

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

**MEDICAMENTOS POCO MIELODEPRESORES EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DEL ADULTO**

AGUSTÍN AVILÉS-MIRANDA,\* WILSON AARÓN,\* MANUEL R. MORALES,\* RAÚL AMBRIZ,\* GUILLERMO CONTE \*  
y JAVIER PIZZUTO ‡\*

*Se presenta la experiencia en el tratamiento de 16 pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica, con un esquema poco mielodepresor, como es la combinación de vincristina y prednisona.*

*De los casos así tratados se obtuvo remisión en 75 por ciento con una duración de la misma de 11.6 meses y una sobrevivida de 12.9 meses. Tres pacientes continúan vivos a los 13, 19 y 33 meses respectivamente.*

*No se presentaron complicaciones como infección y hemorragia y la calidad de la sobrevivida fue muy buena, ya que casi todos los pacientes pudieron llevar una vida normal. La estancia intrahospitalaria fue de sólo 11.5 días. Se concluye que esta forma de tratamiento puede ser adecuada para este tipo de pacientes.*

El tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica (LAL) en el niño ha logrado grandes avances en el último decenio, observándose sobrevividas de 50 por ciento a cinco años y probable curación en 25 por ciento de los casos.<sup>1</sup> Sin embargo, estos resultados no se han obtenido en el adulto, en el que las remisiones son escasas y de corta duración. En general no se acepta el empleo de un solo fármaco en el tratamiento de la LAL del adulto y en algunos centros se utilizan los mismos esquemas mielodepresores que en el tratamiento de la leucemia aguda granulocítica (LAG), aunque con resultados poco satisfactorios.<sup>2-18</sup>

En la presente comunicación se describe la experiencia obtenida en adultos con LAL que fueron tratados

con un esquema terapéutico poco mielodepresor, similar al que se usa en el niño con el mismo tipo de leucemia.

**Material y métodos**

Se revisaron los expedientes de 21 pacientes tratados en el Servicio de Hematología del Hospital General del Centro Médico Nacional, de julio de 1974 a julio de 1977, en quienes sobre bases morfológicas e histoquímicas, se efectuó el diagnóstico de LAL. De este grupo de pacientes sólo 16 pudieron ser evaluados en forma adecuada, que son los que se presentan en esta comunicación.

Once pacientes fueron de sexo masculino y cinco del femenino; la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 20 años (variación de 16 a 48 años). Catorce no habían recibido tratamiento previo

\* Hospital General, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

‡ Académico numerario.

**Cuadro 1** Hallazgos clínicos en 16 pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica

| Signos         | Número de casos |
|----------------|-----------------|
| Anemia         | 15              |
| Adenopatías    | 13              |
| Fiebre         | 13              |
| Hepatomegalia  | 9               |
| Púrpura        | 9               |
| Esplenomegalia | 9               |
| Dolor óseo     | 8               |
| Mialgias       | 8               |
| Diarrea        | 3               |
| Vómito         | 2               |

y, de los dos restantes, uno recibió corticosteroides por tres días y el otro 1 mg. de vincristina (VCR).

Las manifestaciones clínicas de los 16 pacientes estudiados se muestran en el cuadro 1, y los hallazgos de laboratorio en el momento del diagnóstico, en el cuadro 2.

En 12 pacientes se hicieron determinaciones de la concentración de muramidasa sérica, que fue normal en dos, inferior a lo normal en nueve y discretamente elevada en uno. La deshidrogenasa láctica se encontró anormalmente elevada en los 15 pacientes en que se midió.

El diagnóstico se efectuó con base en la morfología de la medula ósea, la cual fue revisada por tres observadores. Además, en 14 pacientes se practicaron tin-

ciones con ácido peryódico-Schiff (PAS), para peroxidasa y con Sudán negro, que fueron compatibles con el diagnóstico morfológico de LAL (positividad al PAS y negatividad de peroxidasa y Sudán negro).

