

Resultados del tratamiento con dos esquemas de quimioterapia (TAPA y VAPA) en la leucemia aguda mieloblástica

AGUSTIN AVILES-MIRANDA,
RAUL AMBRIZ-FERNANDEZ,
EDNA GARCIA-VELA,
LUIS MONROY-ARELLANO y
JAVIER PIZZUTO*

Se presenta la experiencia de los autores en el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica con dos esquemas de quimioterapia diseñados para producir menores efectos mielotóxicos que los esquemas agresivos. Los resultados obtenidos no lograron mejorar ni el número de respuestas ni la duración de las mismas, en comparación con otros tratamientos menos mielotóxicos. Aún no se consigue establecer cuál es el tratamiento ideal de la leucemia aguda mieloblástica.

CLAVES: Leucemia aguda, mieloblástica, quimioterapia, mielotoxicidad.

Recibido: 31 de mayo de 1983.

Aceptado: 7 de noviembre de 1983.

* Académico numerario.

Agustín Avilés-Miranda, Raúl Ambriz-Fernández y Javier Pizzuto. Servicio de Hematología. Hospital General. Centro Médico Nacional.

Edna García-Vela y Luis Monroy-Arellano. Servicio de Hematología. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional. Instituto Mexicano del Seguro Social.

En los últimos años, el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica (LAM) ha adquirido gran complejidad, sobre todo después de que se introdujeron varios esquemas agresivos de quimioterapia en los cuales se buscó la aplasia medular. En este periodo de evolución clínica se presentan numerosas complicaciones que hacen necesario un tratamiento de sostén intensivo, difícil y no siempre posible en nuestro medio.^{1,2} Por otro lado, los resultados de esos esquemas agresivos de tratamiento no han probado ser lo eficaces que en un principio prometieron, ya que el número de respuestas favorables sigue siendo igual que antes.³ Si bien con esos esquemas la duración de la remisión y de la supervivencia se ha prolongado, esto no ha dado lugar a una diferencia significativa con la respuesta que se venía obteniendo con fármacos menos tóxicos.^{1,2,5}

Los medicamentos que mejores resultados han ofrecido en el tratamiento de la LAM son: el arabinósido de citosina (Ara-C), la 6-tioguanina y un antracíclico (daunorubicina o adriamicina).⁵⁻⁷ Por tal motivo, se exploraron dos combinaciones de estos medicamentos, cuyas dosis no fueran demasiado tóxicas, sin por eso dejar de dar lugar a buenos resultados. Es de señalar que los efectos de los esquemas agresivos en ocasiones pueden ser fatales. Los resultados de dicha investigación son el motivo de la presente comunicación.

Material y métodos

En el lapso comprendido entre mayo a diciembre de 1980, se efectuó este estudio en los hospitales General y de Oncología del Centro Médico Nacional. Se incluyeron a todos los pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de LAM, con base a los hallazgos de sangre periférica y médula ósea, esta última valorada con las tinciones de Wright, ácido peryódico de Schiff, mieloperoxidasa y negro Sudán.

La clasificación morfológica de la leucemia se hizo de acuerdo con los parámetros establecidos por el grupo franco-americano-británico (FAB).⁸ En todos los casos se requirió que los pacientes no hubieran recibido quimioterapia previa; que no correspondieran a casos con síndrome mielodisplásico y que no se encontraran en la fase de transformación blástica de la leucemia granulocítica crónica.

En todos los pacientes se descartó la existencia de cardiopatía previa; el electrocardiograma (ECG) efectuado antes de iniciar la quimioterapia fue siempre normal. Una vez que se logró mejorar las condiciones clínicas y generales de los pacientes, estos se dividieron al azar para recibir el tratamiento de inducción de remisión.

Los pacientes que se incluyeron en el grupo A, recibieron el esquema denominado TAPA, el cual consistió en:

- 6-tioguanina, 100 mg/m² de superficie corporal (SC), administrada por vía oral (VO), diaria, por cinco días.
- Adriamicina, 30 mg/m² de SC, administrada por vía endovenosa (IV), el primer día del ciclo.
- Prednisona, 60 mg/m² de SC, VO, diario, por cinco días.
- Ara C, 100 mg/m² de SC, por día, en infusión continua, durante cinco días.

Los pacientes del grupo B, recibieron el esquema que se denominó VAPA:

- Vincristina, 1.4 mg/m² de SC, (dosis máxima: 2 mg), IV, el primer día del ciclo.

- Adriamicina, 30 mg/m² de SC, IV, el primer día del ciclo.
- Prednisona, 60 mg/m² de SC, VO, diario por cinco días.
- Ara C, 100 mg/m² de SC, por día, en infusión continua, por cinco días.

