



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11218
2
2EJ

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**“ TRATAMIENTO ALTERNATIVO CON
MITOXANTRONA, ETOPOSIDO (VP16), Y
ARABINOSIDO DE CITOSINA (ARA-C), EN
LEUCEMIAS AGUDAS ”**

FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. RAUL WILFREDO GALEANO MILLA

ASESORES: DR, MARIO GUTIERREZ ROMERO
DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN
M.C. ENRIQUE MIRANDA PERALTA



MEXICO, D. F.

1995



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.

11218
2

2EJ



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

**“ TRATAMIENTO ALTERNATIVO CON
MITOXANTRONA, ETOPOSIDO (VP16), Y
ARABINOSIDO DE CITOSINA (ARA-C), EN
LEUCEMIAS AGUDAS ”**

FALLA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. RAUL WILFREDO GALEANO MILLA

ASESORES: DR, MARIO GUTIERREZ ROMERO
DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN
M.C. ENRIQUE MIRANDA PERALTA



MEXICO, D. F.

1995

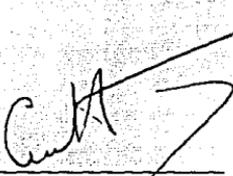
"TRATAMIENTO ALTERNATIVO CON MITOXANTRONA, ETOPOSIDO (VP16),
Y ARABINOSIDO DE CITOSINA (ARA-C), EN LEUCEMIAS AGUDAS"

TUTORES DE LA TESIS:


DR. MARIO GUTIERREZ ROMERO

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

JEFE DEL CURSO TUTELAR DE HEMATOLOGIA


DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN

MEDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA Y

CLINICA


M.C. ENRIQUE MIRANDA PERALTA

INVESTIGADOR ASOCIADO "A"

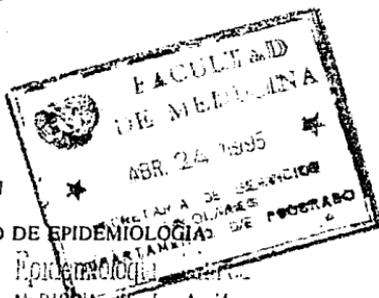
JEFE DEL LABORATORIO DE HEMATOLOGIA

TURNO VESPERTINO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



DIRECCION GENERAL DE CIENCIA E
INVESTIGACION CIENTIFICA



UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA Y CLINICA
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

HOSPITAL GENERAL
DE MEXICO, S. S. A.

Feb. 7 1995 *

SUBDIRECCION DE INVESTIGACION
CIENTIFICA

DEDICATORIA

Dedico la presente tesis al Supremo Creador, por guiar mis pasos en el difícil camino de la Medicina, ya que gracias a El, pude terminar con éxito el anhelado sueño de ser hematólogo.

A mi querida esposa Luz María con quien he compartido lo mejor de mi vida, y que gracias a sus sabios consejos pude culminar mis objetivos.

A mi hijo Angel Gabriel, quien representa el mejor estímulo de superación.

A mi padre Alejandro, y a mi madre Angélica, por darme su infinito amor y apoyo incondicional. Madre de no ser por usted yo no estaría donde estoy, puede sentirse orgullosa. Padre donde te encuentres sé que también estarás orgulloso.

A mi suegra Betulia porque siempre creyó en mí, que Dios la guarde.

De una manera especial quiero dedicar todo mi esfuerzo a mi primo César Batres, a su esposa Mireya y a mi Tía Esther, por la confianza depositada, ya que por vuestro decidido apoyo pude llevar a cabo los estudios de posgrado.

....César; Misión Cumplida.

A mi prima Sandra y a su hijo Luis Alberto, por brindarme su cariño y ayuda desinteresada, gracias a ellos el camino se me hizo menos duro.

A mis hermanos María de Fátima, Luis Enrique y Jorge Alejandro, quienes solidarios con mi causa aportaron su granito de arena para la culminación de mi sueño.

A mi amigo, compañero y hermano José Humberto Salgado, con quien compartí los buenos y malos momentos.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Mario Gutiérrez Romero, jefe del Servicio de Hematología, por haberme dado la oportunidad de ingresar a tan prestigiada Unidad, por su amistad y estima hacia mi persona, quiero manifestarle que donde me encuentre pondré en alto el nombre del Hospital General.

Al Dr. Juan Collazo, por sus consejos y enseñanzas en morfología.

A mis maestros : la Dra. Eitta Rozen, Dra. Silvia Rivas, Dra. Araceli Plascencia, Dra. Elvira Aguilar, Dra. Victoria Vidrios, Dra. Enma Gallardo, Dr. Juan Julio Kassack, Dr. Carlos Martínez, y Dr. Eugenio Vázquez por sus enseñanzas en mi formación.

A la Dra. Victoria Bolea por transmitirme sus conocimientos de Pediatría.

Al Dr. Octavio Amancio Chassin y al Maestro en Ciencias Enrique Miranda, por sus asesorías para que esta tesis se llevara a cabo. Al personal de enfermería, en especial a la Primera Norma Meraz y María Elena Heredia, a Adlemy y Alma por contar con su apoyo.

A mis compañeros Humberto, Javier, Alejandro, Lulú, César, Lupita Arzate, Enrique, Lupita León, y Víctor, con quienes viví experiencias inolvidables.

A todo el personal del Laboratorio, Salvador, Isaf, Beny, Yolanda, Vicky, Elizabeth Gaminio, Ezequiel, Adolfo, Elizabeth Elena, Rocío y Pablo, por haberme transmitido sus conocimientos.

A Emma, Maru y a Alfredo, por haber sido tan especiales y de quienes guardo agradables recuerdos.

Al personal de intendencia por sus atenciones.

A mis tíos Rafael Antonio y Concepción Milla Selva por que de una u otra manera me apoyaron.

A la Dra. Flora Duarte y al Dr. Francisco Fernández por haberme orientado en mis primeros pasos de la Hematología.

Al Pueblo Mexicano, por haberme acogido sin reservas, y al cual desde ahora me unen lazos estrechos de confraternidad.

ORACION AL ESPIRITU SANTO

**"Ven, Espiritu Divino,
manda tu luz, desde el cielo
reparte sus siete dones
según la fé de tus siervos
por tu Bondad y tu Gracia
dale al esfuerzo, su mérito
salva al que busca salvarse
y dános tu Gozo Eterno
Amén**

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN

I. INTRODUCCION	1
A) ANTECEDENTES	1
B) SITUACION ACTUAL	8
C) OBJETIVOS	9
D) JUSTIFICACION	9
II. MATERIAL Y METODOS	10
III. RESULTADOS	12
IV. TABLAS Y GRAFICAS	18
V. DISCUSION	23
VI. CONCLUSIONES	27
VII. ANEXOS	28
VIII. BIBLIOGRAFIA	30

RESUMEN

Se trataron 46 pacientes de leucemia aguda refractaria, o en recaída a esquemas convencionales, con mitoxantrona 12mg X M² IV en bolo por dos días, etopósido (VP16) 120mg X M² IV en infusión de 3 horas, por tres días, y arabinósido de citosina (ara-C) 100mg X M² IV en infusión de una hora, por cinco días, administrados uno o dos ciclos dependiendo de la respuesta. En los refractarios, se reportan 12 mujeres y 12 hombres, promedio de edad de 24 años, 21 pacientes con LAL, dos bifenotípicas, y un caso de LAM, 14 de los 24 pacientes integraron remisión completa (RC) al primer ciclo de tratamiento, y con el segundo ciclo lo hicieron el 58.3% de los 24 pacientes. La única LAM de este grupo integró RC, una LAL y una bifenotípica persistieron con refractariedad al alternativo. El promedio en remisión fue de 8.7 meses.

Con las recaídas fueron 12 mujeres, y 10 hombres, promedio de edad de 19.4 años, 19 pacientes con LAL, y tres casos de LAM. Integraron RC al primer ciclo alternativo el 50% de los pacientes, y el 49% (9 de 13) con el segundo.

Un paciente con LAM integró remisión completa.

