

## RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA NO LINFOCÍTICA EN UN HOSPITAL COSTARRICENSE

Luis Fdo. Vásquez Castillo\*, Marietta Ramón Ortiz\*, Guillermo Jiménez Cruz\*\*, Jorge Elizondo Cerdas\*, Carlos A. Páez Montalbán\*\*

### RESUMEN

*Se analizan los resultados obtenidos en 42 pacientes con leucemia aguda no linfocítica, tratados con citocina arabinósido, 6-tioguanina y doxorubicina o epirrubicina. Se obtuvo un 50 por ciento de remisión, y una probabilidad de sobre-vida libre de enfermedad de 18,43 por ciento, a los 56 meses, en los pacientes en los que se logró remisión. El 38 por ciento de los enfermos tratados falleció antes de completar la inducción por causas de sangrado o infección. En nuestro medio, es necesario una mejor infraestructura de Banco de Sangre, que permita la obtención más fácil de concentrados de plaquetas y mejores sistemas de prevención de infección, para evitar la alta mortalidad durante la fase de inducción de remisión. El estudio demuestra la posibilidad de curación para esta enfermedad en Costa Rica. [Rev Cost. Cienc. Méd. 1986; 7(4):331-337].*

### INTRODUCCIÓN

La introducción de dos fármacos: la citocina arabinósida y los derivados antraciclínicos en el tratamiento de la leucemia aguda no linfocítica (LANL), ha permitido obtener en esta enfermedad porcentajes de remisión de un 50 a 84 por ciento (2,3,5,13). La enfermedad es susceptible de curación, como se deduce del análisis de las curvas de duración de la remisión (7), que a partir de aproximadamente los 30 meses, se aplanan sin caídas posteriores; sin embargo aún en esta etapa existe siempre la posibilidad de una recaída. En el Hospital San Juan de Dios se introdujo un esquema de tratamiento con los mencionados agentes citotóxicos, más la tioguanina. El presente informe evalúa nuestra experiencia en el manejo de esta enfermedad, con estas drogas.

### MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio comprende los casos de leucemia aguda vistos en el Servicio de Hematología del Hospital San Juan de Dios, en el período comprendido entre el 1 de enero de 1981 y el 31 de julio de 1985. Se calculó en ellos la sobrevida y la duración de la remisión hasta el mes de diciembre de 1985. El diagnóstico de leucemia aguda y su clasificación se hicieron siguiendo los criterios descritos por el grupo de hematólogos franceses, americanos y británicos, FAB (1). En todos los casos se realizó las coloraciones de PAS, sudán, y peroxidasa para su clasificación (16), y en algunos la cloroacetato esterasa, y en las leucemias con componente monocítico se realizó una coloración de NASDA, inhibida con fluoruro. Se calificó como remisión completa aquellos casos en los que la médula ósea tenía menos de 5 por ciento de blastos, y las plaquetas eran iguales o mayores de  $100 \times 10^9/L$ , y los neutrófilos superiores a  $1,5 \times 10^9/L$ , (10). Las curvas de sobrevida se calcularon según el método de Kaplan Meier (6). No se incluye en el presente estudio, a los pacientes con leucemias agudas secundarias a transformaciones blásticas de leucemia granulocítica crónica.

El tratamiento de estos pacientes se realizó mediante la aplicación de 1 a 3 ciclos de inducción, según la respuesta, con citosina arabinósido 100 mg por metro cuadrado iv, a pasar en 30 minutos cada 12 horas por 5 días, y adriamicina o epirrubicina 40 mg por metro cuadrado iv por día, por 3 días. Al obtener la remisión, se administraron dos ciclos de consolidación, con citosina arabinósido a igual dosis y tiempo que en la inducción y una dosis del antraciclínico a la misma dosificación, agregando 6-tioguanina a 100 mg por metro cuadrado cada 12 horas por cinco días, cada ciclo separado por 4 semanas. El mantenimiento fue de 2 años de duración, con ciclos trimestrales de ara-C y 6-tioguanina por 5 días, los dos primeros meses, y el tercero con una dosis de adriamicina o epirrubicina, las dosis en estos casos fueron las mismas citadas anteriormente. En el mantenimiento en casi todos ellos, se usó la citosina arabinósido subcutánea. No se hizo profilaxis del sistema nervioso central (SNC).