Después de haberse aplicado este tratamiento, el paciente permaneció 15 días sin quimioterapia. El 16º día y de acuerdo con los resultados de la biometría hemática o en caso necesario, de los de médula ósea, se iniciaba el siguiente ciclo. Se consideraron como necesarios un mínimo de tres ciclos con el fin de poder evaluar la respuesta.

En todos los casos, antes de administrar la adriamicina se recabó un ECG; si este era anormal, el paciente era retirado del protocolo.

Todos los pacientes fueron alojados en cuartos aislados y únicamente recibían nistatina para la profilaxis de la candidosis. En casos de infección, el paciente se trató con antimicrobianos de acuerdo con criterios previos.⁹ En algunos casos, cuando la infección no cedía y el paciente mostraba neutropenia grave (menos de $0.5 \times 10^9 \times l$), se aplicó transfusión de granulocitos. En caso de que el paciente presentara hemorragia por trombocitopenia, se le administró plasma rico en plaquetas, de acuerdo con los requerimientos individuales.

Los criterios de remisión completa, fracaso, duración de la remisión y de la supervivencia han sido expuestos previamente por nuestro grupo.^{5,10}

En caso de obtenerse remisión completa, el paciente iniciaba el tratamiento de sostén con los siguientes fármacos:

- Prednisona, 60 mg/m² de SC, VO, diaria, por cinco días.
- Vincristina, 1.4 mg/m² de SC (dosis máxima: 2 mg) IV, el primer día del ciclo.
- Ara C, 150 mg/m² de SC, por vía subcutánea, por día, por cinco días. Dicho tratamiento de mantenimiento se administró cada mes, hasta que el paciente presentara recaída de la leucemia o bien cuando cumpliera con los requerimientos del protocolo y pudiera suspender el tratamiento (36 meses de remisión completa).

Resultados

Durante el período correspondiente, 37 pacientes fueron considerados evaluables para el protocolo; sus características clínicas se presentan en el cuadro 1. La respuesta obtenida con estos tratamientos, su duración y el sitio de recaída se encuentran en el cuadro 2. No se observan diferencias entre ambos esquemas de tratamiento.

Cuadro 1. Características clínicas de 37 pacientes con leucemia aguda mieloblástica, tratados con dos esquemas de quimioterapia.

	T A P A	V A P A
Número de pacientes	18	19
Sexo: masculino/femenino	8/10	12/7
Edad (años):		
16 - 35	6	5
36 - 60	9	12
> 60	3	2

Cuadro 2. Tipo de respuesta y duración de la misma en pacientes con leucemia aguda mieloblástica, tratados con dos esquemas de quimioterapia.

Tipo de respuesta	T A P A Núm. pacientes (%)	V A P A Núm. pacientes (%)
Remisión completa	10 (55)	12 (61)
Fracaso	8 (45)	7 (39)
Duración de la remisión (meses)	3 - + 23	4 - + 25
Promedio de duración de la remisión (meses)	+11	+14
Sitio de recaída: Médula ósea	8	9

Las complicaciones observadas fueron más numerosas con el esquema de TAPA, si bien las mortales ocurrieron de forma idéntica con ambas formas de tratamiento (cuadro 3).

Se analizaron algunos de los factores pronósticos en este tipo de leucemia: la edad de los pacientes sí tuvo influencia, ya que nueve de los once pacientes menores de 35 años obtuvieron remisión completa, independientemente de la forma de tratamiento. En cambio, sólo uno de los cinco pacientes mayores de 60 años exhibieron esta respuesta (cuadro 4). Además de las ocho muertes que se presentaron en forma temprana, seis fueron en pacientes mayores de esa edad.

En los resultados obtenidos en esta serie no se observaron diferencias en relación al tipo morfológico

de la leucemia, pero en cambio la cuenta inicial de leucocitos sí tuvo significancia pronóstica, ya que mostraron remisión completa 10 de los 13 pacientes que tuvieron cuentas normales o bajas de leucocitos al momento del diagnóstico; en cambio, sólo se observó en 10 de los 22 pacientes con cuentas altas (cuadro 4). Aún más, es importante que siete de los ocho pacientes con cuentas altas de leucocitos tuvieran recaída.

Comentarios

En la actualidad los resultados obtenidos en el tratamiento de la LAM distan mucho de los obtenidos en la leucemia aguda linfoblástica, tanto del adulto como

Cuadro 3. Complicaciones observadas en 37 pacientes con leucemia aguda mieloblástica tratados con dos esquemas de quimioterapia.