La mayoría de los autores, utilizando esquemas con ara-C, a altas dosis y/o en combinación con VP16, o mitoxantrona, han reportado remisiones que oscilan entre el 23% y 66%. Mandelli, reporta un 28% de resistencia en LAM con la utilización de mitoxantrona, VP16, y ara-C a altas dosis, en comparación al encontrado en nuestro estudio del 8.6% en forma global para leucemia aguda (LAM y LAL).

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

La leucemia aguda es un proceso maligno, que se origina a partir de las células madres hematopoyéticas, comprometiendo cualquier línea celular ya sea linfóide o mieloide. Estas una vez que se acumulan en la médula ósea suprimen la diferenciación de las células normales, resultando en la disminución de la producción de eritrocitos, granulocitos, y plaquetas.

La deficiencia de células normales conduce a las siguientes manifestaciones: debilidad, fatiga, y palidez como resultado de la anemia, infección por la granulocitopenia y hemorragia por la trombocitopenia (1).

De acuerdo a criterios morfológicos las leucemias se clasifican en : Agudas, cuando presentan más del 10% de blastos en la sangre periférica; y más del 30% de blastos en la médula ósea en comparación con las crónicas, que tienen menos del 10% de blastos en la sangre periférica y/o médula ósea.

En 1976 se formó un grupo Franco- Americano-Británico, para tratar de unificar los criterios en cuanto a la clasificación morfológica, llegando a una concordancia hasta del 80% de los casos (2) (TABLA I).

Actualmente las leucemias son clasificadas en base a :

Morfología, reacciones citoquímicas, inmunológicas, análisis genético, y microscopía electrónica; con lo anterior podemos establecer algunas categorías: Leucemia aguda Linfoblástica (LAL), Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM), Leucemia Aguda Indiferenciada (LAI), y la Leucemia Aguda Bifenotípica (LAB).

La variedad más frecuente de la serie linfóide en la población pediátrica es la LAL-L1, y en los adultos es la LAL-L2.

En la actualidad con los esquemas estándar, la mayoría de pacientes con leucemia aguda integran remisión, y en el caso de las LAL, muchos tienen períodos prolongados libres de enfermedad (aproximadamente 30-40% de la población adulta a 5 años) e inclusive llegando a ser considerados curados algunos de ellos (1).

Por décadas, la sobrevida de los pacientes con leucemia aguda fue breve a cualquier edad. Desde 1950 la sobrevida de los niños se ha visto incrementada, no así en los adultos. La naturaleza y magnitud de esta diferencia en los resultados de acuerdo a las edades todavía no es del todo comprendido.

Se han realizado estudios para lo anterior, e incrementos significativos ocurrieron en la sobrevida media tanto para LAL, como para LAM en paciente menores de 60 años (p menor de 0.0001 para el mismo grupo de edad); pero sin incremento significativo para los pacientes en edades de 61 a 80 años, y 81 y más años. Visto de otra manera, desde 1960 al presente en LAL y desde 1970, para LAM, la edad al diagnóstico fue inversamente correlacionada con la media de sobrevida en una manera altamente significativa. Es por esto que pacientes ancianos con leucemia aguda demanden estrategias terapéuticas diferentes (3).

Al momento del diagnóstico la masa tumoral es aproximadamente 1×10^{12} , y con el tratamiento intensivo de inducción a la remisión la masa tumoral disminuye a 1×10^9 , por lo que se debe continuar con la consolidación y por último el mantenimiento con el objeto de que el paciente integre remisión en forma permanente.

Dentro de los factores considerados como desfavorables y que se presentan en el 60 a 70% de pacientes con LAL y relacionados con la refractariedad al tratamiento o a recaídas, están: Pacientes ancianos, leucemia aguda hiperleucocitaria al momento del diagnóstico, inmunofenotipo de células no T, cromosoma Filadelfia positivo, y un período prolongado para integrar remisión inicial, así como las leucemias secundarias.

En el caso de LAL han sido propuestos muchos regímenes de tratamiento. En la actualidad hay

cuatro componentes en el tratamiento de LAL, hay una fase inicial de inducción a la remisión usualmente seguido de la profilaxis al SNC, cuando la remisión es integrada se pasa a la fase de consolidación, y el componente final es un período de mantenimiento por un período de 2 a 3 años (4).

En el caso de LAL, el uso combinado de esteroides como la prednisona, alcaloides de la vinca como la vincristina, antraciclinas como la doxorrubicina, antienzimáticos como la L-asparaginasa y/o antimetabolitos como el methotrexate, han dados buenos resultados para el tratamiento de inducción a la remisión; posteriormente consolidación con etopósido y arabinósido de citosina y mantenimiento con purinethol y methotrexate por 2 a 3 años.

Para las leucemias mieloblásticas a excepción de la variedad LAM-M3 promielocítica, los esquemas tradicionales proponen la utilización de antraciclinas como la doxorrubicina, asociado a arabinósido de citosina, con o sin thioguanina o 6 mercaptopurina.

En la variedad LAM-M3 los tratamientos actuales son a base de inductores de la diferenciación como el ácido transretinóico, un derivado de la vitamina A, con inducciones a la remisión por arriba del 90%, reportándose sobrevidas libres de enfermedad mayores que con los esquemas convencionales (5).

En vista de que un porcentaje determinado de leucemias tanto LAL, como LAM son refractarias o recaen después de un tratamiento convencional, se ha diseñado un protocolo de tratamiento en el Servicio de Hematología del Hospital General de México, con el objeto de que este tipo de leucemias integren remisión o segundas remisiones, denominado 2, 3, 5 a base de mitoxantrona 12mg X M² por 2 días IV, etopósido 120mg X M² por 3 días IV, y arabinósido de citosina 100mg X M² por 5 días IV. Administrados en uno o dos ciclos de acuerdo a la respuesta.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO PARA LEUCEMIAS AGUDAS LINFOBLASTICAS

La recaída hematológica es usualmente un indicador de mal pronóstico y cuando ocurre generalmente lo hace en etapas tempranas. La recaída seguido de la suspensión del tratamiento, especialmente si ocurre después de 6 a 12 meses puede ser compatible con una segunda remisión completa y una sobrevida a largo término libre de enfermedad (6,7,8).

Se ha propuesto trasplante de médula ósea para pacientes con LAL quienes han recaído durante la terapia activa de la enfermedad o dentro de los primeros 6 a 12 meses de suspensión electiva del tratamiento, este enfoque permanece en etapa de investigación y no ha demostrado ser superior a algunos regímenes de poliquimioterapia (9,10).

La recaída después de trasplante de médula ósea es una causa importante de falla al tratamiento, el riesgo de recaída después de trasplante varía del 20 al 60% dependiendo del diagnóstico y de la fase de la enfermedad.

Dentro de algunas opciones tenemos: Quimioterapia de reinducción, segundo trasplante de médula ósea, interferón alfa y la infusión de leucocitos del donador, pero ninguno de los enfoques ha demostrado ser óptimo (11).

Aproximadamente 50% de las LAL, y LAM integran remisión después de un segundo curso de inducción a la remisión, sin embargo la mayoría de los pacientes finalmente vuelven a recaer y mueren de leucemia no controlada (12).

Un segundo trasplante es exitoso en el 20 a 25% de los pacientes y es una opción razonable después de un trasplante inicial, pacientes jóvenes con un estado general bueno y que recaen después de haber estado en remisión de un trasplante inicial, tienen un mejor desenlace con un segundo trasplante de médula ósea (11).

El cromosoma Filadelfia (Ph+), ocurre en el 20 a 25% de los pacientes adultos con LAL, la incidencia incrementa con la edad, la quimioterapia convencional es ineficaz para erradicar la enfermedad en la vasta mayoría de los pacientes, el trasplante alogénico de médula ósea es el

único tratamiento en la actualidad disponible que puede curar este tipo de pacientes, con 2 años de sobrevida de aproximadamente el 40% de pacientes transplantados en primera remisión o después de recaída, en ausencia de un donador familiar histocompatible, el trasplante de donador no relacionado en primera remisión puede ser justificado, en pacientes jóvenes con LAL Ph+.

En caso de que no se pueda realizar el TMO, estrategias experimentales con citoquinas para aumentar la diferenciación de las células leucémicas e interferón de mantenimiento deben ser considerados (11;12).

Se han llevado a cabo estudios pilotos con arabinósido de citosina más tetrahidouridine para leucemias agudas refractarias o en recaída, 100mg X M², y 350mg X M² IV en infusión para 3 hrs cada 12 hrs por 8 dosis con respuesta objetiva de hasta el 50% de remisión completa (13).

Otros estudios preliminares con 5-aza-2'-deoxicitidine (DAC), reportan las siguientes conclusiones: Que es un agente antileucémico comparable con las altas dosis de arabinósido de citosina, así como con su toxicidad (14).

TRATAMIENTO ALTERNATIVO PARA LEUCEMIAS MIELOBLASTICAS.

Los pacientes que recaen después de la inducción a la remisión o en la terapia de mantenimiento, tienen disminución en la probabilidad de integrar una segunda remisión, los paciente que desarrollan LAM, seguido de terapia citotóxica para otro tipo de cáncer tales como carcinoma de mama son también usualmente refractarios al tratamiento con una antraciclina y a dosis estándar de ara-C (1). Tres enfoques han sido utilizados para pacientes refractarios o en recaída, en pacientes que recaen por lo menos 6 meses después de haber integrado la primera remisión, se puede intentar con el primer esquema con el que integró

remisión. Un segundo enfoque es utilizar ara-C en altas dosis, con o sin otro agente tal como la mitoxantrona o amsacrina (15,16,17,18,27)

El tercer enfoque es con nuevas drogas especialmente con etopósido combinado con mitoxantrona (19).

Hay esquemas con esta combinación administrando la mitoxantrona a 7.5mg X M^2 al día por 5 días y etopósido 2mg X M^2 al día por 4 días, otros con mitoxantrona 6mg X M^2 al día por 5 días y etopósido 1500mg X M^2 al día por 3 días, con una media de duración de la remisión completa inicial de 6 meses, y donde se ha reportado que el 83% de los pacientes tuvieron remisión completa inicial de por lo menos 12 meses o menos, el 42% de los pacientes resultaron ser refractarios a estos esquemas (20).

La combinación de mitoxantrona con dosis convencionales de arabinósido de citosina son una terapia de salvamento efectiva en la leucemia aguda refractaria o en recaída, e inclusive algunos autores lo recomiendan también con tratamiento de primera línea para leucemias de novo (21).

De acuerdo a estudios estadísticos, la probabilidad de una segunda remisión será mejor en jóvenes adultos, y quienes han tenido una primera remisión prolongada. En edades comprendidas entre 15 y 60 años la probabilidad de integrar remisión será del 50% y de cerca del 25% para pacientes ancianos (60 a 80 años).

El trasplante de médula ósea es la única medida que induce una remisión sostenida en aquellos pacientes que no integraron remisión con poliquimioterapia o los que recayeron después de la primera remisión, cerca del 10% de los pacientes refractarios o en recaída pueden ser curados con TMO y 30% tendrán una remisión de por lo menos 3 años (22,23).

Terapia suprainensiva citoreductora de rescate con trasplante de células madres autólogas ha sido capaz de proveer terapia curativa en un número de neoplasias malignas hematológicas.

El trasplante autólogo es una vía alternativa al trasplante de médula ósea alogénico, y es aplicable a un gran número de pacientes, además dado la ausencia de enfermedad de injerto

agudo contra huésped puede ser aplicado a pacientes ancianos. Aunque la recaída es más alta con el trasplante autólogo comparado con el alogénico, la supervivencia libre de enfermedad es a menudo igual o mayor que el visto con el trasplante alogénico; al parecer el retransplante con células madres autólogas promete mucho para la disminución de los índices de recaídas (24).

Actualmente están bajo experimentación algunos antineoplásicos entre ellos la homoharringtonina donde se ha reportado mielosupresión severa, demostrando eficacia en pacientes con leucemia mieloblástica. (25).

SITUACION ACTUAL

A pesar del índice elevado de remisiones iniciales en las leucemias agudas por arriba del 80% con esquemas intensivos de inducción convencionales, un porcentaje (20-30%) de pacientes serán refractarios a los mismos, o recaerán, considerándose estos casos como de mal pronóstico. Es por esto que ha sido necesario la administración de múltiples regímenes terapéuticos efectivos para este tipo de pacientes, con el fin de obtener remisión completa, o segundas remisiones.

Fue el grupo italiano de Mandelli, quien comenzó con la combinación de mitoxantrona, etopósido, y arabinósido de citosina con resultados halagadores, pero inicialmente diseñado para leucemias mieloblásticas.

A iniciativa de algunos médicos del Pabellón de Hematología del Hospital General (Dra. Araceli Plascencia y la Dra. Silvia Rivas), se diseñó un esquema de tratamiento alternativo para leucemias linfoblásticas y mieloblásticas, linfomas no Hodgkin, refractarios a los tratamientos convencionales, con la combinación de los antineoplásicos anteriores, y con ciertas modificaciones aplicables a nuestro medio dado las características socio-político y culturales de nuestra población.

OBJETIVOS

1. Identificar el porcentaje de pacientes refractarios o en recaída a los esquemas convencionales.
2. Determinar cuantos pacientes refractarios o en recaída integraron remisión con el tratamiento alternativo con mitoxantrona, etopósido, y ara-C.
3. Evaluar cuantos pacientes son refractarios al esquema alternativo con mitoxantrona, etopósido y ara-C.

JUSTIFICACION

En la actualidad la incidencia de las leucemias agudas es alta, reportándose dentro de las neoplasias hematológicas más frecuentes del paciente adulto, y la causa más frecuente en la población pediátrica.

La refractariedad así como las recaídas al tratamiento convencional, continúan siendo un problema por lo que ha sido necesario implementar tratamientos alternativos, que logren remisiones completas a este tipo de leucemias y por lo tanto sobrevidas prolongadas libres de enfermedad.

El tratamiento con mitoxantrona, etopósido y ara-C, se ha utilizado desde 1991, y a la fecha no se ha realizado un estudio acerca de su efectividad para pacientes con las características mencionadas anteriormente, por lo que se justificó la realización de este primer estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron 46 expedientes de enero de 1991 a noviembre de 1994, de pacientes con leucemia aguda que fueron considerados refractarios o en recaída a los esquemas convencionales administrados en el pabellón de Hematología del Hospital General de México, y quienes recibieron uno o dos ciclos de la combinación con mitoxantrona 12mg X M² por dos días, etopósido 120mg X M² por tres días, y ara-C 100mg X M² por cinco días, como tratamiento alternativo.

El diagnóstico y la clasificación fueron de acuerdo a los criterios de la French-American-British (FAB).

Los criterios para considerar a las leucemias como refractaria y en recaída fueron: 1.

Refractarias: Falla en integrar la remisión después del curso de inducción a la remisión completa con el tratamiento convencional.

2. Recaída: Cuando después de haber obtenido remisión completa en tiempo variable con un tratamiento convencional se muestra la médula en M1.

Se incluyeron pacientes adultos de ambos sexos, con leucemia ya sea linfoblástica, o mieloblástica, la media de edad para el grupo refractario fue de 24 años (rango de 16 a 52), y para el grupo en recaída fue de 19.4 años (rango de 15 a 25). Todos los pacientes recibieron un ciclo inicial del tratamiento alternativo y a los 21 días se les tomó aspirado de médula ósea como control, considerándose en remisión cuando la cuenta de blastos en la médula era menor al 5%. Posteriormente se procedió a la administración del segundo ciclo, y a los 21 días nuevamente se les tomó aspirado de médula ósea. A todos los pacientes se les reportó la cuenta de leucocitos y blastos en la biometría al momento del diagnóstico, así como el porcentaje de blastos en el aspirado de médula ósea. Después de administrado el primero y el

segundo ciclo alternativo se volvieron a evaluar estos parámetros para comparar el resultado del tratamiento. Por último se promedió el período de remisión en meses, y el estado actual de los pacientes tanto refractarios como en recaída.

El análisis que se lleva a cabo en este estudio es de tipo descriptivo.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA QUE INGRESARON AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA ENTRE 1991 A 1994.

De enero de 1991 a noviembre de 1994, se trataron en el Servicio de Hematología un total de 198 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda. De estos 111 (56%) fueron mujeres, y 87 (43.9%) hombres.

