto "arriñonado", su cromatina es fina, como la del mieloblasto, pero reticular, tiene una gran cantidad de citoplasma comparándolo con el del mieloblasto y los bordes citoplásmicos son irregulares, incluso con pseudopodos.

M5 LEUCEMIA MONOBLASTICA PURA.-

Las células tienen aspecto monocitoide, son de gran tamaño, el núcleo es irregular, de aspecto "arriñonado", el citoplasma es muy abundante, con bordes aserrados. Es raro encontrar cuerpos de Auer. En la SP hay una gran cantidad de monocitos aparentemente maduros.

M6 ERITROLEUCEMIA.-

Tanto la SP como la MO presentan precursores eritroides, en la MO es más aparente y además existen una gran cantidad de proeritroblastos de aspecto bizarro. La serie roja muestra diseritropoyesis así como megaloblastosis. Coexistiendo con estas anomalías en la serie roja, se encuentra una cantidad variable de mieloblastos, mielocitos, monocitos y promielocitos con anomalías diversas que incluyen cuerpos de Auer, megaloblastosis, gránulos eosinófilos y azurófilos gigantes.

M7 LEUCEMIA MEGACARIOBLASTICA.-

Es la variedad más recientemente incluida por el grupo FAB. A pesar de que fue descrita desde 1931, no fue sino hasta 1985 que se catalogó como M7, 11 años después de haberse integrado todas las variedades de LAM. Para su diagnóstico se requieren tanto aspirado como biopsia de MO, debe existir un infiltrado de células de estirpe megacariocítica que comprenda el 30% o más de todas las células. La

lineas megacariocítica debe ser identificada por la reacción de peroxidasa plaquetaria en microscopía electrónica o por la prueba de identificación con anticuerpos monoclonales específicos. Con la microscopía de luz suele diagnosticarse como LAL2 o LAM1.

EL VALOR DE LA CLASIFICACION Y OTROS METODOS ESPECIFICOS DE DIAGNOSTICO CON UTILIDAD PRONOSTICA.

Para la década de los 70s, la clasificación de la FAB ,basada exclusivamente en criterios morfológicos, cobró vital importancia. Sin embargo, para la década de los 80s y con el advenimiento de un caudal de métodos cada vez más específicos, se ha observado que aún cuando la clasificación original de la FAB era funcional y sencilla no toma en consideración una gran cantidad de características más específicas que además cobraron utilidad pronóstica . Algunos de estos métodos permitieron incluir, como ya se comentó, la variedad M7 que representa otra entidad desde el punto de vista pronóstico y terapéutico.

a.- MARCADORES DE SUPERFICIE.- Existe una gran variedad de marcadores de superficie, sin embargo, los anticuerpos monoclonales han demostrado su utilidad y alta especificidad en el diagnóstico y clasificación de diferentes padecimientos, entre ellos la IAM. Se han correlacionado la reactividad de las células a determinados anticuerpos monoclonales y algunas características terapéutico-pronósticas con mayor exactitud que al emplear exclusivamente criterios morfológicos. además de que permiten establecer con un mínimo de error, la adecuada clasificación de la IAM. Se sabe que al emplear solamente criterios morfológicos, se puede tener alrededor de un 80% de confiabilidad , esto es certeza diagnóstica en la clasificación FAB,

pero esto permite que el 20% de los casos sean erroneamente clasificados, incluso como LAL siendo LAM o viceversa, lo que acarrea, de entrada un gravísimo error de diagnóstico.

Para ejemplificar su utilidad, unicamente mencionaremos que utilizando marcadores para serie mieloide, los anticuerpos monoclonales MY permiten ubicar algunos grupos: células MY4 y MY7 + que habitualmente identifican variedades con diferenciación monoblástica, tienen un bajo índice de respuesta terapéutica, es decir, de obtención de RC muy pobre. pacientes con variedades MY4 + alcanzan el 50% de RC, mientras que aquellos con células MY4- obtienen alrededor de 70% de RC. la positividad para MY7 fue asociada con una clona altamente proliferativa y por lo tanto con un pésimo pronóstico. Solamente el 44% y el 48% de los pacientes MY8 y Mol + respectivamente, se mantienen en RC durante un año, a diferencia de las variedades MY8 y Mol- en las que los porcentajes de RC durante un año o más son del 71% y 72% respectivamente. 3.4.10,11,12.

b.- CITOGENETICA.- En los últimos años, el valor de la citogenética ha cobrado gran importancia, ya que las alteraciones cromosómicas pueden ser empleadas como criterio para decidir conductas terapéuticas, de seguimiento, de valor pronóstico y como parámetro de reactivación de la enfermedad en forma temprana, todo esto con alto grado de confiabilidad. por otra parte, se ha demostrado que las alteraciones citogenéticas tienen una estrecha relación con los factores que condujeron a la transformación leucémica, de ahí que algunos autores consideren a las leucemias, de manera muy acertada, como enfermedades cromosómicas.

En términos generales, las alteraciones citogenéticas se dividen

en 5 patrones de acuerdo con el siguiente orden de importancia:

1.- CAMBIOS ESPECIFICOS O ALTERACIONES PRIMARIAS.- Son aquellos relacionados con el proceso de transformación maligna y que se asocian con los eventos moleculares que en parte, o sustancialmente, son responsables de dicha transformación. Un ejemplo demostrativo es lo que ocurre con la variedad de LAM M2, que ha demostrado ser una entidad muy heterogenea en la que existen subtipos que pueden ser definidos cariotípicamente como los siguientes: cuando existe una translocación $t(8;21)$ estos se asocian habitualmente con abundantes cuerpos de Auer en las células leucémicas, rápida respuesta al tratamiento y RC en la mayoría de los casos, así como remisión continua completa (RCC) y sobrevivida (SV) prolongada. A diferencia de los casos en que se encuentra una $t(9;22)$ en quienes la respuesta al tratamiento es mala y cuando se ha logrado obtener RC, ésta suele ser de corta duración con SV también de poco tiempo. La variedad M3 se asocia con $T(15;17)(q22;q12)$ con pronóstico de regular a bueno. Las variedades M2 y M4 se asocian con $t(6;9)(p23;q34)$ con regular pronóstico. Las alteraciones asociadas con mal pronóstico son las M1, M2 ó M4 con un cromosoma 8 de más, M1 o M2 con $t(9;22)(q34;q11)$ y la M5 $t(9;11)(p21;q23)$ así como las leucemias secundarias con síndromes -5,5q-, -7 y 7q-.

2.- ALTERACIONES CROMOSOMICAS SECUNDARIAS.- Comprenden todos los cambios que se encuentran acompañando a las alteraciones primarias formando un complejo de cambios cromosómicos que, con fines pronósticos se han separado en 2 grupos: cambios cariotípicos mayores (MAKA) y alteraciones cariotípicas menores (MIKA). Esto significa que a mayor número de alteraciones o cambios cariotípicos, el pronóstico tiende

a ser menos favorable.

3.- PRESENCIA O AUSENCIA DE CELULAS CITOGENETICAMENTE NORMALES.-

El hallazgo de células citogenéticamente normales, o la proporción de ellas en relación con las anormales en la MO, parece estar en relación con la capacidad de recuperación postquimioterapia (QTX).

Su influencia dependerá de las siguientes tres variedades de hallazgos:

- médula osea en la que solamente se observan células cariotípicamente anormales (AA).
- coexistencia de células anormales y normales (AN).
- células normales exclusivamente (NN).