\* Servicio de Hepatología, Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica.

\*\* Servicio de Medicina, Hospital Escalante Pradilla, San Isidro del General, Costa Rica.

## RESULTADOS

Entre 109 casos un diagnóstico de leucemia aguda, 59 fueron de LANL (54.1%), los que constituyen el motivo del presente estudio. Se distribuyeron según el subtipo de leucemia, de la siguiente manera: catorce M1, nueve M2, dieciseis M3, trece M4, seis M5 y una M6. El 44 por ciento fue pacientes del sexo femenino. El promedio de edad fue de 41,06 años (desviación estándar 22,19 con ámbito de 12 a 94), y con una mediana de 34. Los recuentos de los leucocitos en estos pacientes tuvieron un promedio de  $31,09 \times 10^9/l$  (ámbito de  $0,66$  a  $211 \times 10^9/l$ ), y una mediana de  $13 \times 10^9/l$ , y el recuento de las plaquetas con un promedio de  $102 \times 10^9/l$  (ámbito de  $7$  a  $1600 \times 10^9/l$ ). La sobrevida total de estos pacientes fue como promedio de 7,66 meses (ámbito de 0.03 a 60,33), y una mediana de 1,03 meses.

Veintidós pacientes llegaron con signos de infección al momento del diagnóstico, de los cuales fallecieron catorce.

En diecisiete enfermos no se pudo instaurar el tratamiento, puesto que murieron en un lapso de tiempo muy breve, después del diagnóstico. Las causas de muerte en estos casos fueron: ocho de hemorragia cerebral, uno de rectorragia, cuatro de sepsis, uno de insuficiencia renal aguda y sangrado digestivo, otro de sangrado digestivo y dos de causa no precisada, en este grupo, un paciente no recibió tratamiento por su avanzada edad (94 años).

Recibieron tratamiento 42 pacientes, concluyeron la fase de inducción 26, de los cuales 21 lograron remisión completa y en cinco fracasó el tratamiento. El porcentaje de remisión fue de 50 por ciento (21/42). De los pacientes que remitieron, cuatro fallecieron en remisión por problemas infecciosos durante la fase de consolidación. El promedio de la duración de la remisión fue de 15.9 meses (ámbito de 0,067 a 59,1) y una mediana de 9,6 meses.

Del grupo total de pacientes tratados, trece fallecieron después de la administración de 1 ciclo de inducción, dos después de 2 ciclos, y uno luego de recibir el tercero; la eficacia del tratamiento en estos casos, no se pudo evaluar. Las causas de muerte en este grupo fueron: sepsis en 10 casos, sangrado en 5, en infarto del miocardio en 1 caso.

La curva de sobrevida del grupo total de pacientes que pudieron evaluarse y de la duración de la remisión se muestra en las figuras 1 y 2. Hubo cuatro casos de infiltración del SNC, dos de los cuales estaban en remisión hematológica, uno falleció por dicha causa y otro hizo recaída he-

matológica posteriormente.

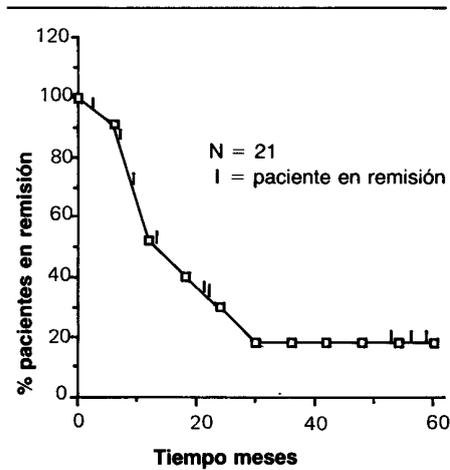


FIG 2.: Curva de duración de la remisión de pacientes con Leucemia Aguda no Linfocítica, según el método de Kaplan y Meier, Hospital San Juan de Dios. 1981 - 1985.