Se clasificaron de acuerdo a la FAB: en 117 (59%) LAL-L2, 27 (13.6%) LAM-M2, 13 (6.5%) LAM-M3, 11 (5.5%) LAM-M4, siete (3.5%) Indiferenciadas, siete (3.5%) LAM-M1, seis (3%) LAL-L3, cinco (2.5%) LAL-L1, tres (1.5%) LAM-M5, dos (1%) LAM-M6. (Fig. 1)

El presente estudio retrospectivo, evalúa el tratamiento alternativo mitoxantrona, etopósido y ara-C, (2, 3, 5), en pacientes con leucemia aguda que fueron tratados inicialmente mediante esquemas convencionales de quimioterapia, y que de acuerdo a criterios morfológicos se consideraron refractarios, o que presentaron recaída después de haber integrado remisión completa.

El esquema del mencionado tratamiento fue: mitoxantrona 12mg X M² IV por 2 días, etopósido 120mg X M² IV por 3 días, y arabinósido de citosina 100mg X M² IV por 5 días, 1 o 2 ciclos dependiendo de la respuesta.

De los 198 pacientes, 137 (74.1%) presentaron respuesta al tratamiento convencional; 20 pacientes fueron excluidos, 11 por expediente incompleto, cuatro por traslado a otros hospitales, dos por insuficiencia hepática, y tres fallecieron de hemorragia cerebral inmediatamente después de administrado el primer ciclo del tratamiento alternativo.

Los restantes 46 (23%) son los pacientes refractarios o en recaída que se incluyeron en el presente estudio con el 2, 3, 5.

CARACTERISTICAS INICIALES DE LOS PACIENTES REFRACTARIOS O RECAIDA, QUE INGRESARON AL TRATAMIENTO ALTERNATIVO 2, 3, 5.

De los 46 pacientes mencionados, 24 (13.5%) fueron clasificados como refractarios y 22 (12.4%) como recaídas.

De la totalidad de estos pacientes 11 (23.9%) tuvieron exposición a mielotóxicos.

De los refractarios 12 (50%) fueron hombres, y 12 (50%) mujeres. Promedio de edad 24 años (rango de 16 a 52).

Con el grupo en recaída, 10 (45.4%) fueron hombres, y 12 (54.5%) mujeres. Promedio de edad 19.4 años (rango de 15 a 29) (TABLA II).

El promedio de leucocitos en el grupo refractario fue de $127.8 \times 10^9/L$ (rango de 8 a 780), mientras en el grupo en recaída fue de $64.3 \times 10^9/L$ (rango de 6 a 198).

El promedio de blastos en la biometría en los pacientes refractarios fue de 55% (rango de 0 a 97); y de 54% (rango de 0 a 98) para las recaídas.

El aspirado de médula ósea reportó un promedio de blastos de 84.7% (rango de 35 a 100), para los refractarios y de 83% (rango de 32 a 98) para las recaídas.

La mayor incidencia de acuerdo a la clasificación FAB le correspondió a la LAL-L2, 79.1% y 81.8% para las refractarias y recaídas respectivamente. (Fig.2)

En el estudio citoquímico la coloración de PAS reportó 79.1% en los refractarios y 86.3 de resultados positivos para las recaídas.

El estudio inmunológico con anticuerpos monoclonales nos muestra que el tipo celular más frecuente en ambos grupos es el de la estirpe celular No T, 25 pacientes fueron Calla positivos, encontrándose dos bifenotípicas en el grupo refractario, y cuatro leucemias mieloides, de las cuales una corresponde a las refractarias y tres a las recaídas.

(Fig. 3)

Se hace la aclaración que en el grupo NO T se agruparon todas las de estirpe pre B temprana, pre B, y maduras B. Lo anterior debido a que el laboratorio de Hematología no cuenta con todo el panel de anticuerpos monoclonales para la diferenciación específica de células B.

DATOS DEL TRATAMIENTO CONVENCIONAL RECIBIDO PREVIAMENTE AL ESQUEMA 2, 3, 5.

El tratamiento convencional se asignó arbitrariamente a los pacientes de novo de la siguiente forma: 30 (65.3%) ingresaron al protocolo VAP Methotrexate, cuatro (8.6%) al protocolo VAP L-Asparaginasa, cuatro (8.6%) al EAMA, dos (4.3%) al de Vincristina- Prednisona, tres (6.5%) al VAPA, dos (4.3%) al VAP, uno (2.1%) al New York Protocol (NYP).

En el protocolo VAP-Methotrexate 25 pacientes recibieron 6 dosis de la inducción a la remisión, 15 pacientes recibieron dos dosis de consolidación y 15 pacientes cinco dosis de profilaxis al sistema nervioso central.

(Tabla III).

En el esquema de VAP L-Aspar de los cuatro pacientes 3 recibieron 8 dosis de la inducción a la remisión y uno 6 dosis. Cuatro pacientes recibieron cuatro dosis de profilaxis al sistema nervioso central y únicamente a dos pacientes se les administró dos dosis de la primera consolidación. (TABLA II).

De los cuatro pacientes que se les tipificó como mieloblástica, tres recibieron las dos dosis de la inducción (del esquema EAMA) a la remisión y un paciente una dosis. Además de estos, dos pacientes recibieron 2 dosis de consolidación y uno, una dosis. A tres pacientes se les administró un tratamiento de intensificación.

De los ocho pacientes restantes ingresados a los protocolos de vincristina prednisona, VAPA, VAP, y el New York Protocol la mayoría de pacientes únicamente recibieron la inducción a la remisión con un promedio aproximado de 6 ciclos. El único paciente del NYP permaneció 40 meses en remisión antes de presentar la recaída.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES AL MOMENTO DE SER CONSIDERADOS COMO REFRACTARIOS O EN RECAIDA.

EL promedio de leucocitos en la biometría al momento de ser considerada la refractariedad (grupo refractario) al tratamiento convencional fue de $5.7 \times 10^9 /L$ (rango de 6 a 70.5); y el promedio al momento de la recaída fue de $24.8 \times 10^9 /L$ (rango de 8.0 a 213).

El tiempo promedio en remisión antes de la recaída, fue de 11.8 meses (rango de 2 a 46 meses).

El porcentaje promedio de blastos en la biometría al momento refractariedad fue de 5.8% (rango de 0 a 90), y para el grupo que presentó la recaída fue de 23% (rango de 0 a 96).

En el aspirado de médula ósea se encontró un promedio de blastos de 62.3% (rango de 11 a 93), y 67.6% (rango de 23 a 100) para las leucemias refractarias y en recaída respectivamente.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES Y RESULTADOS DESPUES DE LA APLICACION DEL ESQUEMA 2, 3, 5.

De los 24 pacientes refractarios 10 (41.6%) recibieron un solo ciclo del tratamiento alternativo con mitoxantrona, etopósido, y ara C, en comparación con 9 (40.9%) del grupo en recaída. (TABLA IV).

Con respecto a los que recibieron los dos ciclos del tratamiento alternativo, 14 (58.3%) son del grupo refractario, versus 13 (49%) del grupo en recaída.

Catorce (58.3%) pacientes de los 24 refractarios integraron remisión al primer ciclo del tratamiento alternativo, y 11 (50%) de las 22 recaídas.

El promedio de leucocitos en la biometría de control después del primer ciclo del tratamiento alternativo en el grupo de pacientes refractarios fue de $1.4 \times 10^9 /L$ (rango de 0.15 a 3.7), y en los pacientes en recaída fue de $1.3 \times 10^9 /L$ (rango de 0.1 a 3.7).

El promedio de blastos en el aspirado de médula ósea después del primer ciclo del tratamiento

en los pacientes en recaída fue de 1.3×10^9 /L (rango de 0.1 a 3.7).

El promedio de blastos en el aspirado de médula ósea después del primer ciclo del tratamiento alternativo en los refractarios fue de 22.2% (rango de 0 a 80), en comparación con el grupo en recaída de 21% (rango de 0 a 92).

13 (92.8%) pacientes de los 14 refractarios (que recibieron 2 ciclos) integraron remisión al segundo ciclo del tratamiento alternativo, mientras que del grupo en recaída fueron nueve (69%) de 13 pacientes.