Se ha observado que las MO compuestas por células AA ó AN tienen una capacidad de recuperación más lenta y cuantitativamente menor con un significado catastrófico debido a la magnitud de la recuperación medular (mayor incidencia de sepsis, necesidad transfusional, estancia hospitalaria prolongada, mayor mortalidad).

4.- PRESENCIA DE UN PEQUEÑO CROMOSMA DUPLICADO O DE UNA ZONA DE TEÑIDO HOMOGÉNEO (DMS O HSRs).- Cualquiera de los 2 hallazgos se correlaciona con mal pronóstico ya que la presencia de DMS se asocia con fenómenos de amplificación genética y esto a su vez con resistencia a fármacos. Aún se conoce poco sobre estos hallazgos, sin embargo cada vez se asocian con más datos pronósticos.

5.- CAMBIOS NUMERICOS.- Este es quizá, de los aspectos citogenéticos menos importantes en las LAM, sin embargo existen evidencias que muestran que en el caso de las hipodiploidías implica mal pronóstico.

CUADRO CLINICO.-

En términos generales, la LAM tiene un cuadro clínico más o menos clásico. El tiempo de evolución puede ir de meses hasta semanas e incluso, apenas unos cuantos días previos al diagnóstico, los periodos mayores de 6 meses suelen ser muy poco frecuentes. La gran mayoría de los pacientes, presentan a su ingreso la triada clásica de síndromes anémico, hemorrágico y febril. La mayoría de las series concuerdan en la frecuencia de presentación de los signos y síntomas: En general el común denominador es la presencia de síndrome anémico en el 75 a 95% de los casos. Las manifestaciones hemorrágicas mucocutáneas aparecen aproximadamente en la mitad de los casos. La presencia de fiebre sin evidencia de foco infeccioso aparece en el 50% de los casos. La presencia de síntomas generales como diaforesis, astenia, pérdida de peso y apetito, es muy variable ya que se observan entre el 10 y el 35% de los casos. Los hallazgos a la exploración física al momento del diagnóstico son palidez mucotegumentaria de intensidad variable dependiendo de la severidad de la anemia, taquicardia, soplo funcional son comunes. La hemorragia mucocutánea incluyendo el fondo del ojo (FO), encías y narinas, piel, mucosa oral y otros alcanza el 50% de los casos y en otras series hasta el 75% de los casos. El dolor oseó a la presión esternal se presenta hasta en un 65%. Existe esplenomegalia moderada (grados I-II) se presenta en el 60% de los casos y existe hepatomegalia también moderada en un poco más de la mitad de los casos (56%). Se en-

cuentran crecimientos ganglionares de menos de 3 cm en sus diámetros mayores, predominantemente en cuello y menos frecuentemente en huecos axilares o regiones inguinales, la frecuencia puede llegar hasta 47%. 1,2,5,13

Existen ciertas variedades de LAM que se correlacionan con la posibilidad de infiltración en forma más frecuente que otras, a ciertos órganos y tejidos. Se presenta mayor frecuencia de infiltración gingival y de anillo de Waldeyer en las variedades con componentes monoclonales M4 y M5, mientras que la esplenomegalia, infiltración al sistema nervioso central (SNC) y a la piel son más frecuentes en las leucemias mieloblásticas M1 y M2. A pesar de que cualquier tipo de LA puede ser capaz de producir coagulación intravascular diseminada (CID), la variedad que se ha relacionado en forma mucho más frecuentemente con CID, aún antes de iniciar tratamiento es la M3, por lo que su manejo actual debe contemplar esta complicación. La infiltración al SNC es menos frecuente que en la LAL, en la mayoría de las series oscila entre 4-17%, sin embargo, siempre debe realizarse estudio citológico de líquido cefalorraquídeo (LCR) al inicio de la enfermedad. 1,2,5,13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.-

El examen acucioso de la SP permite establecer el diagnóstico de LA en la mayoría de los casos, ya que la triada clásica de anemia, fiebre y hemorragia mucocutánea se correlaciona con niveles bajos de hemoglobina, trombocitopenia de grado variable y neutropenia en la mayoría de los casos, lo que asociado a una buena historia clínica

y signos y síntomas clave como el dolor óseo, visceromegalias, ataque al estado general y pérdida de peso, sugieren que se trata de un proceso maligno. 1,2,5,13

Los hallazgos de la biometría hemática (BH) comunmente muestran: los niveles de hemoglobina (Hb) son variables pero suelen fluctuar entre 5-8 gr/dl. La cifra de leucocitos y fundamentalmente la imagen diferencial son la clave del diagnóstico de LA. En la mayoría de las series, se reporta que la cifra de leucocitos es normal (entre $4-11 \times 10^6/l$), en el 15% de los casos, el 30% aproximadamente ingresan con leucopenia y el 25% muestra cifras superiores a $25 \times 10^6/l$ e incluso por arriba de $50 \times 10^6/l$ (formas hiperleucitarias). En tanto los pacientes con peor pronóstico se presentan con valores por arriba de $100 \times 10^6/l$ (alrededor del 15% de los casos). Se calcula que al momento del diagnóstico, aproximadamente la mitad de los pacientes presentarán una cuenta de neutrófilos inferior a $1 \times 10^6/l$ y solo una tercera parte lo hará con valores normales de neutrófilos circulantes. La cifra de blastos es muy variable, sin embargo, existe acuerdo general con respecto a la existencia de una relación directa entre el porcentaje de blastos periféricos y la cifra de leucocitos: a mayor leucocitosis, mayor porcentaje de blastos en SP e incluso - mayor grado de neutropenia. La cifra de plaquetas al momento - del diagnóstico, es inferior a lo normal en el 50% de los pacientes, y en el 40% del total de casos, suele ser grave (inferior a 50×10^9 /por litro). No es raro encontrar normoblastos circulantes con reti-

culocitopenia paradójica.

En el estudio de la MO, este resultará hipercelular en el 90% de los casos. Habitualmente la imagen de la MO por aspiración muestra un porcentaje variable de blastos que deben exceder siempre el 30% de las células nucleadas; existe depresión variable de megacariocitos, casi siempre muy grave, así como de las series roja y granulocitaria normales, sin embargo esta depresión no suele ser tan grave como en la LAL, conservándose escaso tejido normal; no es raro observar algún grado de diseritropoyesis y megaloblastosis. Hasta en el 65% de los casos es posible encontrar mielofibrosis en la biopsia de MO cuando se utilizan tinciones especiales. de hecho, el criterio actual es tomar biopsia de todo paciente afectado de LA. Siempre se deben evaluar las funciones orgánicas en forma completa (hepática, renal, cardíaca, pulmonar) ya que son importantes no solamente para evaluar la enfermedad en si, sino también por la limitante terapéutica que condiciona su alteración. La medición de los niveles séricos de ácido úrico es indispensable, ya que siempre debe vigilarse y prevenirse la nefropatía por uratos y/o el síndrome de lisis tumoral. Otros electrolitos también deben ser vigilados (Ca, Mg, P, Na, K).

TRATAMIENTO.