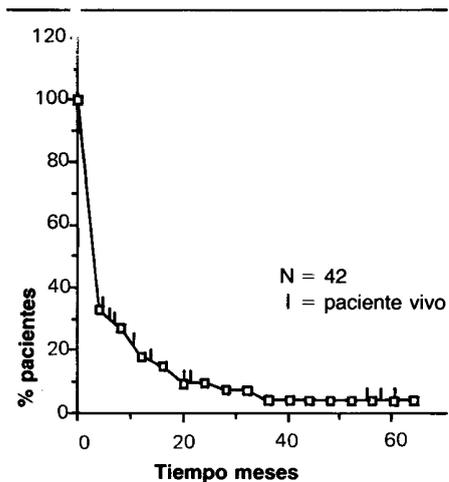


FIG 1.: Curva de sobrevida total de los pacientes con Leucemia Aguda no Linfocítica, que recibieron tratamiento, según el método de Kaplan y Meier, Hospital San Juan de Dios. 1981 - 1985.

## DISCUSIÓN

Se obtuvo en nuestro conjunto de enfermos tratados un 50 por ciento de remisión, hemos señalado que diversos autores reportan remisiones

de un 50 a 84 por ciento (2,4,5,11,14); no obstante, los estudios en grupos generales obtienen de 40 a 60 por ciento de remisión. Algunos autores afirman que en los casos donde se reportan los porcentajes más altos, éste puede deberse a una mayor selección de los pacientes (10,13).

Los análisis de las curvas de supervivencia de los pacientes con LANL, muestran tres partes: una primera caída que representa la mortalidad en los casos de falla del tratamiento, una segunda porción, que esta dada por la pérdida de pacientes debida a las recaídas, la tercera parte es una "meseta", que indica la posibilidad de curación. La curva de supervivencia de los pacientes que pudieron ser evaluados de nuestro grupo, tiene una primera parte cuya caída es más pronunciada que la que se señala en la literatura (hasta 75% en las primeras semanas), en nuestro estudio llega hasta un 33,3 por ciento y en ello puede radicar la diferencia en el porcentaje de remisión, pues fallecen un 43,5 por ciento de pacientes, en los cuales no se puede evaluar la efectividad del tratamiento. Se señala que la muerte durante la inducción es la causa más frecuente de falla para obtener la remisión (8). La alta mortalidad en este periodo es producto de infecciones y hemorragias, causadas por la pancitopenia severa provocada por la enfermedad y la aplasia secundaria a los agentes quimioterapéuticos. Para evitar los problemas de sangrado que se presentan por la trombocitopenia y que se acentúan con la infección, hemos seguido la conducta de utilizar concentrados de plaquetas en forma profiláctica, pero su obtención no siempre es posible en nuestro medio, por lo que las hemorragias siguen jugando un papel deletéreo importante. Hay también que señalar que se requieren mejores métodos de prevención de las infecciones.

En el grupo de pacientes en remisión, la probabilidad de vida libre de enfermedad a 5 años es de 18,42 por ciento, en la literatura se reporta de un 20 a 25 por ciento (2,8,9), aunque otros grupos señalan hasta un 40-50 por ciento (13). Cuatro pacientes fallecieron de infección (19%) durante la remisión, en fase de consolidación, hecho que se señala en la literatura, con una frecuencia que oscila entre 1 a 23 por ciento (2). No hemos utilizado profilaxis del sistema nervioso central, para prevenir la infiltración leucémica, pero esto no es problema importante en el grupo estudiado, aunque se presentaron dos casos en pacientes en remisión. En la literatura se señala que no está claramente definido su beneficio (5), sin embargo hay grupos que lo indican y afirman su utilidad (13).

En el protocolo de tratamiento, se utilizó una terapia de mantenimiento, aunque se designa actualmente que su eficacia es dudosa (3,12,13,14) y se recomienda terapia de intensificación con altas dosis de ara-C posterior a la obtención de la remisión (14,15). La sola obtención de remisión sin consolidación no ofrece posibilidades de vida libre de enfermedad a un plazo de 4 años, según un estudio efectuado por Büchner y colaboradores (2). Sin embargo, el uso de esta idea terapéutica en nuestro medio obliga a una mejoría de los recursos de Banco de Sangre y de las medidas de prevención de la infección, de no ser así se podría incrementar la proporción de defunciones de pacientes en remisión, por falta de recursos óptimos en la terapia de sostén. Otros estudios señalan la necesidad de consolidación y el mantenimiento como necesarios, pero no consideran, las altas dosis de ara-C en sus esquemas de terapia (2).

#### ABSTRACT

*We evaluated the outcome of 42 patients with ANLL treated with ara-C, 6-thioguanine and doxorubicine or epirubicine. A 50 percent of remission was obtained, with a 18,43 percent chance-of disease-free survival of 56 months in those who went in to complete remission. Thirty eight percent of the patients died before completing the remission induction, mainly due to infection, bleeding or both. This emphasizes the urgent need for improvement of availability of platelets concentrates upon demand, and improved prevention and detection of infections, in order to reduce mortality during remission induction.*

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br. J Haematol* 1976; 33:451-458.
2. Büchner Th, Urbanitz D, Hiddeman W, Ruhl H, Ludwig WD, Fisher J, Aul HC. et al. Intensified induction and consolidation with or without maintenance chemotherapy for acute Myeloid leukemia (AML): two multicenter studies of the German AML Cooperative group. *J. Clin. Oncol* 1985; 3:1583-1589.
3. Champlin A, Gale RP, Elashoff R, Jacobs A, Boccia R, Foon K, Zighelboin J. Prolonged survival in acute myelogenous leukaemia without maintenance chemotherapy. *Lancet* 1984;1:894-896.
4. Gale, R. P., Cline, M.J. High remission induction rate in acute myeloid leukaemia, *Lancet* 1977; 1:497-99.
5. Gale, RP. Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Méd.* 1979; 300:1189-1199.

6. Kaplan EL, Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J. Am. Stat Assoc.* 1958; 53:457-481.
7. Keating MJ, Smith TI, Mc Credie KB, Body GP, Hersh EM, Gutterman JV, et al. A four-year experience with anthracycline, cytosine arabinoside, vincristine and prednisone combination chemotherapy in 325 adults with acute leukemia. *Cancer* 1981; 47:2779-2788.
8. Keating MJ. Improved prospects for long term survival in adults with acute Leukemia. *JAMA* 1982; 248:2481-2486.
9. Lister TA, Rohatiner ZS. The Treatment of Acute Leukemia in Adults. *Semin Haematol* 1982; 19(3):172-192.
10. Mc Credie KB, Bodey J P, Freireich EJ, Hester JP, Rodríguez V, Keating Mj. Chemoinmunotherapy of adult acute leukemia. *Cancer*, 1981; 47:1256-1262.
11. Preisler HD, Rustum Y, Henderson S, Bjornosse S, Creaven P Higby DJ. Et al Treatment of acute nonlymphocytic leukemia: use of an anthracycline-cytocinarabinoside induction therapy and comparison of two maintenance regimens. *Blood.* 1979; 53:455-464.
12. Sauter C, Fopp M, Imbach P, Tshoppl, Berchbold W, Gralwohl A, Maurice P, Von Fliedner V, Cavalli F, Acute myelogenous leukaemia: Maitenance chemotherapy after early consolidation treatment does not prolong survival. *Lancet* 1984; 1(8373): 379-382.
13. Sayas Mj, Sanz G, Martin Aragonés G, Rafecas FJ, Martínez JA, Lorenzo IJ, et al. Tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica del adulto con quimioterapia intensiva. *Sangre* 1986; 31:718-729.
14. Weisten HJ, Mayer RJ, Rosenthal DS, Camitta BM, Coral FS, Nathan DJ, Frei D. Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults. *N. Engl. J. Med.* 1980; 303:473-478.
15. Wolff S.N, Marion J, Stein RS, Flexner JM, Lazarus HM, Spitzer TR, Phillips FL, Herzing RH, Herzig GP. High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin as consolidation therapy for acute non lymphocytic leukemia in first remission:a pilot study. *Blood* 1985; 65:1407-1411.
16. Yam L.T., Liand C. Y., Crosby W.R. Cytochemical Identification of Monocytes and Granulocytes. *Am. J. Clin. Patol.* 1971; 55:283-288.