

Evaluación Clínica de la Quimioterapia en la Leucemia Mieloblástica

Carlos Francisco Montero Umaña*

Uno de los campos de la medicina que ha sufrido más adelantos en los últimos años es el relacionado con la quimioterapia citostática, pues ha abierto nuevos horizontes prometedores en el pronóstico de la mayor parte de los padecimientos malignos de índole neoplásica. Por tal motivo la designación de enfermedad mortal a corto plazo dada a las leucemias agudas y expresada hasta hace escasos 10 años, debe ser revisada ante las innúmeras publicaciones que señalan, día con día, casos de remisiones prolongadas que se consideran en términos convencionales como curaciones (1,3,4,5,6,7,16,17,20,21,23,24). Al respecto la literatura científica nos informa casi exclusivamente de óptimos resultados obtenidos con la forma linfoblástica de los niños (2,3,25,26) por lo que sigue quedando un gran vacío en el pronóstico de las leucemias mieloblásticas. La continua síntesis de nuevas drogas y el mejor conocimiento de la cinética de las células leucémicas (8,9,12,18,25) han hecho posible la experimentación clínica de nuevos esquemas terapéuticos dirigidos no sólo a mejorar el pronóstico de la forma linfoblástica, sino también a esperar con gran optimismo una mejor evolución de la forma mieloblástica, y posiblemente, en un futuro cercano, eliminar del concepto de leucemia aguda, el carácter de enfermedad inevitablemente fatal. Las sustancias que más se han usado en la leucemia mieloblástica y con las cuales hay mayor experiencia clínica son entre otras la citosina arabinosido, la 6-mercaptopurina, la thioguanina, la vincristina, la ciclofosfamida y la daunomicina. La citosina-arabinoside (1-8-0-Arabinofuranosylcytosina, AraC) es un nucleósido sintético que se diferencia de la citidina y la desoxicitidina porque contiene en lugar de ribosa o desoxirribosa, la arabinosa (12). Se considera como un energético inhibidor de la síntesis de DNA que evita el crecimiento de diversos clones leucémicos y de virus DNA en cultivos células y en organismos completos (12). Su actividad se ha postulado que ocurre por fosforilación del nucleósido a un nucleótido el cual inhibe la conversión de difosfato citidina a difosfato

desoxycitidina. La 6-mercaptopurina es un análogo de la adenina que constituye el ácido nucleico y de la hipoxantina, por lo cual su acción terapéutica, es como antagonista de la adenina en la síntesis de ácido nucleico. (14,15). La thioguanina es uno de gran número de derivados purínicos, conocida químicamente como 6-thioguanina o 2-amino-6mercaptopurina, es un metabolito que bloquea el metabolismo de las purinas. La vincristina es un alcaloide obtenido de la planta *Vinca Rosea Linn*. Su modo de acción es desconocido, se cree que sea un veneno mitótico, pero no se excluye una acción sobre la base metabólica premitótica. La ciclofosfamida es un citostático comprendido dentro del grupo de los alquilantes. Es inactivo como tal, pero su activación, depende de la transformación metabólica, que se efectúa en el hígado.

La daunomicina es un antibiótico aislado de cultivos de *Streptomyces coeruleorubidus*. Se admite que interviene en los sistemas enzimáticos que rigen el metabolismo de los ácidos nucleicos. Se fija sobre los ácidos nucleicos y forma complejos que se oponen a la incorporación de sustancias marcadas.

MATERIALES, METODOS Y CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS:

El presente trabajo señala los resultados obtenidos en 21 casos de Leucemia Mieloblástica tratados en el Hospital México, de la C.C.S.S., cuyo diagnóstico se hizo en el período comprendido entre Enero de 1971 y Junio de 1974. La comprobación diagnóstica se efectuó con base en el estudio de la médula ósea. Algunos pocos casos requirieron reacciones citoquímicas para el diagnóstico de certeza de la variedad mieloblástica. Se consideró obtenida la remisión total cuando el aspirado medular mostró recuperación de las tres series medulares con menos de un 50% de blastos. La remisión parcial se consideró obtenida cuando hubo normalización del hemograma pero con persistencia en médula ósea de 50% a 500% de blastos. El fracaso se consideró cuando hubo más del 500% de blastos en médula ósea.