En todos los casos se practicó telerradiografía de tórax en posteroanterior, la que fue normal en 15 y sólo en un caso mostró crecimiento de ganglios mediastinales, así como serie ósea metastásica, la cual fue normal en todos los casos. Ninguno de los pacientes sufría enfermedad agregada de importancia.

El tratamiento de inducción de remisión fue usando VCR, 1.4 mg./m<sup>2</sup> de superficie corporal, con dosis máxima de 2 mg. por vía endovenosa, semanal, para seis a ocho dosis; prednisona (PDN), 40 mg./m<sup>2</sup> de superficie corporal, por vía bucal, diariamente, por seis semanas, con descenso progresivo subsecuente.

Los criterios de respuesta fueron:

Remisión completa (RC): paciente asintomático y asignológico, sangre periférica con hemoglobina superior a 12 g. por ciento, granulocitos, más de 2 500/mm<sup>3</sup> y más de 100 000 plaquetas/mm<sup>3</sup>. Medula ósea normo o hipocelular (+), con tasa de blastos inferior a 5 por ciento y linfocitosis menor de 40 por ciento.

Remisión parcial (RP): los mismos parámetros, a excepción de la medula ósea, con más de 5 por ciento, pero menos de 20 por ciento de blastos.

No respuesta (NR): manifestaciones clínicas o hematológicas atribuibles a la leucemia o bien medula ósea hiper celular con tasa de blastos superior a 20 por ciento.

**Cuadro 2** Pruebas de laboratorio iniciales en pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica

| Caso No. | Edad (años) | Sexo | Hemoglobina g./% | Sangre periférica              |                               |           | Medula ósea |
|----------|-------------|------|------------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|-------------|
|          |             |      |                  | Leucocitos por mm <sup>3</sup> | Plaquetas por mm <sup>3</sup> | Blastos % | Blastos %   |
| 1        | 16          | F    | 7.1              | 1 600                          | 50 000                        | 0         | 75          |
| 2        | 16          | M    | 7.7              | 57 700                         | 13 000                        | 87        | 90          |
| 3        | 21          | M    | 4.2              | 8 800                          | 130 000                       | 75        | 71          |
| 4        | 48          | F    | 5.1              | 1 400                          | 19 000                        | 8         | 90          |
| 5        | 17          | F    | 8.9              | 115 000                        | 37 000                        | 90        | 100         |
| 6        | 19          | M    | 9.5              | 9 800                          | 3 000                         | 65        | 100         |
| 7        | 17          | M    | 6.7              | 3 500                          | 40 000                        | 0         | 77          |
| 8        | 19          | M    | 5.4              | 1 400                          | 67 000                        | 0         | 73          |
| 9        | 18          | M    | 5.0              | 1 700                          | 29 000                        | 83        | 70          |
| 10       | 22          | M    | 16.5             | 26 400                         | 9 000                         | 16        | 95          |
| 11       | 16          | F    | 5.7              | 1 900                          | 49 000                        | 5         | 100         |
| 12       | 25          | M    | 8.7              | 3 800                          | 182 000                       | 34        | 100         |
| 13       | 19          | M    | 6.2              | 11 600                         | 114 000                       | 46        | 100         |
| 14       | 20          | M    | 12.0             | 64 000                         | 102 000                       | 55        | 97          |
| 15       | 23          | M    | 8.0              | 19 800                         | 51 000                        | 38        | 100         |
| 16       | 24          | F    | 6.0              | 5 600                          | 60 000                        | 11        | 95          |

En caso de lograrse RC, se pasaban los pacientes a tratamiento de mantenimiento que consistió en 6-mercaptopurina (6MP), 60 mg./m<sup>2</sup> de superficie corporal, por vía bucal diariamente en forma continua, y methotrexate (MTX) a dosis de 20 mg./m<sup>2</sup> de superficie corporal, vía bucal, dos veces por semana. Estas dosis se modificaban de acuerdo con la evolución clínica o con los parámetros hematológicos, tratando de mantener una cifra superior a 2 000 granulocitos/mm<sup>3</sup>. Cada ocho semanas, previo estudio de medula ósea mostrando RC, se aplicaron ciclos de consolidación que consistían en dos dosis de VCR y PDN por vía bucal diariamente, durante 14 días, a las mismas dosis que en la fase de inducción de remisión.