Hasta hace 25 años, la LAM era absolutamente incurable, tenía una sobrevida de pocos meses y muerte inevitable en menos de 1 año en el 100% de los casos. En los años 50s, los niños con LAM tenían un promedio de SV de 1.2 meses. Para 1966, sólo cercadel 25% de los pacientes con LAM, tanto niños como adultos, lograron integrar RC y su SV fue máximo entre 6-12 meses. Para finales de los 70s, la

sobrevida global en niños era de 19% a 4 años, con medias entre 8 y 11.5 meses. A diferencia de lo que ocurre en la LAL, los pacientes con LAM tienen pronóstico menos favorable, algunos mueren en etapa temprana de la enfermedad, justo cuando se está efectuando la inducción a la remisión (aproximadamente el 12.2%), e incluso antes de poder iniciar el tratamiento antineoplásico (1.2%).²⁰⁻²²⁻

El objetivo del tratamiento de la LAM es lograr la remisión hematológica, comúnmente definida como la reducción de células leucémicas a niveles no detectables: normalización de la función de la MD y de los parámetros de la BH, desaparición de las organomegalias y recuperación del estado clínico normal. 24-25

En contraste con la duración de la RCC en el 60-75% de los niños con LAL a 5 años, el mantener la RCC ha sido difícil. Se han desarrollado diferentes esquemas de QTX e inmunoterapia con objeto de intentar prolongar la duración de la RCC, ya que tanto en niños como en adultos, ya que la duración de la SV media oscila entre 18 y 24 meses en los que integran RC. 23,26

Se han propuesto esquemas que van de la monoterapia hasta complejas combinaciones de fármacos. Los que destacan son: el arabinósido de citosina (ARA-C), daunorrubicina, amsacrina, con los que la RC no excede del 20 al 43%. Desde finales de los 60s, el ARA-C combinado con otros fármacos, tales como la 6 thioguanina o la 6mercaptopurina, ofreció algunas ventajas con respecto a la monoterapia, aumentando el porcentaje de RC de 35 a 56% y adicionando un antibiótico antra-cíclico, se mejoró hasta alcanzar entre el 50 al 85% de RC, lo que

no es posible obtener con QTX menos agresiva. Por tales razones, existe un acuerdo más o menos general, en el tipo de fármacos que deberán emplearse en la fase de inducción a la remisión (IRC).

24,27-29

Con respecto a la erradicación de la leucemia residual, que es la masa tumoral no detectable ni clínica, ni morfológicamente y que en un lapso determinado condicionará reactivación leucémica, se han propuesto diferentes esquemas de tratamiento, desafortunadamente, es común que se desarrolle resistencia a los diferentes antineoplásicos, incluso durante el tratamiento, a pesar de que se sigan los principios farmacológicos y de cinética tumoral para evitarlos. 7

La patogénesis de la recaída es importante para la estrategia de tratamiento. Los factores potencialmente responsables de la falla terapéutica durante la IRC incluyen entre otros: inadecuada reducción de células leucémicas tumorales residuales por la QTX; desarrollo de resistencia a los fármacos por las células residuales tumorales; una gran masa de células en alto recambio celular y la presencia de "santuarios" privilegiados para la recepción de la QTX como ocurre en el SNC. En base a lo anterior se han propuesto protocolos que incluyan: intensificación durante la remisión, combinaciones secuenciales de diferentes fármacos durante la remisión y el empleo de dosis altas de ARA-C en infusión continua durante la IRC, con objeto de alcanzar concentraciones terapéuticas en LCR y al mismo tiempo, abatir la masa tumoral residual.

7, 26,31

Los pacientes que recaen después de recibir tratamiento de induc-

ción y consolidación, sin mantenimiento o intensificación, tienen solamente de un 30 a un 50% de probabilidades de integrar una segunda remisión cuando son tratados nuevamente con dosis convencionales de ARA-C y daunorrubicina, en contraste con aquellos que han sido tratados en forma intensiva previamente, tienen un bajo porcentaje de respuestas, por lo que se han recomendado diferentes alternativas de tratamiento, que incluyen monoterapia poliquimioterapia con agentes convencionales o en investigación. Los fármacos más importantes son: Ara-C a dosis altas sola o combinada con daunorrubicina, ansacrina, L-asparaginasa o mitoxantrona; antracíclicos para los que no se ha demostrado resistencia cruzada (acalarubicina, idarubicina), ansacrina o mitoxantrona solas, en dosis altas, en infusión continua, en dosis secuenciales; análogos del Ara-c (5-Azacytidina y ciclotidina), homoharringtonina y dosis altas o moderadas de methotrexate con L-asparaginasa y rescate con ácido folínico. La duración de segundas remisiones, generalmente es menor de 6 meses. No hay evidencia de que la QTX adicional sea efectiva para prolongar la duración de la RCC.

24, 30-39

La esperanza de curación para pacientes con LAM parece ser cada vez más real con el empleo de trasplante de MD (TMD) ya sea homólogo o autólogo. los mejores resultados se han alcanzado cuando el TMD se realiza durante la primera RCC, con una SV libre de enfermedad a 3 años del 40 al 70% de los casos, a diferencia de los que son

tratados exclusivamente con QTX, cuyos porcentajes al mismo periodo de observación, son inferiores al 50%. A pesar de que en los pacientes trasplantados durante la segunda remisión, los porcentajes disminuyen de 20 a 50%, sigue siendo superior a los casos en que se utiliza QTX sola (menos del 5%).

40-45

Existen controversias en cuanto al tratamiento óptimo de la LAM. Algunos autores no consideran necesario someter a los pacientes que han integrado RC a las siguientes fases del tratamiento: consolidación, intensificación temprana o tardía, mantenimiento. Mientras que para otros, es indispensable que completen toda una secuencia, incluso hasta 14 meses después de haber integrado RC. Mucho se ha discutido también en relación al valor de la profilaxis a SNC en este tipo de pacientes, tomando como base un 5-10% de recaídas en este sitio.

17,36,38

En la actualidad, el problema que se plantea no es tanto el porcentaje de pacientes que alcancen RC, sino el mantenimiento de la misma y el llegar a la curación de la enfermedad, puesto que los antiguos problemas de supresión medular, hemorragia, infección etc..., han sido resueltos con el empleo, por un lado, de aparatos de fêresis y por otro, con la recuperación de la supresión medular postquimioterapia con factores estimulantes de crecimiento de diversas líneas hematopoyéticas. Así también, se han investigado en forma cada vez más precisa, el papel que juegan los factores inductores de proliferación, diferenciación y maduración de las diversas líneas involu-

cradas en el proceso leucémico, reconociéndose en el momento actual que el tratamiento futuro, será, posiblemente, recuperar la capacidad de diferenciación que está perdida en la clona leucémica. Los nuevos aspectos de terapéutica en el futuro mediano, será con este arsenal de reguladores hematopoyéticos aún en estudio.

46,47,48

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.-

La LAM continúa siendo una neoplasia de muy alto grado de malignidad en el ser humano, con una gran variabilidad en la respuesta terapéutica, sin que exista hasta el momento, un esquema de tratamiento ideal utilizable en todos los pacientes. De ahí que la identificación de modalidades terapéuticas cada vez más adecuadas, justifica el ensayo de nuevos esquemas, en donde, con fármacos que han demostrado su efectividad sobre células leucémicas mieloides y buena tolerancia de pacientes afectados de la enfermedad. En el Hospital General de México se diseñó una nueva modalidad terapéutica en base a la experiencia previa obtenida con 2 esquemas diferentes, que dieron la pauta para proponer una nueva variante de tratamiento a base de un esquema de inducción-consolidación secuencial, con el objeto de aumentar tanto los porcentajes de RC, como de prolongar la RCC y mejorar la SV a largo plazo.

OBJETIVO.-

Mejorar la respuesta al tratamiento de los pacientes con leucemia mieloblástica, en base a la experiencia terapéutica previa.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA CON EAMA/DAMA

OBJETIVO

MEJORAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS
PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLASTICA, EN
BASE A LA EXPERIENCIA TERAPEUTICA PREVIA.

Servicio de Hematología, Hosp.Gral.Mex.