* Especialista en Medicina Interna.

TABLA I
DOSIS POR CICLO¹ DE VAMP

VINCRIPTINA	0.04- 0.08 mg/Kg. de peso por semana
AMETOPTERINA	0.5 - 1 mg/Kg. de peso 2 veces p/ sem.
MERCAPTOPURINA	2.5 mg/Kg. de peso por día
PREDNISONA	2 mg/Kg. de peso por día.

¹ Cada ciclo representa una semana

De los 21 casos, 14 eran de sexo femenino y 7 de masculino. Las edades oscilaron entre 8 y 81 años, presentándose la mayor incidencia en la segunda, tercera y cuarta décadas de la vida. Los esquemas usados para obtener la inducción se dividen en dos grupos:

A) Aquellos que recibieron Vincristina, Ametopterin, Mercaptopurina, Prednisona, y

B) Los que recibieron citosina-arabínosido endovenosa solo o asociado a otras drogas citostáticas.

La dosis total por paciente varía de caso a caso en base a la depresión medular obtenida, la cual fue seguida con hemogramas diarios y mielobiopsias por aspiración, en el momento necesario.

TABLA II
CICLOS DE VAMP RECIBIDOS POR PACIENTE Y SU RESPUESTA

PACIENTE	9	10	11	12	13	17	16*	18*	14*
CICLO	1	2	2	3	1	5	3	1	1
RESPUESTA	No	No	No	No	No	Par- cial	No*	No*	No*
EDAD	8	50	45	63	40	25	35	37	22

* Después de estos ciclos se cambió por AraC al 16, AraC- Daunomicina al 18 y AraC - CF al 14.

Un paciente no pudo recibir quimioterapia citostática; 9 recibieron Vincristina, Ametopterin, Mercaptopurina y Prednisona con dosis de acuerdo a la tabla I; los ciclos terapéuticos

administrados a los mismos se ven en tabla II. 14 pacientes recibieron tratamiento con citosina-arabínosido, solo o asociado a otras drogas.

TABLA III
DOSIS EMPLEADAS CON OTRAS DROGAS CITOSTATICAS

CYTOSAR	2-4 mg/Kg. de peso por día en 2 dosis diarias
MERCAPTOPURINA	2-5 mg/Kg. de peso por día en una o dos dosis d.
THIOGUANINA	2-4 mg/Kg. de peso por día en dos dosis diarias
DAUNOMICINA	0.5 mg/Kg. de peso cada tres días

Los pacientes que obtuvieron remisión fueron sometidos en forma arbitraria a un régimen de quimioterapia mixta con diferentes drogas hasta una fecha determinada, pues luego con más criterio científico, fue adoptado el progra-

ma del Sloan Kattering, Institute Memorial Hospital, N.Y. (Tabla IV) (13). Para efectos del presente trabajo la sobrevida está calculada hasta el 31 de marzo de 1974.

TABLA IV
TERAPEUTICA DEL SLOAN KATTERING INSTITUTE MEMORIAL HOSPITAL N.Y.
L.M.A. EN REMISION

DIA DE TRATAMIENTO	DROGA	DOSIS	VIA
1-7	VINCRIPTINA	0.04 mg Kg	I.V.
10-11-12-13	AMETOPTERINA	0.15 mg Kg	P.O.
14	B.C.N.U.	1 mg Kg	I.V.
24-25-26-27	THIGUANINA	10 mg kg	P.O.
28	ENDOXAN	10 mg Kg	I.V.
38-39-40-41	HIDROXIUREA	60 mg Kg	P.O.
42	DAUNOMICINA	0.5 mg Kg	I.V.
60	M. O. PFH, URICEMIA, UREMIA		
64	Inicio nuevo ciclo		

RESULTADOS:

14 fueron tratados con citosina-arabinosido solo o asociado obteniéndose remisión total en 12 (Tabla V), lo que nos da un porcentaje de remisión del 85.7%, con una sobrevida media

de 61 semanas. De estos 12, se conservan aún con vida 4 pacientes en remisión total correspondiendo al 19% de los pacientes o al 28% de los tratados con citosina-arabinosido, con una sobrevida media de 70 semanas y 8 han muerto, ofreciendo una sobrevida media de 56 semanas.