Así mismo, al obtener RC, se iniciaba el intento de profilaxia de la infiltración leucémica del sistema nervioso central (SNC) que consistió en la aplicación de MTX, 12.5 mg./m<sup>2</sup> de superficie corporal y de 100 mg. de hidrocortisona, ambos por vía intratecal. Dicho esquema se repetía cada ocho semanas en ausencia de manifestaciones de infiltración leucémica a SNC; si éstas ocurrían, el esquema se modificaba. En todos los casos se intentó la profilaxia de micosis usando nistatina;<sup>17</sup> en presencia de anemia se transfundía paquete globular y en caso de manifestaciones hemorrágicas por trombocitopenia, plasma rico en plaquetas.

## Resultados

De los pacientes así manejados, se obtuvo RC en 11 casos (68 por ciento) y RP en uno (7 por ciento). En los restantes cuatro (25 por ciento) no hubo respuesta. De los pacientes en quienes se logró RC, en cuatro fue después de seis dosis de VCR; en cambio, en los siete restantes se necesitaron ocho aplicaciones.

La duración promedio de la RC en los once casos fue de 11.6 meses, con una variación de 5 a más de 33 meses, y la duración promedio de la sobrevida fue de 11.9 meses, con una variación de 6 a más de 36 meses.

Al analizarse los 16 casos del estudio, se encontró que en los 12 en quienes se obtuvo respuesta, la sobrevida promedio fue de 11.5 meses, en tanto que en los cuatro casos que no respondieron, fue sólo de 5.1 meses. De estos últimos, tres murieron por actividad leucémica y uno respondió a otro esquema de tratamiento. El único paciente en quien se logró RP, se sometió a otro plan terapéutico, que lo llevó a RC.

De los 11 pacientes que entraron en RC, ocho tuvieron recaída, que se manifestó en diferentes sitios (cuadro 3). De éstos, seis no respondieron a un esquema de reinducción y fallecieron, y en los dos restantes se logró una segunda remisión con otro tipo de tratamiento.

Cuadro 3 Sitios anatómicos de recaída en pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica

| Sitio de recaída                         | Número de pacientes |
|--|---------------------|
| Medula ósea                              | 6                   |
| Medula ósea más sistema nervioso central | 2                   |
| TOTAL                                    | 8                   |

En los tres pacientes que continúan en primera remisión, su sobrevida tras el diagnóstico de LAL es de 13 a 35 meses y la duración de la remisión, de 10 a más de 33 meses.

De los datos que se considera tienen relación con el pronóstico de los pacientes con LAL, como la cuenta de leucocitos, en los pacientes que presentaron cifras menores de 25 000/mm<sup>3</sup> (11 pacientes) la remisión fue de 80 por ciento, con una sobrevida promedio de 12.1 meses, mientras que aquellos que tuvieron cifras de leucocitos más elevadas, fueron los que no respondieron, como ya ha sido informado por otros autores,<sup>18</sup> y con una sobrevida más corta (6.0 meses). No se observó diferencia cuando la cuenta de leucocitos fue normal o baja.

En el estudio de la medula ósea de los cinco pacientes que tuvieron cifras menores de 80 por ciento de blastos, se obtuvo remisión en todos los casos con una sobrevida promedio de 14.1 meses. Además, en ese grupo se encuentran los tres pacientes con las sobrevidas más largas (13, 19 y 33 meses respectivamente). En cambio, en los pacientes con porcentaje mayor de blastos en la medula ósea la respuesta fue menor, pues sólo 55 por ciento de los casos la lograron, con un promedio de sobrevida de 7.5 meses.