Tipo de complicación	T A P A Núm. pacientes	V A P A Núm. Pacientes
Mielodepresión	11	7
Infección	6 (1)	7 (2)
Hemorragia	4 (2)	2 (1)
Hepatopatía	6	2
Neurotoxicidad periférica	-	2
Transfusión de granulocitos	6	7

Los números en los paréntesis indican cuando los casos fueron fatales por la complicación.

Cuadro 4. Tipo de respuesta en pacientes con leucemia aguda mieloblástica en relación con los factores pronósticos.

Factor pronóstico	Quimioterapia			
	Remisión	T A P A Fracaso	Remisión	V A P A Fracaso
Edad: (años):				
16 - 35	5	1	4	1
36 - 60	5	4	7	5
> 60	—	3	1	1
Morfología (*):				
M1	3	3	1	2
M2	2	2	5	3
M3	0	2	1	0
M4	4	1	4	2
M5	1	0	1	0
Cuenta inicial de leucocitos (x10 ⁹ /l)				
≤ 0.5	4	1	3	0
5.1-10.0	4	0	3	0
10.1-25.0	2	2	4	1
> 25.0	0	5	2	6

* De acuerdo con la clasificación de la FAB.⁸

del niño, en la que es posible obtener numerosas remisiones que llegan a ser muy largas y en ocasiones en curación del padecimiento maligno.¹¹

El uso de quimioterapia agresiva, con la que se busca eliminar todas las células leucémicas y permitir que la médula ósea sea repoblada por células normales, en un principio ofreció muchas esperanzas, ya que los resultados iniciales en grupos reducidos de pacientes indicaban excelentes respuestas, y con una duración de las mismas muy satisfactoria.^{1,2} Sin embargo, como ha acontecido en otras ocasiones, cuando se utilizó en grupos numerosos de pacientes, sus resultados mostraron no ser tan buenos, pues si bien se lograba prolongar la duración de la remisión aunque no en forma significativa, el número de respuestas obtenidas era muy similar al obtenido con otros esquemas menos agresivos.¹²

Además, con esos tratamientos el porcentaje de pacientes curados era muy bajo y con el gran inconveniente de que esta forma de tratamiento necesita de un complejo equipo de mantenimiento, que es muy costoso y no fácilmente accesible en nuestro medio.⁵

El uso de drogas como el Ara C, 6-tioguanina y antracíclicos, pero en dosis menores y por lo mismo con menor mielotoxicidad, ofrecía, como en el presente estudio, una alternativa en países como el nuestro, en los que no es posible contar en todos los hospitales con el equipo mencionado.¹³ Sin embargo los resultados obtenidos en un grupo reducido de pacientes, no respondieron a esa esperanza, ya que el número de remisiones fue muy similar al obtenido con los esquemas que antes se había utilizado y con los cuales no se tuvieron tantas complicaciones como las observadas con estos dos esquemas.¹⁰ La duración de la supervivencia tampoco se modificó de manera significativa o incluso fue menor que en esquemas previos.¹⁰ Por otro lado las complicaciones observadas en el presente estudio, si bien no fueron tan numerosas y graves como las que producen los esquemas agresivos, sí estuvieron presentes y causaron problemas en el tratamiento. O sea, que las combinaciones de los medicamentos aquí empleados no sólo no mostraron ser inferiores en relación con otros esquemas, sino que además pueden producir complicaciones que requieren contar con otros medios de tratamiento más adecuados.

Por tal motivo y basados en esta experiencia, los esquemas de TAPA y VAPA, que informamos, no ofrecen mayores ventajas, sino que por el contrario muestran ciertas desventajas, que hacen que no se pueda recomendar para su uso en nuestro medio, ya que existen otras formas de tratamiento menos agresivas, con idéntica respuesta y menores complicaciones.¹⁰

Por otra parte, con el fin de poder identificar a los pacientes de alto riesgo, que son los que no responden, tienen muerte temprana y alto número de complicaciones, se ha intentado la búsqueda de factores pronósticos.¹⁴ De los factores que tienen importancia casi universal, se confirmó el papel de la edad, ya que los pacientes mayores de 60 años tuvieron respuestas me-

nores y más cortas, que aquellos que eran más jóvenes. Sin embargo por el número tan reducido de pacientes de esa edad (cinco), este dato debe ser visto con cautela, ya que en un estudio previo se había observado que la edad no tenía importancia pronóstica.¹⁰

Lo que esta investigación sí confirmó, fue que la cuenta inicial de leucocitos, como medida indirecta de masa tumoral, refleja un mal pronóstico cuando se la encuentra alta, ya que los pacientes con cuentas normales o bajas mostraron remisiones mejores y más prolongadas.