TABLA V

PACIENTES TRATADOS CON ESQUEMA B.

PACIENTE Nº.	EDAD	AraC	AraC th	AraC 6 MP	AraC C.F.	AraC Dauno	AraC Dauno Vincrist	Res- puesta -	Sobre- vida Semanas	Estado Actual
2	75	x						RT	17	M
16	35	x						RT	45	M
20	10	x						RT	136	M
4	47		x					RT	69	RT
6	40		x					RT	109	RT
3	25			x				No	2	M
5	14			x				RT	53	RT
8	21			x				RT	49	M
15	84			x				RT	76	M
19	25			x				RT	36	M
14	22				x			RT	52	M
1	63					x		RP	8	M
18	37					x		RT	52	M
21	20						x	RT	31	M

AraC : Citosina Arabinosido
 Th : Thioguanina
 C. F : Ciclofosfamida
 Dauno : Daunomicina
 Vincrist. : Vincristina
 RT : Remisión parcial
 RP : Remisión parcial
 M : Muerto

Se obtuvo también remisión parcial en un paciente tratado con citosina-arabinosido más Daunomicina y en otro tratado con VAMP. No se obtuvo remisión en 6 pacientes. (Tabla VI).

TABLA VI

PACIENTES SIN REMISION

PACIENTE	EDAD	AraC + 6 MP	VAMP
3	25	X	-
9	8	-	X
10	50	-	X
11	45	-	X
12	63	-	X
15	84	-	X
7	42	-	X

En 5 pacientes en los cuales se había obtenido remisión, se obtuvo una segunda, asociando los mismos fármacos del esquema B inductor de remisión. Tabla VII.

De los 9 pacientes tratados con VAMP a 3 se les cambió la terapia por el protocolo B al no obtenerse respuesta terapéutica, lográndose posteriormente su remisión total. (Tabla II). De los 6 restantes, 5 murieron en corto plazo y uno manifestó remisión parcial.

TABLA VII

OBTENCION DE 2a. REMISION

PACIENTE No.	EDAD	1a. REMISION	2a. REMISION
14	22	AraC-CF	AraC cMP
15	84	AraC-6 MP	AraC 6 MP
16	36	AraC	AraC-Dauno
18	37	AraC-Dauno	AraC-CF

DISCUSION:

Del análisis de nuestros resultados, se hace evidente el fracaso logrado con la vieja asociación de citostáticos conocida con el nombre de VAMP. (Tablas II y VI). Aunque debemos aceptar que en algunos las dosis fueron mínimas y el tiempo transcurrido entre una y otra terapia no fue el adecuado para valorar la respuesta. Es halagador el resultado obtenido con drogas de reciente introducción como citosina-arabinosido (Tabla V), por lo que creemos que éste último quimioterápico debe acompañar siempre cualquier esquema inductor de remisión que se establezca para el tratamiento de la leucemia mieloblástica. La asociación de citosina-arabinosido con otras drogas citostáticas ha sido analizada en la literatura en la que se aconseja su asociación con otros fármacos como la 6-mercaptopurina o la tioguanina como drogas de primera elección en los esquemas inductores modernos (10,11,17,19,22). Por otra parte la terapia de mantenimiento aconsejada por el Sloan Kettering Institute Memorial N.Y. (Tabla IV) (13) presente la ventaja de utilizar diversas drogas con diferentes mecanismos de acción a nivel de la duplicación celular, las cuales, cíclica y ordenadamente administradas, impiden teóricamente la proliferación de clones leucémicos resistentes, 4 de nuestros pacientes mantenidos con estos esquemas mantienen sobrevida de 49,53,69, 109 semanas sin evidencia de recaída en los constantes controles de médula ósea a que han sido sometidos. Al mejoramiento de la sobrevida de los pacientes con leucemia de este tipo, se ha sumado la facilidad de contar con terapia colateral a base de concentrados de plaquetas, leucocitos y glóbulos rojos, así como cuidadosos estudios bacteriológicos que permiten actual rápidamente ante cualquier complicación por la deficiente hemopoiesis. Esta terapia suplementaria ayuda, en muchos casos, a llevar a cabo un programa quimioterápico más intensivo, con una mayor dosificación de drogas citostáticas, y por consiguiente pretender una mejor respuesta.