Entre las complicaciones que se presentaron en los 16 enfermos estudiados destaca la neurotoxicidad, atribuible al uso de VCR, con la aparición de parestesias en dos pacientes, hiporreflexia en uno y disfonía en otro. En ninguno de estos casos hubo necesidad de

Cuadro 4 Causa de muerte en pacientes adultos con leucemia aguda linfoblástica

|                          | Número de pacientes |
|--------------------------|---------------------|
| Hemorragia               | 4                   |
| Sistema nervioso central | 2                   |
| Pulmonar                 | 2                   |
| Infección                | 3                   |
| Neumonía                 | 3                   |
| Infiltración leucémica   | 1                   |
| TOTAL                    | 8                   |

modificar o suspender el medicamento y la recuperación fue completa al iniciarse el tratamiento de sostén. De los once pacientes en quienes se aplicó MTX intratecal como profilaxia de infiltración a SNC, sólo uno presentó aracnoiditis, que dejó como secuela paraplejía permanente. En este paciente, la dosis total de MTX administrada por esa vía fue de 45 miligramos.

Con los medicamentos utilizados en el tratamiento de sostén aparecieron alteraciones de las pruebas de función hepática en cinco de los once casos tratados con 6MP, con elevación de las transaminasas y de la fosfatasa alcalina, no observándose relación ni con la dosis ni con el tiempo que la recibieron. La biopsia hepática demostró la presencia de globos hialinos y colestasis, lo que se interpretó como hepatotoxicidad por el medicamento.

No se observaron efectos mielodepresores importantes ni el desarrollo de infecciones o de hemorragia. El promedio de estancia hospitalaria desde su primer ingreso al hospital hasta alcanzar la RC fue de 11.5 días (variación de 7 a 18 días).

De los nueve pacientes que fallecieron, uno murió en su domicilio y no fue posible conocer la causa de la defunción. La causa de la muerte de los ocho restantes se encuentra en el cuadro 4. Cabe señalar que en todos los casos existía infiltración en diversos órganos, pero

sólo en un paciente fue ésa la causa directa de la muerte.

## Discusión

Los importantes avances logrados en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica del niño se han hecho muy evidentes en la actualidad, y hasta se ha llegado el concepto de curación de una neoplasia diseminada. Incluso se ha propuesto en esos casos suspender el tratamiento en forma definitiva a los tres y medio años de mantener la RC.<sup>19</sup>

Se ha considerado a la edad como uno de los factores pronósticos de más valor en la LAL<sup>20</sup> y se acepta que los pacientes más jóvenes, menores de 15 años, son los que logran las remisiones más largas. En cambio, en personas de edad mayor el pronóstico es menos favorable, ya que se asemeja al de los pacientes con LAG.

Por tal motivo, la mayoría de los centros hospitalarios tratan a los jóvenes o adultos con diagnóstico de LAL, con los mismos esquemas que se utilizan en la LAG,<sup>3-18,16</sup> obteniéndose remisión en 63 por ciento como promedio; sin embargo, estos resultados, aparentemente tan favorables, son muy variables, ya que las respuestas varían de 17 por ciento<sup>4</sup> a 100 por

Cuadro 5 Tratamiento empleado en leucemia aguda linfoblástica en adultos

| Autor                                  | Tratamiento                   | Número de pacientes | Remisión completa % | Duración (meses) |
|--|-------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| <i>Terapéutica muy mielodepresora</i>  |                               |                     |                     |                  |
| Gee y col., 1969 <sup>3</sup>          | Ara C, 6TG                    | 2                   | 100                 | 8                |
| Rodríguez y col., 1971 <sup>4</sup>    | V,P,6MP,MTX                   | 5                   | 40                  | 6                |
| Bloomfield y col., 1972 <sup>5</sup>   | P,D                           | 12                  | 17                  | 4                |
| Whitecar y col., 1972 <sup>6</sup>     | V,P, Ara C, C                 | 21                  | 43                  | 15               |
| Bernard y col., 1972 <sup>7</sup>      | V,P,D                         | 40                  | 76                  | +                |
| Jacquillat y col., 1973 <sup>8</sup>   | V,P,D                         | 130                 | 73                  | 11               |
| Rodríguez y col., 1974 <sup>9</sup>    | V,P,6MP,MTX                   | 38                  | 60                  | +                |
| Muriel y col., 1974 <sup>10</sup>      | V,P,D o V,P,A                 | 20                  | 75                  | +                |
| Bodey y col., 1974 <sup>11</sup>       | D, Asp.                       | 20                  | 38                  | +                |
| Wold y col., 1974 <sup>12</sup>        | Ara C en varias combinaciones | 37                  | +                   | 13               |
| Clarkson y col., 1975 <sup>13</sup>    | V,P,D o V,P,A                 | 23                  | 78                  | 18               |
| Einhorn y Bond, 1977 <sup>16</sup>     | V,P,D                         | 9                   | 100                 | 14               |
| <i>Terapéutica poco mielodepresora</i> |                               |                     |                     |                  |
| Bernard y col., 1966 <sup>2</sup>      | V,P                           | 11                  | 82                  | +                |
| Einhorn y col., 1975 <sup>14</sup>     | V,P o P,6MP                   | 20                  | 70                  | 11               |
| Scavino y col., 1976 <sup>15</sup>     | V,P                           | 14                  | 93                  | 10               |
| Presente trabajo, 1977                 | V,P                           | 16                  | 75                  | 12               |