MATERIAL Y METODOS.-

Ingresaron al estudio 33 pacientes, quienes fueron reclutados en las salas de hospitalización del servicio de Hematología del Hospital General de México durante el periodo comprendido entre octubre de 1986 y agosto de 1991. A todos ellos se les realizó el diagnóstico de LAM de acuerdo con los criterios morfológicos en SP y AMO del grupo cooperativo FAB. Los pacientes para ingresar al estudio cumplieron los siguientes criterios:

CRITERIOS DE INCLUSION:

- 1.- Todos los pacientes con dx de LAM de acuerdo con la FAB.(M1 a M5).
- 2.- Sexos masculino o femenino.
- 3.- Mayores de 14 años y hasta 65 años inclusive.
- 4.- La presencia de fiebre no es criterio de exclusión.
- 5.- Insuficiencia renal, hepática y otras disfunciones orgánicas solamente cuando sean graves.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Pacientes con cardiopatía que contraindique el empleo de antracíclicos o agentes análogos.
- 2.- Pacientes con hipoersensibilidad a cualquiera de los fármacos empleados.
- 3.- Pacientes con menos de 25% de blastos en su AMO que requieran tratamiento debido a trombocitopenia, granulocitopenia o infiltración leucémica extramedular .
- 4.- LAM secundarias y M6 (sin ineqn de M1,M2,M4 ó M5), así como M7
- 5.- Pacientes con LAM previamente tratada.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- 1.- Pacientes que sin autorización médica abandonen el tratamiento en cualquier fase del mismo por un periodo mayor de 3 semanas.
- 2.- pacientes que por razones justificadas abandonen el tratamiento por un periodo mayor de 6 semanas en cualquiera de sus fases.
- 3.- Pacientes con más de 50% de blastos en el AMO tomado entre los días 21-32 despupes de haberse iniciado el primer ciclo de QTX.
- 4.- Si no cumple criterios de remisión completa después de haber completado 21-32 días después del primer ciclo de QTX.

Se consideraron parámetros de eficacia y sobrevida los siguientes:

EFICACIA: Desaparicin progresiva de las manifestaciones clínicas de actividad leucémica y normalización progresiva de los parámetros de la biometría hemática (BH) y de la MO así como de otros estudios de laboratorio y/o gabinete considerados como alterados por infiltración al momento de su ingreso.

SOBREVIDA: Se consideró sobrevida al tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta el momento del cierre del estudio o bien al momento del fallecimiento si este ocurre antes.

Los parámetros de respuesta fueron considerados bajo los siguientes criterios:

REMISION COMPLETA: Ausencia de datos clinicos de actividad leucémica, BH normal (Hb > de 12g/dl, neutrófilos totales (NT) > del $5 \times 10^6 / l$, plaquetas $> 100 \times 10^9 / l$). AMO con menos de 5% de blastos y celularidad normal.

REMISION PARCIAL: persistencia de leve a moderada de síndrome anémico, Hb entre 8 y 12 g/dl, NT entre 0.5 y $1.5 \times 10^6 / l$, plaquetas entre 50 y $100 \times 10^9 / l$, AMO hipocelular con blastos entre 5 y 20%.

FAITA DE RESPUESTA: Persistencia o agravamiento de la actividad leucémica clínica, BH con Hb <de 8g/dl, NT < de $0.5 \times 10^6/l$, blastos en SP >de 1% y AMO con blastos >de 25%.

Los pacientes ingresaron de acuerdo con el año de su inclusión al protocolo, en cualquiera de los siguientes tratamientos:

Entre 1986-88: esquema de APA/MOMP, mantenimiento con Mini-APA/levamisol.

Entre 1988-90: esquema de EPA/MOMP, mantenimiento con miniEpa/levamisol.

Entre 1990-91: esquema de EAMA/DAMA, intensificaciones tardías con Ara-C/mitoxantrone, mantenimiento mensual con dosis bajas de Ara- (esquemas 1, 2, y 3)

Todos los pacientes siguieron el siguiente flujograma:

PREINDUCCION: Periodo para diagnóstico y estudios de laboratorio y gabinete. iniciación de tratamiento antimicrobiano empírico y/o profiláctico, así como terapia transfusional en caso necesario.

INDUCCION A LA REMISION: recibieron 2-3 ciclos de acuerdo con esquema correspondiente.

INTENSIFICACION TARDIA: En cada caso de acuerdo con protocolo correspondiente.

A todos los pacientes en la etapa de preinducción se les realizaron los siguientes estudios:

a).- Historia clínica completa.

b).-Aspirado de MO para:

-estudio citológico, citoquímico con: Wright, mieloperoxidasa
estearasas inespecíficas, sudán negro y P-AS.

- Estudio ultraestructural.
- estudio citogenético.
- estudio inmunológico con panel de anticuerpos monoclonales para leucemias.

c).-Otros estudios realizados antes del tratamiento fueron:

- BH completa con plaquetas, diferencial y cuenta reticulocitaria.
- Estudio ultraestructural de sangre periférica
- Pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, filtrado glomerular, pruebas de tendencia hemorrágica (TTPA, TP y TT, fibrinógeno), EGO, electrolitos séricos, cultivos.

d).- Líquido cefalorraquídeo con muestreo diagnóstico para: citológico, citoquímico, bacteriológico.

e).- estudio citológico de sitios accesibles sospechosos de infiltración. ECG siempre previo a la QTX, Rx de tórax y ultrasonografía abdominal.

GRUPO I ESQUEMA APA/MOMP

1986-88

Adr	xxx	xxx					
Ara-C	xxxxxxx	xxxxxxx					
6-MP	xxxxxxx	xxxxxxx					
M-RdI			xxxxx				
Vhc			x				
Mtx			xxxxx				
6-MP			xxxxx				
Lev			x	x	x	x	
M-Adr			xxx	xxx	xxx	xxx	
M-Ara-C			xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	
M-6-MP			xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	

Día	0	21	42	72	102	132	162
-----	---	----	----	----	-----	-----	-----

Adr:adriamitcina 60 mg/m², fraccionado en 3 dosis, c/dosis IV en bolo por día, días 0,1,2 del ciclo. Ara-c 100mg/m²/día en 500 cc sol salina para infusión continua de 24 hrs por 7 días del día 0-6. 6-MP: 6 mercaptopurina 100 mg/m²/v/día fraccionada en 2 dosis c/dosis c/12hrs por 7 días del día 0-6. M-RdI:metilprednisolona 500 mg/m²/día IV en bolo durante 5 días del día 42-47. Mtx:methotrexate 7.5mg/m²/día VO durante 5 días del día 42-47. 6-MP:6 mercaptopurina 500mg VO c/24hrs/5días del día 42-47. Lev:levamisol:150mg/día/VO/3 días 8 días antes de recibir esquema de mantenimiento con Mini-APA. Mini-APA (Adr;10 mg Ivc/24hrs por 3 días en forma mensual. Ara-c 80 mg dosis total en 24 hrs fraccionada c/12hrs subcutanea durante 5 días cada mes. 6MP 100 mg VO dosis total/día/5 días cada mes.). El mantenimiento se aplica durante un año. se toma AMO y LCR trimestralmente por 3 años.