CONCLUSIONES:

Ante los halagadores resultados obtenidos en la Leucemia Mieloblástica con Cytosar asociado a otras drogas, principalmente a la tioguanina, creemos conveniente el uso de estos dos citostáticos para la inducción de la remisión. Para el mantenimiento de la remisión se recomienda el uso de ciclos coordinados de drogas como el usado por nosotros aconsejado por el Sloan Kettering Institute Memorial Hospital, N.Y.

RESUMEN:

Se presenta la experiencia en el manejo quimioterapéutico múltiples de 21 casos de Leucemia Mieloblástica estudiados en el Servicio de Hematología del Hospital México de la Caja Costarricense de Seguro Social durante los últimos dos años y medio. Se analizan los resultados obtenidos con las diferentes sustancias citotásticas. Se concluye que indudablemente el advenimiento de nuevas drogas así como sus combinaciones terapéuticas, actualmente en boga, repercuten positivamente tanto en la obtención de la remisión como en la sobrevida del paciente, si bien los resultados actuales difieren mucho de los observados en la Leucemia Linfoblástica.

BIBLIOGRAFIA

1. Albés, A., Robás, M., Rodríguez, J.C., Sans-Sabrafen, J., Simó, E., Pardo, P., Woessner, S., Pujol, N., García, J. y Rozman, C.: Avances en el tratamiento de la Leucemia Aguda Mieloblástica. A propósito de nuestra experiencia de los últimos 32 casos. *Medicina clínica*. 58 (6): 463, 1972.
2. Aur, R.J.A., Simone, J., Husto, O., Walters, T., Borello, L., Pratt, Ch., and Pinkel, D.: Central nervous system therapy and combination chemotherapy of childhood Lymphocytic Leukemia. *Blood*, 37 (3): 272 1971.
3. Aur, R.J.A., and Pinkel, D.: Total therapy of acute Lymphocytic Leukemia. *Prog. Clin. Cancer*. 5: 155, 1973.
4. Bodey, G.P. Freireich, E.J. Monto. R.W., and Hewiett, J.S.: Cytosine arabinoside (NSC-63878) therapy for acute leukemia in adults. *Cancer Chemotherap. Rep.* 53:1969.
5. Buchanan, J.G.: Cytosine Arabinoside Therapy for acute Myeloid Leukemia in adults. *New Zealand Med. J.* 74: 153, 1971.
6. Burke, P.J., Serpick, A.A., Carbone, P.P., and Torr, N.: A Clinical evaluation of dose and schedule of administration of Cytosine arabinoside (NSC 63878) *Cancer. Res.* 28: 274, 1968.
7. Burke, P.J., Owens, A.H., Clskey, J., Shneider, B., Edmonson, J.H., Schilling, A., Brodovsky, H.S., Wallace, J. and Hall, T.C.: A clinical evaluation of a prolonged schedule of Cytosine Arabinoside (NSC 63878). *Cancer res.* 30:1512, 1970.