+ = No informado.

Abreviaturas: V = vincristina; P = prednisona; Ara C = arabinosilicocina; 6TG = 6 tioguanina; 6MP = 6 mercaptopurina; MTX = methotrexate; D = daunomicina; C = ciclofosfamida; Asp = asparaginasa; A = adriamicina.

ciento<sup>8,16</sup> de los casos (cuadro 5). Además, dichos esquemas son muy agresivos pues producen complicaciones muy frecuentes y graves, atribuibles a la mielodepresión, tales como infecciones y hemorragias, que son la causa de muerte más frecuente en esos enfermos.<sup>31</sup>

El uso de medicamentos poco mielodepresores, como la VCR y la PDN, ha sido muy restringido en el tratamiento de LAL del adulto, ya que sólo Bernard y col., en 1967,<sup>2</sup> Einhorn y col., en 1975,<sup>14</sup> y Scavino y col., en 1976,<sup>15</sup> los han utilizado. En todas estas series la respuesta obtenida se puede considerar como muy buena ya que, como se puede observar en el cuadro 5, sus resultados equivalen o son aún mejores (80 por ciento de RC, como promedio) que los logrados con tratamientos más agresivos. Además, disminuyen las complicaciones a que dan lugar, así como la mortalidad por ellas ocasionada.

A mayor abundamiento, la calidad de la sobrevida obtenida con este tipo de tratamiento ha sido informada como muy satisfactoria,<sup>15</sup> lo cual se pudo confirmar en este trabajo, al obtenerse las remisiones relativamente pronto y sin complicaciones y con una estancia hospitalaria muy breve: 11.5 días como promedio. De acuerdo con los resultados logrados en el presente grupo, es posible considerar que el uso de VCR y PDN en la LAL del adulto es una forma satisfactoria de tratamiento, ya que produce respuestas semejantes o mejores que la de los agentes muy mielodepresores, pero sin los inconvenientes de éstos, lo que apoya el empleo de quimioterapia diferente según la variedad morfológica de la leucemia.