GRUPO III ESQUEMA EAMA/DAMA

1990-91

Epi	xxx				
Dauno	xxx				
Ara-C	xxxxxxx	xxxxx			
Mitxa		xxx			
M-Mitxa					xx
M-Ara-C					xxx
<u>Ara-cSC</u>			xxxxx	xxxxx	
Día	0	21 ó 32	62	92	122

Epi:epirubicina 70mg/m²/día/IV en bolo días 0-2. Ara-C 100mg/m²/día/infusión continua de 24 hrs en sol. salina/7días día 0-6 (en el 2o ciclo al día 21 o 32 los días de administración son solamente 5). Mitxa: Mitoxantrone 12mg/m²/día/3 días 21-23. M-Mitxa mitoxantrona minidosis 20mg/día/2 días trimestralmente 4 dosis. M-Ara-C 120mg/dosis única/día/3 días trimestralmente 4 dosis. Ara-c 40 mg subcutaneos c/12hrs/5 días mensualmente. Nota: cuando se trata de la variedad M3 en lugar de epirubicina se administra Dauno: daunorubicina 45mg/m²/día /3 días del 0-3 día. Al terminar 1 año de QIX global se suspende tratamiento, se toma AMO y LCR trimestralmente por 3 años.

RESULTADOS.-

En los 3 grupos estudiados se encontró, al agruparlos, una relación hombre:mujer de 1:1.6 a favor del sexo femenino.

El rango de edad estuvo en 14-45 años, con un promedio de 30.2 y una mediana de 27.5 con moda en 19 años, lo que significó que el 66% de los casos tuvo 27 años o menos.

La frecuencia relativa encontrada para las subvariedades morfológicas de la FAB fueron; M1 (14%), M2 (43%), M3 (7%), M4 (29%), M5 (7%).

El rango de Hb en g/dl fue de 3.6-11 con promedio de 6 y mediana de 5.8, con moda en 5.8, mostrando que el 64.3% de los casos tuvo valores a su ingreso por abajo de 6 g/dl.

La cifra de leucocitos en la cuenta total mostró un rango de 900 a 193 000/mm³ ($1 \times 10^9/l$), con promedio de 36 207, mediana de 34 000 lo que muestra que el 43% de los casos tuvo formas hiperleucocitarias. Estos datos se hacen más importantes al correlacionarlos con la cifra de neutrófilos totales ($1 \times 10^6/l$) cuyo rango fue de 0-32 810 con un promedio de 6 639, pero una mediana de 543 lo que muestra que el 57% de los casos tuvo neutropenia absoluta por abajo de 1 000 y que de éstos, el 8% tuvo valores todavía más importantemente disminuídos, ya que estuvieron por abajo de 500.

En relación a los valores de plaquetas ($1 \times 10^9/l$), se encontró que el 93% tuvo trombocitopenia con un rango de 7 000-156 000, con mediana de 34 000, lo que indicó que el 65% de los casos tuvo valores por abajo de 50 000 y que de éstos, el 50% las tuvo por abajo de 20 000.

Analizaremos cada grupo por separado, considerando las variantes que recibieron los 3 esquemas de QTX de acuerdo con el año de su ingreso:

GRUPO I ESQUEMA APA/MOMP, MANTENIMIENTO CON MINIAPA.

En este grupo ingresaron 11 pacientes, con rangos de edad entre 14 y 42 años, 7 mujeres y 4 hombres.

En este grupo el 82% de los pacientes obtuvo RC, 9% RP y 9% FR.

La mortalidad fue del 27% en inducción a la remisión y solamente 2 pacientes lograron mantener la RCC por 48 meses o más y otra paciente mantuvo la RCC por 26 meses. El resto de los pacientes recayó en los primeros 16 meses de establecido el diagnóstico y fallecieron con datos de actividad leucémica antes de los 18 meses de SV. de las 3 pacientes (todas ellas mujeres) que mantuvieron RCC por tiempo prolongado, las 3 recayeron, 2 de ellas a los 48 meses de RCC y la otra a los 26 meses. Todas ellas presentaron sarcoma granulocítico previo a la recaída medular y todas ellas lo hicieron en tubo digestivo requiriendo cirugía abdominal con resección abdominal y en los 3 casos infiltración de órganos genitales (útero y ovario). Dos de ellas están vivas en el momento actual, a los 15 meses de haber recaído y a los 3 meses de suspensión electiva de QTX, recibió esquema de APA nuevamente y mantenimiento con Ara-C subcutáneo mensual a dosis medias. Se le reconectó el tubo digestivo y permanece en RCC. La otra paciente recibió esquema de DAMA y radioterapia pélvica 35 gy, actualmente está recibiendo mantenimiento del protocolo EAMA/DAMA y permanece en RCC 10 meses después de ha-

berse diagnosticado la recaída. La tercera paciente recayó 24 meses después de haber intregado la 2a RC y falleció con infiltración en SNC y canal raquideo, sin actividad en la MO.

GRUPO II ESQUEMA EPA/MOMP, MANTENIMIENTO CON MINI APA.

En este grupo ingresaron 12 pacientes, con rango de edad entre 18 y 43 años, 9 mujeres y 3 hombres.

tan solo el 42% obtuvo RC y en el 58% hubo FR, la mortalidad en etapa de inducción fue del 29%. De los 6 pacientes que integraron RC, 3 recayeron en los priemros 9 meses de haber obtenido la RC y apenas a los 3,4 y 5 meses respectivamente, después de haberla obtenido, Los 3 pacientes fallecieron a los 8, 10 y 11 meses respectivamente, después de haberse hecho el diagnóstico, con datos francos de actividad leucémica y ninguno de ellos, por la extrema gravedad con la que reingresaron al hospital, recibió esquema de reinducción. 1 paciente falleció 1 mes después de haber obtenido RC, con datos de sepsis grave y sin evidencia de actividad leucémica. Una paciente recayó a los 9 meses de hecho el diagnóstico y alcanzó nuevamente RC con reinducción a base de APA, sin embargo, falleció con datos francos de actividad leucémica a los 6 meses de haber integrado la 2a RC, 15 meses después de haberse hecho el diagnóstico inicial. La otra paciente que integró RC de este grupo, tuvo una SV de 21 meses, falleció durante la la recaída , que se prsentó a los 19 meses de hecho el diagnóstico, sin aceptar nuevo esquema de reinducción. Ningún paciente está vivo en el momento actual ni re-

basó los 24 meses de SV.

GRUPO III, ESQUEMA DE EAMA/DAMA

A este protocolo que aún permanece abierto, ingresaron entre abril de 1990 y agosto de 1991, 10 pacientes que tuvieron un rango de edad entre 18-45 años, 6 mujeres y 4 hombres. Se alcanzó una RC muy alta de 90% y el 70% de todos ellos lo hizo con el 1er ciclo de QTX, la mortalidad en inducción fue de 20%, 10% en inducción y el otro 10% en el primer mes después de haberse completado el esquema de tratamiento. En ambos casos fue atribuido a toxicidad del esquema. 3 pacientes se encuentran en RCC con un rango de observación posterior al término de la inducción de 8-19 meses. 1 paciente presentó datos de actividad clínica y en MO 6 meses después de haber integrado RC y abandonó el control al hacerse el diagnóstico de la recaída. 1 paciente presentó la recaída a los 14 meses de RCC y 15 meses de haberse hecho el diagnóstico, falleció con datos de falla orgánica múltiple posterior a esquema agresivo de reinducción a base de mitoxantrone, Ara-C, 6 mercaptopurina y etopósido. otro paciente recayó a los 7 meses de haber alcanzado RC y está bajo tratamiento paliativo por baja reserva medular. En este último esquema que es el motivo de análisis y comparación con los esquemas previos, llama la atención que de 4 pacientes con variedad M3, el 75% integró RC y son 2 de las 3 pacientes con RCC más larga. Por otro lado al conjuntar los 3 esquemas, se encontró una respuesta del 71% en

forma global, con 26% de falta de respuesta y 3 % de RP.

También se muestra en este último grupo una menor mortalidad, a pesar de que aparentemente el esquema fue más tóxico (la estancia hospitalaria fue mayor, practicamente el 100% de los pacientes tuvo procesos infecciosos en algún momento de su evolución y también alto requerimiento transfusional).

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA 1986 - 1991

APA

EPA/MOMP

EAMA/DAMA

1986 - 1988

1988 - 1990

1990 - 1991

11 Pacientes

12 Pacientes

10 Pacientes

Fem: 7

Fem: 9

Fem: 6

Masc: 4

Masc: 3

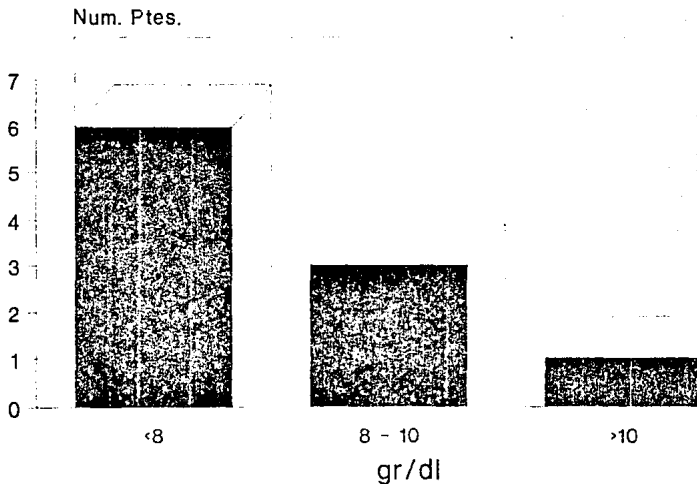
Masc: 4

14-42 Anos

18 - 43 Anos

18 - 45 Anos

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA CON EAMA/DAMA Hemoglobina Inicial

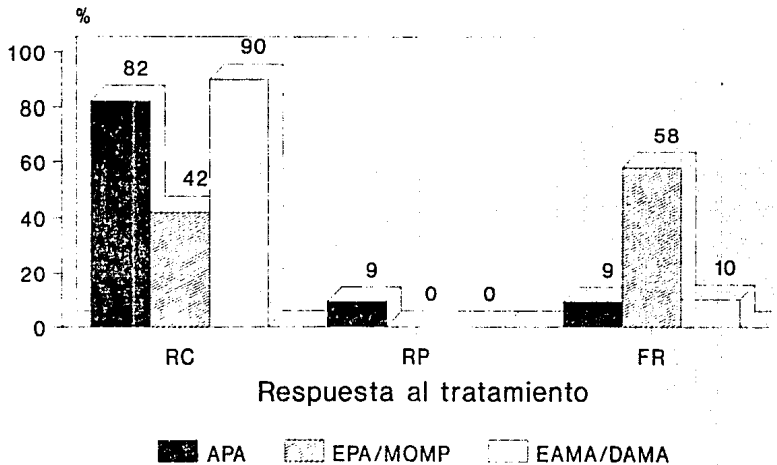


Servicio de Hematologia, Hosp.Gral.Mex.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA

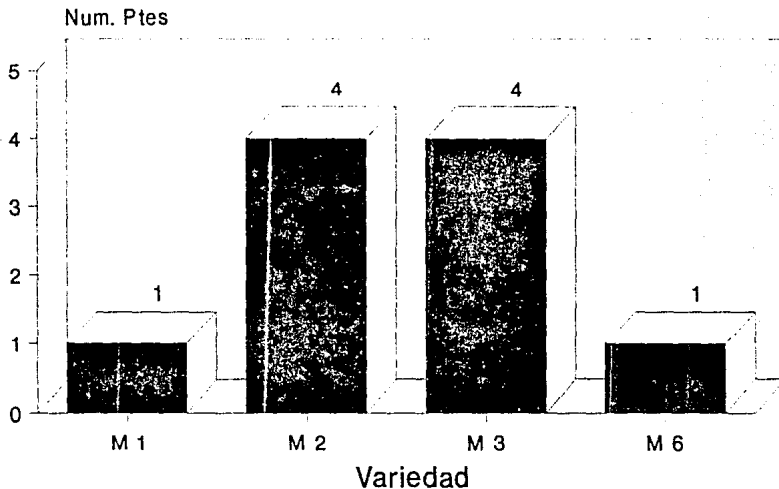
Respuesta a 3 Esquemas Terapeuticos

1986 - 1991 (n=33)



Servicio de Hematología, Hosp.Gral.Mex

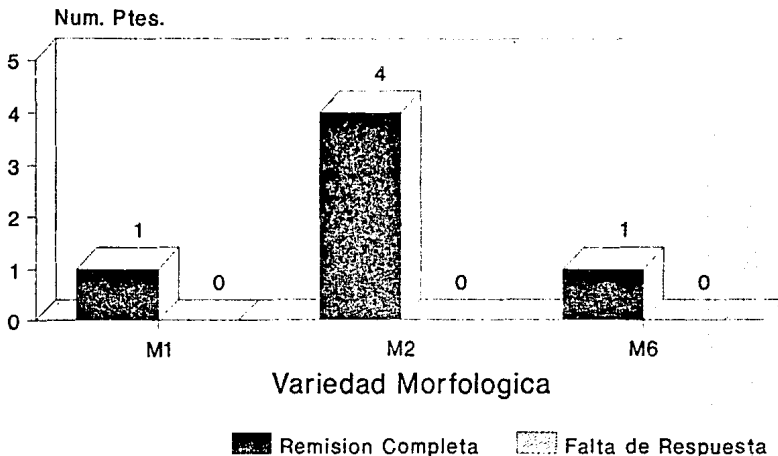
TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA CON EAMA/DAMA Variedad Morfológica



Servicio de Hematología, Hosp.Gral.Mex.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA CON EAMA/DAMA (n=10)

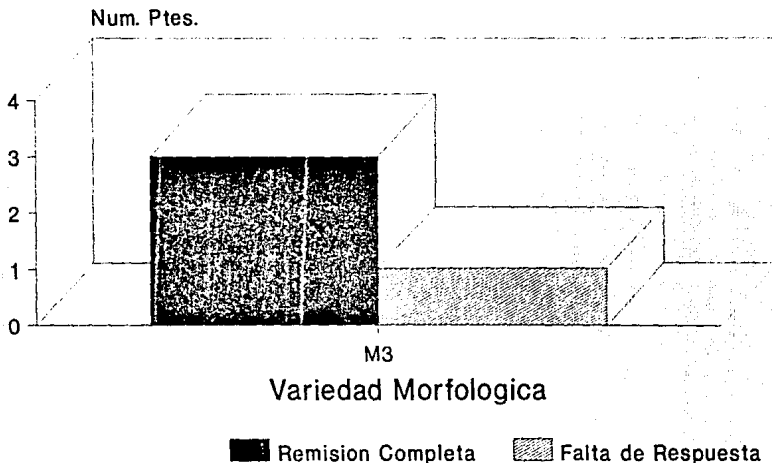
Respuesta al Tratamiento con EAMA (n=6)



Servicio de Hematologia,Hosp.Gral.Mex.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA CON EAMA/DAMA

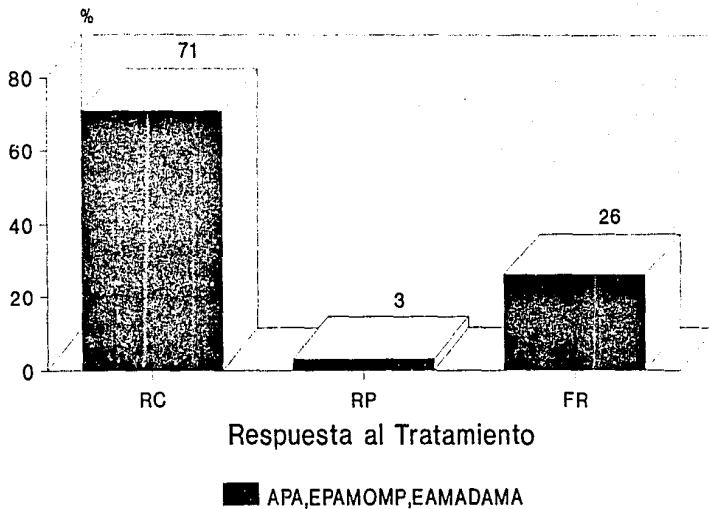
Respuesta al Tratamiento con DAMA (n=4)



Servicio de Hematologia,Hosp.Gral.Mex.