8. Creasey, W.A., Popoc, R.J., Markiw, M.E., et al: Biochemical and Pharmacological Studies with 1-B-D-Arabinofurancyl cytosine in man. *Biochem, Pharmacol.* 15:1417, 1966.
9. Creasey, W.A., De Conti, R.C., And Kaplan, S.R.: Biochemical Studies with 1-B-D-Arabinofurancyl Cytosine in human Leukemia. Leukocytes and normal bone marrow cells. *Cancer Res.* 28: 1074, 1968.
10. Crowther, D., Bateman, C.J.T., Vartan, C.P., Whitehouse, J.M.A., Molpas, J.S. Hamilton, Fainley, G., and sir Ronald Badley Scott: combination chemotherapy using L-Asparaginase, Daunorubicin, and Cytosine Arabinoside in adults with acute Myelogenous Leukemia. *Brit. Med. J.* 4: 513, 1970.
11. Crowther, C., Fowler, R.L., Bateman, C.J.T., Beard, M.E.J., Gouci, C.L., Wrigley, P.F.M., Malpos, J.S., Hamilton Fainley, G., and Sir Ronald Bodley Scott: Management of adult acute myelogenous Leukemia. *Brit. Med. J.* 1:131, 1973.
12. Chu, M.Y., and Fischer, C.A.: A proposed mechanism of action of 1-8-D-Arabinofuranosyl Cytosine as a inhibitor of the Growth of Leukemia cells. *Biochem. Pharmacol.* 11: 423, 1962.
13. Dr. Douling. Comunicación personal.
14. Elion, G.B. Hitchings, G.H., and Van der Warff: Antagonists of nucleic acid derivations. VI. Purines. *J. Biol. Chem* 192:505, 1951.
15. Elion, G.B., Singer, S., and Hitchings, G.H.: The purine metabolism of a 6-Mercaptopurine-resistant strain of *Lactobacillus* cases. *J. Biol. Chem.* 204: 35, 1953.
16. Ellison. R.R., Holland, J.F., Weil, M., et al: Arabynosyl Cytosine: a useful agent in the treatment of acute Leukemis in adults. *Blood* 32:507, 1968.
17. Feran, C., González, E., Grongueña, P.V., Irriguible, M.D., Acebedo, G., García, J., Rubio, D., y Triginer, J.: Aportación de tratamiento de las leucemias mieloides agudas con Citosin-Arabinosido (CA) y Daunomicina. *Medicina clínica.* 59:1. 1972.
18. Fkinklestein, J.Z., Scher, J., and Karon, M.: Pharmacologic Studies or tritiated cytosin arabinoside in children. *Cancer chemoter. Rep.* 54:35. 1970.
19. Gluckmon, C., Aschy, A., Varet, B., and Dreyfus, B.: Combination Chemoterapy with Cytosine arabinoside and Rubydomycin in 30 cases of acute granulocytic Leukemia. *Cancer.* 31: 487, 1973.
20. Goodell, B., Leventhel, B., and Henderson, E.: Cytosine arabinoside in acute granulocytic Leukemia, *Clin. Pharmacol. ther.* 12: 599, 1971.
21. Gronn, U., Erickson, R., Flannery, J., Rich, S., and Clarkson, B.: The therapy of acute granulocytic Leukemia in more than fifty years old. *Ann. Intern. Med.* 8: 15, 1974.
22. Mc. Elwain, T.J., and Hardisty, R.M.: Remission Induction with Cytosine Arabinoside and L-Asparaginase in acute Lymphocytic Leukemia. *Brit. Med. J.* 4: 596, 1969.
23. Montero, J.M., Durán, A., Moriega, J.A., González, M., Juárez, S., García, M.I., Escribano, L., Gómez, M.D., Ordóñez, A., y Ortiz, J: Leucemia aguda del adolescente y del adulto: datos de valor pronóstico. *Sangra* 17:347. 1972.
24. Paolino, W., Rosegotti, L., Rossi, M., and Infelise, V.: Treatment of acute myeloid Leukaemia according to the Hammersmith Protocol: Preliminary report. *Brit. Med. J.* 3: 567, 1973.
25. Talley, R.W., O' Bryan, R.M., Tucker, W.G., and Loo, R.V.: Clinical Pharmacology and human antitumor activity of Cytosine Arabinoside. *Cancer.* 20:809, 1967.
26. Traggis, D.G., Dohlwitz, A., Dos, L., Jaffe, M., Maloneu, W.C., and Hall, T.C.: Cytosine Arabinoside in acute leukemia of childhood. *Cancer* 28: 815, 1971.