El porcentaje de blastos en el aspirado de médula ósea de control después del segundo ciclo del tratamiento alternativo fue 2.6% (rango de 0 a 22), y en el grupo en recaída fue de 9.9% (rango es de 0 a 70).

El tiempo en remisión promedio después del tratamiento alternativo para el grupo refractario fue de 8.7 meses (rango de 1 a 34), mientras que para el grupo en recaída fue de 7.4 meses (rango 1 a 29).

Con respecto al estado actual de los pacientes al 50% de los refractarios se les administró tratamiento paliativo, permaneciendo el 20.8% en terapia de mantenimiento.

(TABLA V).

Para el grupo en recaída el 45.4% recibieron tratamiento paliativo, y el 18.1% se encuentran en terapia de mantenimiento. (Tabla V)

De los 46 pacientes que recibieron tratamiento alternativo, cuatro pacientes resultaron ser refractarios al mismo, dos (8.3%) del grupo refractario (al esquema convencional inicial), y dos (9%) del grupo en recaída.

En relación a las cuatro leucemias mieloblásticas, incluidas en el estudio, tres corresponden al grupo de leucemia aguda en recaída, una de ellas integró remisión completa con el 2, 3, 5, y se encuentra actualmente en mantenimiento, otra de ellas fue refractaria al primer y segundo

completa a los dos ciclos y actualmente se encuentra en fase de mantenimiento.

Con respecto a las dos bifenotípicas (grupo refractario), una fue refractaria al tratamiento alternativo y la otra intregó remisión completa a los dos ciclos, pero recayó dos meses después

TABLA ICLASIFICACION DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS DE ACUERDO A LA FAB

<u>LINFOBLASTICAS</u>	<u>MIELOBLASTICAS</u>
LAL-L1	LAM-M1 MIELOBLASTICA SIN DIFERENCIACION
	LAM-M2 MIELOBLASTICA CON DIFERENCIACION
LAL-2	LAM-M3 PROMIELOCITICA
	LAM-M4 MIELOMONOCITICA
LAL-3	LAM-M5 MONOCITICA
	LAM-M6 EITROLEUCEMIA
	LAM-M7 MEGACARIOBLASTICA

TABLA II
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON LAL
REFRACTARIOS Y EN RECAIDA PREVIO AL TRATAMIENTO ALTERNATIVO.

	REFRACTARIO		RECAIDAS	
	No.	INICIO	No.	INICIO
TOTAL PXS	24	RANGO	22	RANGO
SEXO				
FEM.	12		12	
MASC.	12		10	
PROMEDIO EDAD AÑOS	24 (16-52)		19.4	(15-25)
DIAGNOSTICO:				
PROMED.LEUCOS Bh	127.8 X 10 ⁹ /L (8-780)		64.3 x 10 ⁹ /L (6-198)	
PROMED.BLASTOS Bh	55% (0-97)		54% (0-98)	
PROMED.BLASTOS AMO	84.7% (35-100)		83% (32-98)	
<hr/>				
CLASIF. FAB				
		%		%
L2	19	79.1	18	81.8
L3	2	8.3		
M1	1	4.1	1	4.5
M2	1	4.1	1	4.5
INDIF.	1	4.1	1	4.5
M4	1	4.5		
EST.CITOQ.				
PAS		79		86.3
EST.INMUNOL				
LAL NO T	14	58.3	12	54.5
SIN ESTUDIO	3	12.5	3	13.6
NO T NO B	2	8.3	3	13.6
CELULAS T	2	8.3	1	4.5
BIFENOT.	2	8.3		
MIELOIDES	1	4.1	3	13.6
TRATAMIENTO CONVENCIONAL				
VAP METHO.	15	62.5	15	68.1
VAP- L ASPAR	2	8.3	2	9
EAMA	1	4.1	3	13.6
VCR-PDN	2	8.3		
VAPA	3	12.5		
VAP	1	4.1	1	4.5
NYP	1	4.5		

TABLA III
NUMERO DE PACIENTES Y CICLOS DE ACUERDO
A LAS FASES DE TRATAMIENTO VAP METHOTREXATE.

No.CICLOS	IND.REMISION	CONSOLID.	PROFI.SNC	MANTEN.
2	-	15	-	1
3	-	-	-	3
4	3	-	-	1
5	2	-	15	1
6	25	-	-	-
+8	-	-	-	19

TABLA IV
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES REFRACTARIOS Y EN RECAIDA
CON EL TRATAMIENTO ALTERNATIVO 2, 3, 5.

	REFRACTARIOS		RECAIDAS	
	Nº	RANGO	Nº	RANGO
	24		22	
PROMD.LEUCOS AL MOMENTO				
REFRACTD/RECAIDA	5.7x10 ⁹ /L	(6-70.5)	24.8 x10 ⁹ /L	(2-46)
PROMED.% BLASTOS Bh	5.84	(0-90)	23	(0-96)
PROMED% BLASTOS AMO	62.3	(11-93)	67.6	(23-100)
1 CICLO 2,3,5	10	41.6%	9	40.9%
2 CICLOS 2,3,5	14	58.3%	13	59%
REMISION AL 1ER CICLO	14	58.3%	11	50%
PROMED.LEUCOS DESPUES				
1ER CICLO 2,3,5	1.4X10 ⁹ /L	(0.1-3.7)	1.3X10 ⁹ /L	(0.1-3.7)
PROMED.% BLASTO AMO	22.2	(0-80)	21	(0-92)
REMISION 2DO CICLO	13(14)	92.8%	9(13)	69%
PROMED.BLASTOS AMO	2.6%	(0-22)	9.9%	(0-70)
PROMED.REMI.MESES	8.7	(1-34)	7.4	(1-29)
REFRACTARIOS	2	8.3%	2	9%

TABLA V

ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES REFRACTARIOS O EN RECAIDA DESPUES DEL TRATAMIENTO ALTERNATIVO

ESTATUS No.PACIENTES	REFRACTARIO No.PACIENTES	%	RECAIDA	%
MANTENIMIENTO	5	20.8	4	18.1
PALIATIVO	12	50	10	45.4
FALLECIERON	5	20.8	8	36.3
ALTA VOLUNTARIA	2	8.3		