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA

Experiencia 1986-1991 (n= 33)



Servicio de Hematología, Hosp.Gral.Mex.

DISCUSION.-

La LAM continúa siendo una de las neoplasias de más alto grado de malignidad en el ser humano (7,9,20,21), a pesar de que en los últimos años el avance en los métodos terapéuticos, ha modificado sustancialmente la esperanza de vida, el periodo libre de enfermedad e incluso tenga esperanzas de curación, esta enfermedad continúa teniendo un altísimo índice de mortalidad (7-9).

En este grupo de 33 pacientes, llaman la atención varios hechos notables: a diferencia de lo reportado en la literatura tanto nacional como intrenacional, la relación hombre mujer a favor de la mujer con una razón casi 2:1, contra lo informado practicamente en todas las series de predominio masculino. También la edad de presentación es menor a lo reportado para grupos que manejan exclusivamente adultos, ya que las 2/3 partes de los pacientes estuvieron por abajo de la 4a década de la vida, básicamente fueron menores de 27 años, dado que para algunas series este es un factor pronóstico adverso (1-4,23-26). existe similitud a lo reportado en otros grupos de mayor incidencia de la variedad M2 de la FAB, ya que en el presente estudio tuvo una frecuencia relativa de 43%, practicamente la mitad de los casos, seguida de la variedad M4 con 29%. Se ha considerado un factor pronóstico adverso a la cifra de leucocitos inicial, fundamentalmente cuando estos están por arriba de $25 \times 10^9 / l$ y en nuestra serie, encontramos que el 43% de los casos, es decir, practicamente la mitad, tuvo la llamada forma hiperleucocitaria de mal pronóstico. En diversas series se ha señalado que

estos datos tienen un valor predictivo muy alto, sin embargo, no existe acuerdo en cuanto a cuál de ellos tenga más o menos valor pronóstico (23-26).

En nuestra población, es probable que el nivel socioeconómico debil esté jugando algún papel en relación a su comportamiento global, ya que en algunos puntos es muy claro que las manifestaciones clínicas iniciales están en relación con la prontitud de atención médica especializada. Los valores de la Hb y su correlación clínica estuvieron en valores críticos desfavorables, ya que 2/3 partes de los pacientes tuvo valores de Hb por abajo de 6 g/dl y el 93% tuvo trombocitopenia grave. esto traduce retardo para el inicio del tratamiento antineoplásico y baja tolerancia al mismo con karfnosky y ECOC desfavorables desde el inicio de la terapia.

En relación a la respuesta del grupoal tratamiento que es el aspecto medular del trabajo, al analizar cada grupo por seprado, encontramos que el esquema EPA/MOMP tuvo las respuestas más bajas, la SV más corta y la duración global de la RCC muy corta, probablemente en relación con la dosis empleada de epirrubicina (30mg/m2/día) comparado con el último grupo en donde con la dosis universalmente recomendada de epirrubicina (70mg/m2/día) el 70% delos pacientes alcanzó la RC con el primer ciclo de QTX. Es muy probable que esta circunstancia haya influido sobre los parámetros comentados en forma adversa, ya que este hecho ha sido ampliamente comentado desde hace varios años, identificándose como uno de los factores de mal pronóstico que más influye, el empleo de dosis subóptimas de QTX durante la inducción de la RC, ya que este evento favorece la emer-

gencia de células leucémicas resistentes y además condiciona, por acondicionamiento celular, resistencia con otros fármacos ya que las segundas remisiones son muy difíciles de alcanzar y además, éstas, cuando se obtienen, suelen ser de corta duración (24-26,29-32,35-39). Otro evento significativo, es el hecho de que, aparentemente, no existió diferencia entre el grupo I y el III en lo que se refiere al porcentaje de RC en uno y en otro, lo que por un lado indica indirectamente, que el papel que juega la 6 mercaptopurina como tercer fármaco adiciando a la ya clásica combinación de Ara-C (como fármaco base de la terapia antileucémica en LAM) más una antraciclina o un análogo de ésta, no ofrece mayores ventajas. Así también y dado el costo cada vez mayor de antraciclinas de última generación o sustancias análogas, la doxorubicina, con un costo discretamente más accesible, sigue siendo una alternativa terapéutica en pacientes con recursos limitados. (22-32).

Se ha cuestionado en los últimos tiempos la utilidad de la QTX de mantenimiento y en vista de que en este grupo de pacientes no se aleatorizó esta variable, no se puede apoyar o refutar esta postura. Se ha propuesto que las denominadas dosis de intensificación temprana o tardía, así como la de consolidación con fármacos diferentes a los empleados durante la inducción de la remisión, hacen menos probable la aparición de clonas resistentes, así como el "escape" leucémico hacia "santuarios" y por lo tanto mejoran la supervivencia libre de enfermedad, la SV global y la duración de la RCC. En el grupo III donde se utiliza un esquema secuencial de fármacos diferentes, aparentemente los resultados son más alentadores que aque-

llos obtenidos con los esquemas I y II, sin embargo, la toxicidad fue mayor y es probable, en vista de que el protocolo permanece -abierto, que se tengan que hacer ajustes al programa señalado. (32-39).

Ante estos pobres resultados, las reflexiones podrían ser:

1.- Es absolutamente indispensable contar con la infraestructura mínima indispensable para tratar pacientes con LAM (cubículos de aislamiento, un buen aporte de banco de sangre, una buena y oportuna reserva de antibióticos, etc...).

2.- Los esquemas más agresivos (siempre y cuando se cuente con #1) o por lo menos más intensivos, son los que ofrecen mejores resultados a corto y largo plazo.

3.- Tratar en forma poco intensiva a los pacientes con LAM, equivale a darles terapia paliativa con altísimo costo y muy pocos beneficios.

4.- El TMO es la opción inmediata para intentar ofrecer a estos pacientes mejores expectativas en el futuro inmediato, e incluso la posibilidad cada vez más cercana de curación...

TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOBLASTICA CONCLUSIONES

LA REMISION COMPLETA, INDEPENDIENTEMENTE DEL
ESQUEMA TERAPEUTICO UTILIZADO, FUE DE 71%

NO SE IDENTIFICARON DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS
ENTRE APA Y EAMA PARA LA OBTENCION DE REMISION
COMPLETA (82% y 90%, RESPECTIVAMENTE)

EL ESQUEMA DAMA DEMOSTRO SER EFICAZ PARA EL
TRATAMIENTO DE LA LAM - M3 EN ESTA SERIE (75%)

ES CONVENIENTE AMPLIAR EL SEGUIMIENTO CON LOS
ESQUEMAS EAMA Y DAMA PARA EVALUAR SOBREVIDA

REFERENCIAS.-

- 1.- Nechels T.F.: An introduction. In: the acute leukemias, Clinical Monographs in hematology. Thomas F Nechels (ED). Stratton Intercontinental Medical Book Corp. 1979 NY pp 1-20.
- 2.- Henderson E.S.: Acute leukemias. General considerations. In: Hematology Williams J.W. (ED): McGraw-Hill Book Co. 1983, chap 27, pp 221-239,
- 3.- Gralnick H.R. et al (French-American-British group): Classification of acute leukemias. Ann Int med 1977 87:740-753.
- 4.- Bennett J.M. et al (French-American-British group). Proposals for the classification of the acute leukemias. Br J Haematol --- 1976 33:1-34
- 5.- Wintrobe M.M.: Classification, pathogenesis and etiology of neoplastic disease of the Hematopoietic system. In: Clinical Hematology. M.M. Wintrobe (ED). Lea and Febiger. Phil. Eight Ed, 1981 Chap 60. pp 1449-92.
- 6.- Registro Nacional de Cancer 1983, SSA.
- 7.- Gale R.P., Hoffbrand A.V.: Acute Leukemia. Biology and treatment. Clin Haematol 1986 15(3):567-71.
- 8.- Pierce J.H. et al: Interactions of oncogenes with haematopoietic cells,. Clin Haematol 1986 15(3):573-96.
- 9.- Messner H.A., Griffin J.D.: Biology of acute myeloid leukemia. Clin Haematol 1986 15(3):641-67.
- 10.- Neama P.B. et al: Classifying acute leukemia by immunophenotyping. A combined FAB-immunologic classification of AML. Blood 1986 68(6):1355-62.
- 11.- Griffin J.D. et al: Use of surface markers analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia. Blood 1986 -- 68(6): 1232-41
- 12.- Foon K. A., Gale R.P.: Recent advances in the immunologic classification of leukemia. Sem Hematol 1986 23(4):257-68
- 13.- Wintrobe M.M.: Acute Myeloid Leukemia. In: Clinical Hematology. M.M. Wintrobe (ED). Lea and Febiger, Phil, Eight Ed 1981. Chap 63 pp 1536-66.

- 14.- Sandberg A.A.: The chromosomes in Human Leukemia. *Sem Hematol* 1986 23 (3):201-17
- 15.- Yunis J.J. et al: Refined chromosomes analysis as a independent prognostic factor indicator in De novo myelodysplastic syndromes. *Blood* 1986 67(6):1721-30.
- 16.- Yunis J.J. et al: All patients with acute lymphocytic leukemia may have a chromosomal defect. *N Eng J Med* 1981 305(3):135-39
- 17.- Yunis J.J.; Chromosomes and Cancer; New nomenclature and future directions. *Human Pathol* 1981 12 (6):494-507
- 18.- Bennett J.M. et al: (French-American-British group). : Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocytic lineage (M7). *Ann Int Med* 1985 103:460-62
- 19.- Bloomfield C.D., Brunning R.D.: FAB M7: Acute megakaryoblastic leukemia. beyond morphology. *Ann Int Med* 1985 103:450-52.
- 20.- Scott R.R.: Leukemia. *Lancet* 1957 1:1053.
- 21.- Tivey H.: et al: The natural history of untreated acute leukemia. *Ann N Y Acad Sci* 1955 60:322.
- 22.- Freireich E.J. et al: Therapy for acute granulocytic leukemia. *Cancer Res* 1967 27:2573-7.
- 23.- Chard R.L.: Increased survival in childhood acute non lymphocytic leukemia after treatment with prednisone, cytosine arabinoside 6 thioguanine, cyclophosphamide and oncovin (PATCO) combination - Chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1978 4:263.
- 24.- Legha S.S., Keating M.J., McCredie K.B.: Evaluation of AMSA in - previously treated patients with acute leukemia. results of therapy in 109 adults. *Blood* 1982 60:484-90.
- 25.- Sandler D.P.: Epidemiology of acute myelogenous leukemia. *Sem Oncol* 1987 14:359-64.
- 26.- Weinstein W.J. et al: Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. *N Eng J Med* 1980 473-78
- 27.- Corey R.W. et al: Comparative study of cytosine arabinoside - alone and combined with thioguanine, mercaptopurine or daunorubicin in acute myelocytic leukemia. *Cancer* 1975 36:1560
- 28.- The Finnish leukemia group: The effect of thioguanine on a -

- combination of daunorubicin, cytarabine and prednisone in the treatment of acute leukemia in adults. *Scand J Haematol* 1979 23:124
- 29.- Wiernik P.H. et al: Cancer and leukemia Study Group B: A comparative trial of daunorubicin, cytosine arabinoside and thioguanine and a combination of the three agents for the treatment of acute myelocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1979 6:261.
- 30.- Kantarjian H.M. Keating M.J.: Phase II Study of low dose continuous infusion homoharringtonine in refractory acute Myelogenous leukemia. *Cancer* 1989 63:813-17.
- 31.- Capizzi R.L. Powel B.L.: Sequential high-dose Ara-C-asparaginase versus high-dose Ara-C alone in the treatment of patients with relapsed and refractory acute leukemias. *Sem Oncol* 1987 14:40-32.
- 32.- Preisler H.D. et al: Treatment of acute nonlymphocytic leukemia: use of anthracycline-cytosine arabinoside induction therapy and comparison of two maintenance regimens. *Blood* 1979 53:455-64.
- 33.- Martinez J.A. et al: A phase II clinical trial of Carboplatin infusion in high-Risk Acute Nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1991 9(1):39-43.
- 34.- Heinemann V., Ulrich J.: rationales for a Pharmacologically optimized treatment of Acute Nonlymphocytic leukemia with Cytosine Arabinoside. *Leukemia* 1990 4(11):790-796.
- 35.- Hiddemann W.: Cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: The role and place of high-dose regimens. *Ann Hematol* 1991 62:119-128
- 36.- Hiddemann W., Büchner T.: Treatment strategies in acute myeloid leukemia (AML). *Blut* 1990 60:163-171.
- 37.- Büchner T. et al: How to improve therapy for adult acute myeloid leukemia: Studies of the AML Cooperative Group in the Federal Republic of Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990 116:97-99
- 38.- Continuous infusion Mitoxantrone in relapsed acute Nonlymphocytic leukemia. Kaminer L et al: *Cancer* 1990 65(12):2619-23
- 39.- Dekker A. et al: Intermediate-dose Cytosine arabinoside and Amsacrine, An effective regimen with low toxicity in Refractory - acute Nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 1990 65:1891-94.

- 40.- Preisler H.D. et al: The frequency of long-term remission in patients with acute myelogenous leukaemia treated with conventional maintenance chemotherapy: A study of 760 patients with a minimal follow-up time of 6 years. *Br j Haematol* 1989 71:189-94.
- 41.- Cheson B.D. et al: Autologous bone marrow transplantation, Current status and future directions. *Ann Int Med* 1989 110:51-65.
- 42.- Thomas ED.: The role of marrow transplantation for the eradication of malignant disease. *Cancer* 1982 49:1963
- 43.- Möller G. Allogeneic bone marrow transplantation. *Immunol Rev* 1983 71:201
- 44.- Jaffé ER (ED): Bone marrow transplantation. *Sem Hematol* 1984 21:1.
- 45.- Champlin R. Gale R.P.: Bone marrow transplantation for acute leukemia: recent advances and comparison with alternative therapies. *Sem Hematol* 1987 24:55-67.