## REFERENCIAS

1. Simone, J. V.; Aur, R. J. A.; Hustu, O. H., y Verzosa, M.: *Acute lymphocytic leukemia in children*, Cancer 36:770, 1975.
2. Bernard, J.; Boiron, M., y Jacquillat, C.: *Traitements actuels des leucémies aigües*. Presse Méd. 74:1241, 1966.
3. Gee, T. S.; Yu, K. P., y Clarkson, B. C.: *Treatment of adult acute leukemia with arabinosylcytosine and thioguanine*. Cancer 23:1019, 1969.
4. Rodríguez, V.; Gutterman, J. U., y Scottim, M. J.: *Remission induction of adult acute leukemia with combination chemotherapy*. Clin. Pharmacol. Ther. 12:963, 1971.
5. Bloomfield, C. D.; Brunning, R. D., y Kennedy, B. J.: *Damnorubicin therapy in adult acute lymphatic leukemia*. Cancer 30:47, 1972.
6. Whitecar, J. P.; Bodey, G. P.; Freirich, E. J.; McCredie, K. B., y Hart, J. S.: *Cyclophosphamide (NSC-26271), vincristine (NSC-67574), cytosine arabinoside (NSC-63878) and prednisone (NSC-10023) (COAP) combination chemotherapy for acute leukemia in adults*. Cancer Chemot. Rep. 56:543, 1972.
7. Bernard, J.; Jacquillat, C., y Weil, M.: *Treatment of the acute leukemias*. Sem. Hematol. 9:181, 1972.
8. Jacquillat, C.; Weil, M.; Gemon, F.; Auclerc, G.; Loisel, J. P.; Delobel, J.; Flandrin, G.; Schaison, G.; Izrael, V.; Busnel, A.; Dresh, C.; Wisberger, C.; Rain, D.; Tanzard, J.; Najean, Y.; Seligman, M.; Boiron, M., y Bernard, J.: *Combination chemotherapy in 130 patients with acute lymphoblastic leukemia Protocol (6LA66-Paris)*. Cancer Res. 33:3278, 1973.
9. Rodríguez, V.; Hartz, J. S.; Freirich, E. J.; Bodey, G. P.; McCredie, K. B.; Whitecar, J. P., y Coltman, C. A.: *POMP combination chemotherapy of adult acute leukemia*. Cancer 32:69, 1973.
10. Muriel, F. S.; Pavlosky, S.; Peñalver, J. A.; Hidalgo, G.; Bonesana, A. C.; Eppinger, M.; Machi, G. H., y Pavlosky, A.: *Evaluation of induction of remission, intensification and central nervous system prophylactic treatment in acute lymphoblastic leukemia*. Cancer 34:418, 1975.
11. Bodey, G. P.; Hewlet, J. S.; Coltman, C. A.; Rodríguez, V., y Freirich, E. J.: *Therapy of adult acute leukemia with daunorubicin and L-asparaginase*. Cancer 33:626, 1974.
12. Wold, R.; Masse, S.; Conklin, R., y Freirich, E. J.: *The incidence of central nervous system leukemia*. Cancer 33:863, 1974.
13. Clarkson, B. C.; Dowling, M. G.; Gee, T. S.; Cunningham, I. B., y Burchenal, J. H.: *Treatment of acute leukemia in adults*. Cancer 36:775, 1975.
14. Einhorn, L. H.; Meyer, S.; Bond, W. H., y Rohn, R.: *Results of therapy in adult acute lymphocytic leukemia*. Oncology 32:214, 1975.
15. Scavino, H. F.; George, J. N., y Sears, D. A.: *Remission induction in adult acute lymphocytic leukemia*. Cancer 38:672, 1976.
16. Einhorn, L. H., y Bond, W. H.: *Remission induction with daunomycin vincristine and prednisone in adult acute lymphocytic leukemia*. Oncology 34:25, 1977.
17. Pizzuto, J.; López, R.; Morales, M. P., y Amaro, A.: *La candidosis y su profilaxis*. Sangre (Barcelona) 21:485, 1976.
18. Miller, D. R.; Sonley, M.; Karon, M.; Breslow, W., y Hammond, D.: *Additive therapy in the maintenance of remission in acute lymphocytic leukemia of childhood. The effect of the initial leukocyte count*. Cancer 34:508, 1974.
19. Aur, R. J. A.; Simone, J. V.; Hustu, O.; Verzosa, M., y Pinkel, D.: *Cessation of therapy during complete remission of childhood acute lymphocytic leukemia*. New Engl. J. Med. 291:1230, 1974.
20. Gehan, E. A.; Smith, T. E.; Freirich, E. J.; Bodey, G. P.; Rodríguez, V.; Speer, J., y McCredie, K. B.: *Prognostic factors in acute leukemia*. Sem. Onc. 3:271, 1976.
21. Chang, H. Y.; Rodríguez, V.; Narboni, G.; Bodey, G. P.; Luna, M. A., y Freirich, E. J.: *Causes of death in adults with acute leukemia*. Medicine (Baltimore) 55:259, 1976.