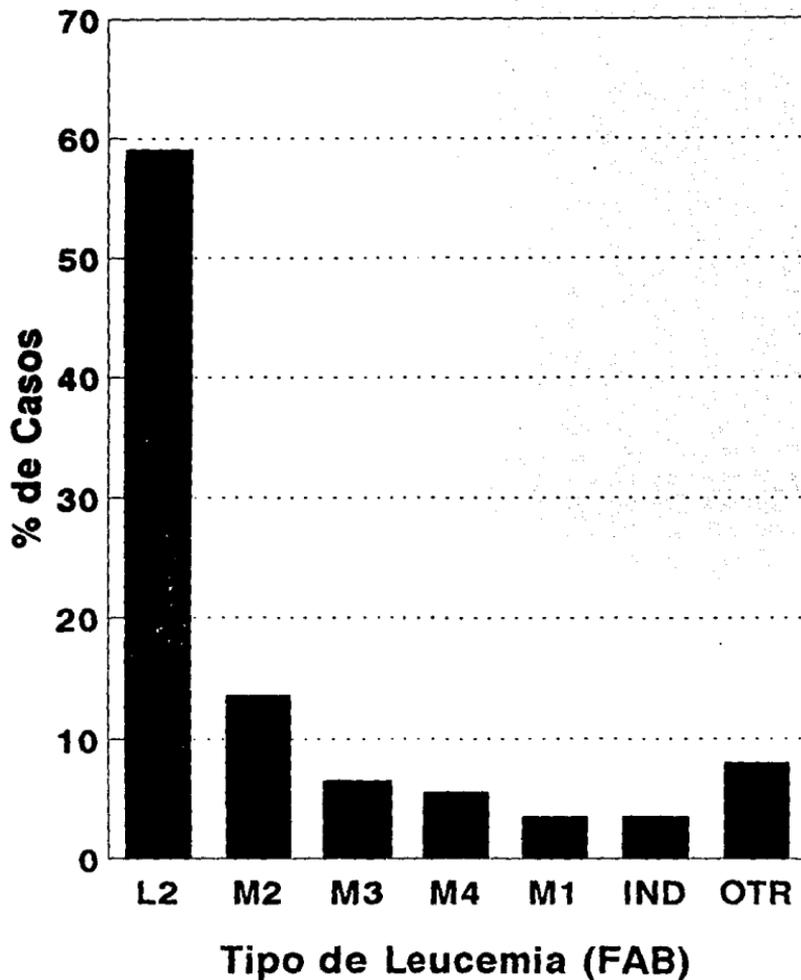
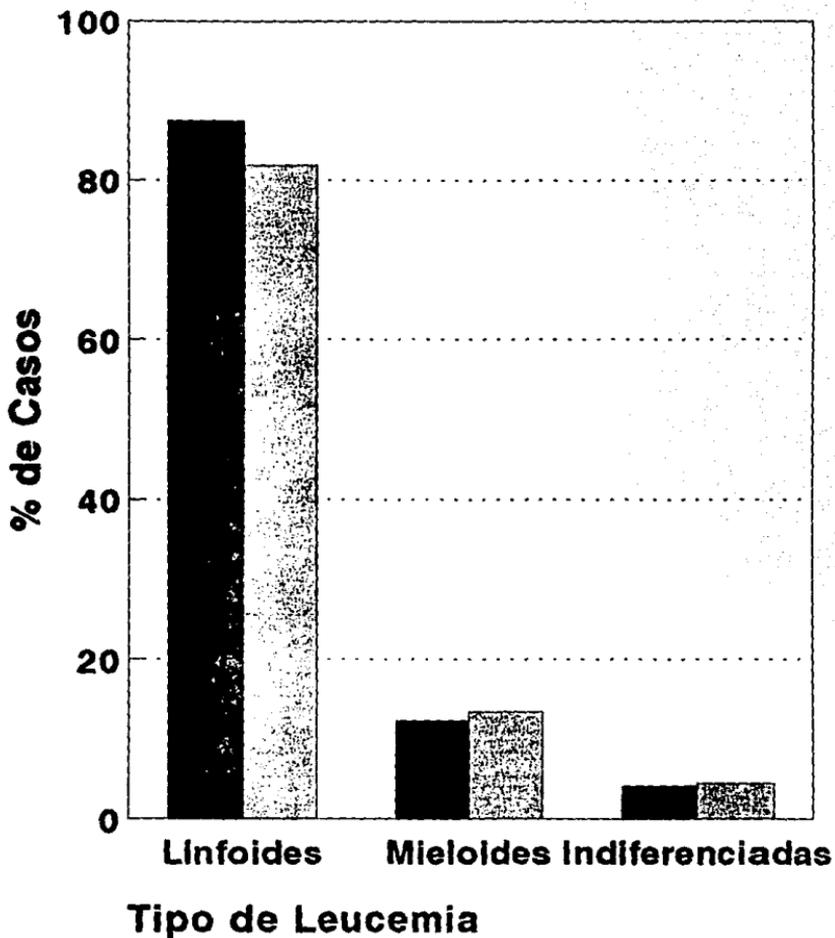


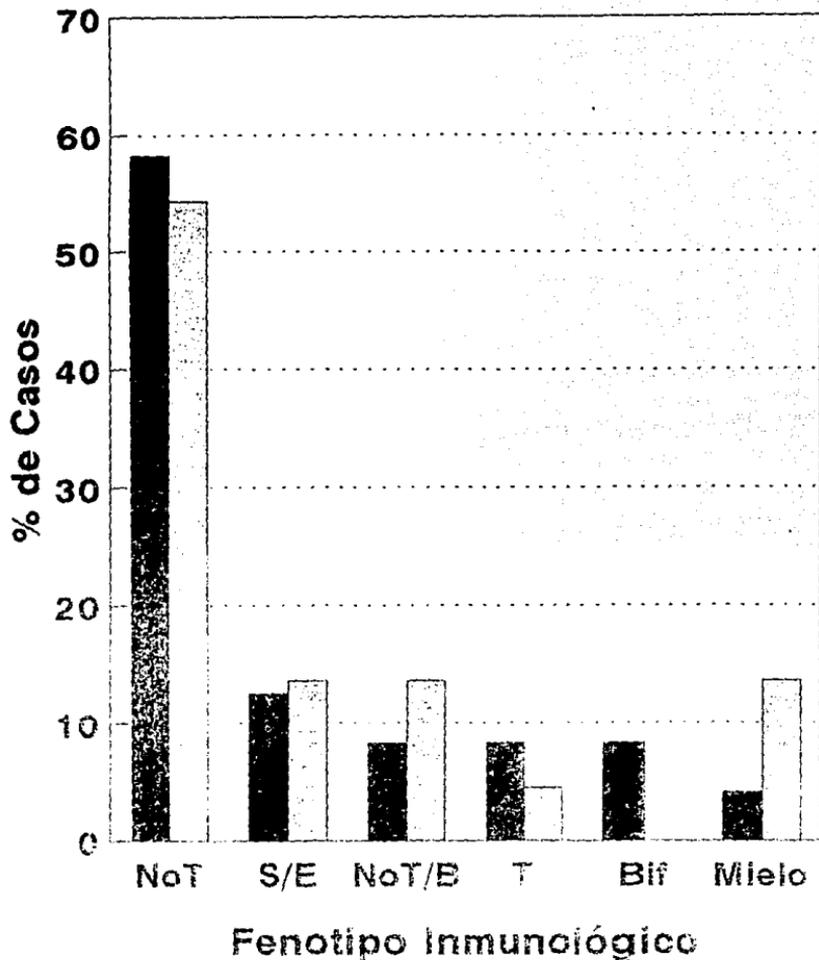
Figura 1. Porcentaje de Leucemias (FAB) entre 1991 y 1994 en el Servicio de Hematología.

IND = Indiferenciada, OTR = Otros



■ Refractarias ▨ Recaida

Figura 2. Tipo de Leucemia Aguda (FAB) en los Pacientes Refractarios o en Recaída.



■ Refractarias □ Recaidas
 S/E = Sin estudio, Bif = Bifonotípica, Mielo = Mieloida
 Figura 3. Estudio Inmuniológico en los
 Pacientes Refractarios o en Recaída.

DISCUSION

En los últimos años se han desarrollado esquemas de tratamiento para las leucemias agudas refractarias o en recaída, a esquemas convencionales. Esto a su vez nos ha permitido la búsqueda de mejores combinaciones de antineoplásicos, amplificando a su vez el espectro del tratamiento contra la leucemia; para luego ser incorporadas a las terapias de primera línea.

Es por esto que se ha implementado en el Servicio de Hematología un esquema alternativo a base de: Mitoxantrona 12m X M² IV por 2 días, etopósido (VP16) 120mg X M² IV por 3 días, y arabinósido de citosina (ara-C) 100mg X M² IV por 5 días, administrados en 1 o 2 ciclos dependiendo de la respuesta.

Se estudiaron 46 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, con la peculiaridad de que fueron refractarios a los esquemas convencionales, o presentaron recaída, y por lo tanto a éstos se les administró el tratamiento alternativo anterior.

La evaluación clínica de este tipo de ensayos resulta difícil, así como la comparación con otras terapias de salvamento, dada la gran heterogeneidad de la población estudiada; y por otro lado porque estos regímenes son administrados tanto para LAL, como para LAM.

En este estudio encontramos lo siguiente; la población de pacientes refractarios o en recaída del Servicio de Hematología es de un 23%, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura universal. Otro aspecto con el que otros autores están de acuerdo, es que la leucemia más frecuente del adulto es la LAL-L2, donde encontramos un 59%.

En cuanto al estudio inmunológico, la mayoría se agruparon en la estirpe de células No T, con la aclaración de que esto último lo realizamos así por no contarse con el panel completo de anticuerpos monoclonales, siendo lo anterior hasta cierto punto una limitante desde el punto de vista estadístico, ya que no podemos demostrar al 100% las leucemias que caen dentro de las pre B tempranas, B tempranas, así como las B maduras.

El 58% de los pacientes refractarios integraron remisión completa, cuando se les administró el primer ciclo del tratamiento alternativo 2, 3, 5; y de los 14 pacientes que recibieron dos ciclos la remisión completa fue del 92%, con un porcentaje de remisión de la población total del 20.8%, y promedio de remisión de 8.7 meses (rango de 1 a 34).

La única leucemia mieloblástica de este grupo refractario integró remisión completa y se encuentra actualmente sin datos de actividad tumoral. De las dos bifenotípicas, una de ellas fue refractaria al tratamiento alternativo y la otra integró remisión completa, pero recayó 2 meses después.

Con respecto al grupo de leucemias en recaída, el 50% de los pacientes integraron remisión al primer ciclo alternativo, y el 49% (nueve de 22 pacientes) con el segundo ciclo. De las tres mieloblásticas en recaída, dos fueron refractarias y una se encuentra en remisión completa.

Del total de la población en recaída el 18.1% se encuentra en remisión completa, con un promedio de meses con remisión libre de enfermedad de 7.4 meses (rango de 1 a 29).

Otros autores han realizado una serie de estudios con ara-C, sola o en combinación, Monparler fue el primero, que los llevó a cabo, utilizando altas dosis de ara-C y del mismo modo Dollinger (1967) refieren, la efectividad del ara-C para este tipo de pacientes.

Hiddeman (16), utilizó ara-C a altas dosis ($3g/M^2$), en combinación con mitoxantrona ($12mg/M^2$), en 40 pacientes con LAM, encontrando remisiones de hasta el 53%. Willenze y cols. (18), a su vez trataron 14 pacientes con ara-C por 14 días, a dosis convencionales, y al obtener una efectividad baja incrementaron las dosis del ara-C, o las combinaron con una antirracina, con lo que aumentaron los índices de remisión.

Hines y cols. reportan remisiones desde el 33 al 70% con la utilización de ara-C más M-AMSA. Lippt y cols., enfatizan que el ara-C a altas dosis, administrado concomitantemente con mitoxantrona, son equivalentes o posiblemente superiores a otros regímenes con ara-C a altas dosis.

Kreis y cols. (13), al utilizar el ara-C a dosis de 100mg/M² o a 200mg/M², en combinación con tetrahidouridine 350mg/M² encontraron que las respuestas fueron comparables con la utilización de ara-C a altas dosis (sobre todo con la dosis de 200mg/M² de ara-C). Freund (26), en una serie de 32 pacientes con leucemia refractaria o en recaída, al administrarles ara-C a altas dosis (3g/M²) cada 12 hrs por 6 días, en combinación con etopósido, concluyeron que esta terapia tenía una poderosa actividad antileucémica en la inducción de la remisión, o segundas remisiones pero con alta toxicidad.

En 1992 (21), se demostraron remisiones del 42% con ara-C 60mg/M²/día 5-10 días más mitoxantrona 6mg/M² por 6 días, y encontrándose que no hubieron diferencias significativas en relación a la eficacia de este tipo de regímenes, entre leucemias mieloblásticas y linfoblásticas; Willenze en 1993 (14), reporta 22 pacientes con leucemia aguda en recaída, 20 mieloides y 2 linfoides, tratadas con 5-aza-2'-deoxicitidine (DAC) más amsacrina, y/o idarrubicina, y encontraron remisiones de hasta el 59%, mostrando el DAC actividad antileucémica comparable con ara-C a altas dosis.

El grupo italiano de Mandelli y cols (28), utilizaron un esquema para leucemias mieloides agudas refractarias, que consistió de: Mitoxantrona 6mg/M², etopósido (VP16) 80mg/M² y ara-C 1g/M² por 6 días, obteniendo remisiones del 66% y siendo este último esquema muy similar al utilizado por nosotros a excepción de que en el pabellón de Hematología se utilizan dosis convencionales de ara-C, con índices de remisión muy similares a los reportados por la mayoría de los autores.

Podemos concluir que el esquema alternativo con mitoxantrona, VP16 y ara-C a las dosis recomendadas por nosotros, es altamente efectivo, esto si consideramos que los pacientes refractarios o en recaída no tienen muchas posibilidades de integrar remisión o segundas remisiones, y sobre todo administrándose dos ciclos, lo cual eleva la posibilidad de una remisión libre de enfermedad, más prolongada.

La mayoría de los autores han utilizado esquemas similares, en su mayoría contra leucemias mieloblásticas, sin embargo nosotros podemos aseverar que nuestro esquema alternativo es efectivo tanto para linfoblásticas como para mieloblásticas.

Sugerimos que se realicen estudios posteriores comparativos con una mayor población, así como un estudio retrospectivo que abarque más de 5 años, para conocer la sobrevida libre de enfermedad a este tiempo.

También se deben hacer estudios para conocer la toxicidad, ya que la mayoría de nuestros pacientes no podrían costear económicamente otros regímenes, dado los altos requerimientos transfusionales, de antibióticos, factores estimulantes de colonias, etc.

CONCLUSIONES

1. El 23% de las leucemias agudas tratadas en el pabellón de Hematología, son refractarias o en recaída a los esquemas convencionales. El 52.1% corresponde a las leucemias refractarias, y el 47.8% a las leucemias en recaída.
2. De las leucemias refractarias a los esquemas convencionales el 58.3% de los pacientes integraron remisión al primer ciclo del tratamiento alternativo con mitoxantrona, etopósido, y ara-C, y el 92.8% que recibieron el segundo ciclo integraron, o permanecieron en remisión.
3. De las leucemias en recaída a los esquemas convencionales el 50% integraron remisión al primer ciclo del tratamiento alternativo, y el 69% (nueve de 13 pacientes) al segundo ciclo.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TRATAMIENTO ALTERNATIVO CON MITOXANTRONA, ETOPOSIDO, Y
ARABINOSIDO DE CITOSINA EN LEUCEMIAS AGUDAS.

NOMBRE..... EDAD..... SEXO....

EXPOSICION A MIELOTOXICOS SI... NO... CUAL.....

BH INICIAL LEUCOS.....BLASTOS.....

MEDULA OSEA INICIAL BLASTOS.....

PAS.....SN..... ESTERASA.....

CLASIFICACION FAB.....

.....INMUNOLOGICO.....

ESQUEMA DE TRATAMIENTO PREVIO AL TX.

ALTERNATIVO.....

TIEMPO EN REMISION.....MESES.

LEUCEMIA REFRACTARIA.....RECAIDA.....

BH LEUCOS.....mm/cubico BLASTOS.....%

AMO BLASTOS.....% (REFRACTARIA/RECAIDA)

TRATAMIENTO 2, 3, 5. No. DE CICLOS.....

INTEGRO REMISION AL PRIMER CICLO SI... NO... BH

LEUCOS.....mm/cub. BLASTOS.....% AMO BLASTOS.....%

INTEGRO REMISION AL SEGUNDO CICLO SI... NO...

AMO BLASTOS.....%. TIEMPO EN REMISION.....MESES.

ULTIMO TRATAMIENTO CONSOLIDACION..... MANTENIMIENTO.....

PALIATIVO..... OTRO

**ESQUEMA DE TRATAMIENTO
PARA LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS
VAP-METHOTREXATE**

MEDICAMENTO	DOSIS	VIA	SEMANA
INDUCCION A LA REMISION			
VINCRISTINA	1.4MG/M ²	IV	1,2,3,4,5,6
ADRIAMICINA	40MG/M ²	IV	1,3 o 4
METHOTREXATE	225MG/M ²	IV	3,4 o 5
PREDNISONA	60MG/M ²	ORAL	de la 1 a la 4

CONSOLIDACION

VUMON	165MG/M ²	IV	7,8
ALEXAN	300MG/M ²	IV	7,8

PROFILAXIS AL SNC

HIDROCORTISONA	100MG/M ²	IT	Entre 2da y 3ra estudio de LCR
ALEXAN	40MG/M ²	IT	9,10,11 (5ta dosis estudio en 1ra y 5ta)
METHOTREXATE	12MG/M ²	IT	

SEMANA 1 A 4	4	MANTENIMIENTO		9 A 12	REIND. TRIMES
		5 A 8	8		
6-MP 50 mg/m ² VO por 4 semanas	VCR 1.4 mg/m ²	6-MP mg/m ² VO por 4 semanas	VCR 1.4 mg/m ²	6MP 50 mg/m ² VO 4 semanas	vumon 165mg/m ² DU 2 dosis
MTX 15mg /m ² , dosis semana	ADR 20 mg/m ²	MTX 15mg mg/m ² , dosis semana	ADR 20 mg/m ²	MTX 15mg /m ² , dosis semana	ALEXAN 300mg/m ² DU 2 dosis
	PDN 60 mg/m ² VO, por dfa/5 dfas		PDN 60 mg/m ² VO, por dfa/5d fas		

ESQUEMA PARA LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS
VAP-L-ASPARAGINASA

L-ASPAR *****

* * * DOX

* * * * VCR

***** pdn

CFM * * *

ARA-C **** * * * * *

6-MP *****

PxSNC * * * *

* * VPI6

* * ARA-C

* * PxSNC

*AMO

AMO

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	SEMANAS
1	8	15	22	29	35	42	49	56	63	91	DIAS

(IR) FASE I SEMANAS 1, 2, 3, 4

PDN 60mg/m²/dfa/VO

VCR 2mg/DT/IV

DOX 25mg/m²/dfa/IV

L-aspar 6000U/m²/dfa/10 dosis

(IR) FASE II SEMANAS 5, 6, 7, 8

CICLOF 650mg/m²/dfa/IV

ara-C 75mg/m²/dfa/IV

6MP 60mg/m²/dfa/VO

PROFILAXIS AL SNC

QTX methotrexate 15mg/DU/IT
 hidrocortisona 100mg/DT/IT

Radioterapia 24Gy a cráneo

CONSOLIDACION I SEMANAS 10 Y 14

ETOPOSIDO 100mg/m²/dfa/IV

ara-C 75mg/m²/dfa/IV

Qtx una dosis al inicio de cada ciclo.

REINDUCCION A LA REMISION Y CONSOLIDACION II

* * * DOX
 * * * * VCR
 ***** pdn
 CFM *
 ARA-C **** *
 6-MP *****
 PXSNC *
 * * VP16
 * * ARA-C
 * * PXSNC
 *AMO
 *AMO

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14	SEMANAS
1	8	15	22	29	35	42	49	56	63	91	DIAS

FASE I

PDN 60mg/m²/dfa/VO
 VCR 2MG/DT/IV
 DOX 25mg/m²/dfa/IV

FASE II

CICLOF 650mg/m²/dfa/IV
 6-MP 60mg/m²/dfa/vo

PROFILAXIS AL SNC

QTX IT METHOTREXATE 15MG/it/du
 HIDROCORTISONA 100MG/DT/IT

CONSOLIDACION II

ETOPOSIDO 100MG/m²/dfa/IV
 ara-C 75mg/m²/dfa/IV
 QTX IT una dosis al inicio de cada ciclo

MANTENIMIENTO

*****MTX*****

*****6-MP

*AMO *AMO *AMO *AMO *AMO *AMO
*PL *PL *PL *PL *PL *PL

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 MESES...
2 AÑOS

6-MP 50mg/m²/dfa/VO
METHOTREXATE 15MG/m²/dfa/VO
QTX Cada 2 meses durante todo el mantenimiento

BIBLIOGRAFIA

1. Henderson ES: Acute leukemia. En Willians WJ. Beutler E. Erslev A & Lichtman M. Hematology. 4th edition. McGraw Hill. Philadelphia. Pa. pp. 236-51, 1991.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sulatn S: Leukemia Acute. Brit J Haemat. 47,553-61,1981.
3. Sorensen T, Sorensen BS, Gerald K, Bodensteiner D, Holmes FF: Effect of age on survival in acute leukemia. Cancer. 72: 1602- 6, 1993.
4. Mauer Am: Acute Lymphocytic leukemia. In Willians WJ. Beutler E. Erslev A & Lichtman M. Hematology. 4th edition. McGraw Hill. Philadelphia. Pa. pp. 994-1005, 1991.
5. Avvisati G, Petti Mc, Mandelli F: What is the best treatment for acute promyelocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 11(suppl 2): 29-35, 1993.
6. Baum E, Nachman J, Ramsay N, et al: Prolonged second remission in childhood acute lymphocytic leukemia: A report from the children's cancer study group. Med Pediatr Oncol. 11: 1-14, 1983.
7. Rivera GK, Buchanan G, Boyett JM, et al: Intensive retreatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: A pediatric oncology group study. N Engl J Med. 315: 273- 9, 1986.

8. Yap BS, McCredie KB, Keating M, Bodey G and Freireich ES: Asparaginase and methotrexate combination chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukemia in adults. *Cancer treat rep.* 65(suppl 1): 83-7, 1981.
9. Chessells Jm, Rogers DW, Leiper AD, et al: Bone marrow transplantation has a limited role in prolonging second marrow remission in childhood lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1:1239- 45, 1986.
10. Kumar L: Leukemia: Management of relapse after allogenic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* Aug; 12(8): 1710-7, 1994.
11. Grigg AP: Approaches to the treatment of Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 12(5):431-5, 1993.
12. Leslingi TM, Hooberman AL: Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 7(1): 1611-75, 1993.
13. Kreis W, Budman DR, Chan K, Allen SL, Schulman P: Therapy of refractory/relapsed acute leukemia with cytosine arabinoside plus tetrahydrouridine (an inhibitor of cytidine deaminase) A pilot study. *Leukemia.* 5(11):991-8, 1991.
14. Willenze R, Archimbaud E, And Muus P: Preliminary results with 5-aza-2'-deoxycytidine (DAC) containing chemotherapy in patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Leukemia Vol.7 suppl monograph* 1:49-50,1993.

15. Takafu F, Urabe A, Mizoguchi, et al: High dose cytosine arabinoside in the treatment of resistant acute leukemia. *Semin Oncol*, 12: 144-8, 1985.
16. Hiddeman W, Krentzmann H, Stroif K et al: High dose cytosine arabinoside in combination with mitoxantrone: A highly effective regimen in refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 69(3):744-56, 1987.
17. Arlin ZA, Ahmed T, Mitherman A, et al: A new regimen ansacrine with high dose cytarabine is safe and effective therapy for acute leukemia. *J Clin Oncol*. 5:371-80, 1987.
18. Willemze r. Zwaan E. Colpin G and Keuning JJ: High dose Cytosine arabinoside in the managemnet of refractory acute leukemia. *Scand J Haematol*. 29: 141- 6,1982.
19. Ho AD, Lipp T, Ehninger G, et al: Combination of mitoxantrone and etoposide in refractory acute myelogenous leukemia: An active and well tolerated regimen. *J Clin Oncol*. 6: 213- 21, 1988.
20. O'Brien S, Kantarjian H, Ester E, Keller C, Beran M: Mitoxantrone and high-dose etoposide for patients with relapsed or refractory acute leukemia. *Cancer* 68:691-4,1991.
21. Greco FA, Johnson DH: Mitoxantrone and conventional dose cytosine arabinoside for relapsed and refractory acute leukemia. *Gan to Kagafu Ryoho* 19(5):653-7,1992.

22. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, et al: Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med.* 301: 597- 8, 1979.
23. Applebaum Fr: Marrow transplantation for hematologic malignances: A brief review of current status and future prospects. *Semin Hematol.* 25: 16-22, 1988.
24. Santos GW: The role of autologous hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancy (editorial) *Curr Opin Oncol. Mar; 6(2): 115-21,1994.*
25. Feldman E, Arlin Z, Ahmed T, Mittelman A, Puccio C, Chun H, Cook P, Baskind P: Homoharringtonine is safe and effective for patients with acute myelogenous leukemia. *Leukemia vol 6 No. 11(nov):1185-8,1992.*
26. Freund M, Link H, Diedrich H, LeBlanc S, Wilke HJ, Poliwooda H: High dose ara-C and etoposide in refractory or relapsing acute leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol.* 28:487-90, 1991.
27. Sewa S, Legha MD, Michael J, Keating MD, Axel R, Zander MD, Emil J, Freireich MD: 4'-(9-Acridinylamino) methanesulfon-in-Anisidine (AMSA): A new drug effective in the treatment of adult acute leukemia. *Annals of Internal Medicine.* 93(1):17-21, 1980.

28. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, Meloni G, Petti M, Monarca B, Testi A, and Mandelli F: Mitoxantrone, Etoposide and intermediate-dose Cytarabine: An effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology* vol 9(7):1210-14, 1991.