En conclusión, el uso de los dos esquemas ensayados en el presente estudio no ofrecen mejores perspectivas en el tratamiento de este tipo de pacientes, por lo que en nuestro medio, en el que es tan difícil contar con un equipo de sostén adecuado, conviene utilizar formas de tratamiento menos tóxicas, pero que además han mostrado ser eficaces en el tratamiento de esta enfermedad.¹⁰

REFERENCIAS

1. Rai, K.R.; Holland, J.F.; Glidewell, O.J.; Weinberg, V.; Brunner, K.; Obrecht, J.P.; Preisler, H.D.; Nawabi, I.W.; Prager, P.; Carew, R.W.; Cooper, M.R.; Haurani, F.; Silver, R.T.; Wiernik, P.; Hoagland, H.C.; Bloomfield, C.D.; Glotlieb, A.; Blom, J.; Ellison, R.R.; Henry, P.; McIntery, O.R. y Kaan, S.: *Treatment of acute myelocytic leukemia. A study by cancer and leukemia group B.* Blood 58: 1203, 1981.
2. Yates, J.; Glidewell, O.; Wiernik, P.; Cooper, M.R.; Steinberg, D.; Dosik, H.; Levy, R.; Hoagland, C.; Henry, P.; Cornell, C.; Berenger, J.; Raich, P.; Nissen, N.; Ellison, R.R.; Falkson, G.; Silver, R.T.; Henderson, E. y Holland, J.F.: *Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelogenous leukemia.* Blood 60: 454, 1982.
3. Avilés, M.A.; Conte, L.G.; Sinco, A.A.; Ambriz, F.R. y Pizzuto, J.: *Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda con la combinación de adriamicina y arabinosido de citosina.* Rev. Méd. IMSS. 20: 621, 1982.
4. Foon, K.A. y Gale, R.P.: *Controversies in the therapy of acute myelogenous leukemia.* Am. J. Med. 72: 963, 1982.
5. Weinstein, H.J.; Mayer, R.J.; Rosenthal, D.S.; Camitta, B.M.; Coral, F.S.; Nathan, D.G. y Frei, E. III: *Treatment of acute myelogenous leukemia in children and adults.* New Engl. J. Med. 303: 473, 1980.
6. Cassileth, P.A.; Kahn, S.B.; Silber, R. y Weiler, L.: *Induction therapy and intensive consolidation with daunorubicin, cytosine arabinoside and 6-thioguanine in adult acute non lymphocytic leukemia.* Cancer Clin. Trials 4: 125, 1981.
7. Sartiano, G.P.; Pfirmer, W.J. y Turner, A.R.: *Vincristine, cytosine arabinoside, 6-thioguanine and daunorubicin; a pilot study of chemotherapy for remission induction in acute myeloid leukemia.* Med. Pediatr. Oncol. 4: 205, 1978.
8. Burns, C.P.; Armitage, J.O.; Frey, A.L.; Dick, F.R.; Jordan, J.E. y Woolson, E.F.: *Analysis of the presenting features of adult acute leukemia.* Cancer 47: 2460, 1981.
9. Avilés, A.; Conte, L.G.; Sinco, A.A.; Ambriz, R. y Pizzuto, J.: *Infección en pacientes con granulocitopenia.* Sangre 27: 324, 1982.
10. Avilés, A.; Monroy, L.; Conte, L.G.; Ambriz, R. y Pizzuto, J.: *Quimioterapia combinada: arabinosido de citosina, prednisona y vincristina en el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica del adulto.* GAC. MED. MEX. 116:359, 1980.

11. Avilés, A.; Sinco, A.; Rivera, R.; Ambriz, R.; Herrera, J. y Fizzuto, J.: *Adriamycin, vincristine and prednisone in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia*. Med. Pediatr. Oncol. 11:141, 1983.
12. Lister, T.A. y Robatiner, A.Z.: *The treatment of acute myelogenous leukemia in adults*. Sem. Hematol. 19: 172; 1982.
13. Omura, G.A.; Vogler, W.R.; Lefante, J.; Liberman, H.; Knosp, W.; Gordon, D. y Jarrel, R.: *Treatment of acute myelogenous leukemia*. Cancer 49: 1530, 1982.
14. Estey, E.H.; Keating, M.J.; McCredie, K.B.; Bodey, G.P. y Freireich, E.J.: *Causes of initial remission induction failures in acute myelogenous leukemia*. Blood 60: 309, 1982.



XXIV JORNADAS MEDICAS

OCTUBRE 17-20, 1984
AGUASCALIENTES, AGS.

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA