

EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOMONOCITICA AGUDA

L. OSPINA, R. D'ACHIARDI

Se revisan los resultados del tratamiento en treinta pacientes con diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Aguda ingresados al Hospital Militar Central de Bogotá, durante los años de 1973 a 1976.

De estos treinta pacientes, solamente veintidós fueron elegibles para recibir algún tipo de Terapia. Se obtuvo remisión completa en doce pacientes (54.5%), parcial en cuatro (18.8%).

Los casos con edad superior a los cincuenta años tuvieron respuesta menos favorable al tratamiento, la duración media de vida de los pacientes que alcanzaron remisión completa fué de 12.4 meses, comparada con 1.1 mes de vida media de los pacientes que no recibieron tratamiento o no respondieron a él. La duración media de la remisión completa fué de 8.1 meses.

La utilización combinada de Citosino de Arabinosido más Daunorubidomicina produjo los resultados más beneficiosos.

Dt. Leonel Ospina Rodríguez: Jefe Servicio de Hematología; Dr. Roberto D'Achiardi Rey: Instructor Departamento de Medicina Interna, Hospital Militar Central, Universidad del Rosario, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Ospina.

Los avances en la quimioterapia del Cáncer, han aumentado la supervivencia de las enfermedades malignas del sistema hematopoyético.

Algunas de estas enfermedades que se consideraban rápida e inevitablemente fatales pueden ser eventualmente "curadas". En los países avanzados se espera que el 50% de los niños con Leucemia Linfocítica Aguda tenga una supervivencia de más de cinco años y quizá una oportunidad de curación en la misma magnitud.

En el tratamiento de las leucemias no linfocíticas, como la Leucemia Mielomonocítica Aguda, los resultados no son tan alentadores. El promedio de supervivencia con el mejor de los tratamientos es de doce meses, comparada con el promedio de supervivencia de cuarenta meses para la Leucemia Linfocítica Aguda.

Las estadísticas universales han demostrado, sin embargo, notable avance en el manejo de la Leucemia Mielomonocítica Aguda. Antes del advenimiento de las drogas antileucémicas el término medio de vida en esta leucemia era de dos meses aproximadamente. Con el descubrimiento de nuevos agentes quimioterapéuticos se ha mejorado

la supervivencia y existen algunos informes de probable curación.

MATERIAL Y METODOS

Treinta pacientes ingresados al Servicio de Hematología del Hospital Militar Central de Bogotá, entre los años de 1973 a 1976, quienes cumplían los parámetros para diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Aguda, entraron en este estudio. Los criterios morfológicos para documentar a un diagnóstico de Leucemia Mielomonocítica Aguda se describen en la Tabla 1. En este grupo de pacientes se excluyeron aquellos con Leucemia Linfocítica Aguda, y leucemia de células primitivas indiferenciadas, ya que su tratamiento y pronóstico son totalmente diferentes.

La edad de los pacientes fluctuó entre los diez y los setenta años, siendo en diecinueve de ellos superior a los veinte años. Veintiún pacientes eran del sexo masculino, y nueve del femenino (Tabla 2).

Una vez confirmado el diagnóstico, 22 pacientes considerados como tratables fueron sometidos a diferentes esquemas de tratamiento.

Ocho pacientes no recibieron trata-

Tabla 1 - *Criterio Morfológico para diagnóstico de la Leucemia Mielo-Monocítica Aguda.*

Coloraciones Romanowsky	Citoquímico
1- Nucléolos: 3 ó más	1- Sudan Negro:
2- Núcleo: Lobulado	Positivo de 50% - 80%
3- Cuerpos de Auer: Presentes.	2- Pas: Variable
4- Células de Reider: Escasas.	
5- Neutrófilos: Hipogranulares.	
6- Pseudo Pelger: Frecuentes.	
7- Promielocitos: Abundantes.	
8- Cambios Megaloblásticos: Discretos.	

Tabla 2 - *Leucemia Mielo-Monocítica Aguda.*

Edad:	< 20 Años	-	11 Pacientes
	> 20 Años	-	19 Pacientes
Sexo:	Femenino	-	9 Pacientes
	Masculino	-	21 Pacientes
Casos:	30 Pacientes.		

miento específico debido a sus pésimas condiciones generales, considerándose la leucemia como enfermedad progresiva e inevitablemente fatal; estos casos habitualmente presentaban coma profundo por hemorragia cerebral o shock septicémico avanzado.

Los pacientes seleccionados para recibir tratamiento fueron sometidos a una terapia inicial de "Inducción" para conseguir la remisión completa. Posteriormente, se les administró tratamiento de "Mantenimiento" para prolongar la remisión y en una tercera fase tratamientos periódicos de "Consolidación".

Se consideró que un paciente estaba en remisión completa si su cuadro hemático se encontraba dentro de los límites normales, el mielograma evidenciaba menos de 5% de blastos (M1) y la actividad física era aceptable; se aceptó como remisión parcial, cuando se obtenía un 50% de mejoría de los parámetros clínicos y paraclínicos anormales.

Los grupos de tratamiento se dividieron de acuerdo al tipo de protocolo empleado (Tabla 3):

Grupo A. Siete pacientes a quienes se les administró protocolo POMP, que consiste en la administración simultánea de Prednisona, Oncovin, Metotrexate y Purinetol de acuerdo a los planes publicados (1).

Grupo B. Diez pacientes que recibieron el plan DARA, combinación de Daunomicina, mas citosino de Arabinosido (Ara C) (2).

Grupo C. Cuatro pacientes tratados con el

Tabla 3 - *Leucemia Mielo - Monocítica Aguda. Esquema de tratamiento (22 casos).*

Protocolo	Remisión Completa Casos	Remisión Parcial Casos	Falla Tratamiento Casos	Total
POMP				
Prednisona-Oncovin Metotrexate-Purinetol	5	1	1	7
DARA				
Daunomicina Citosino de Arabinosido	4	2	4	10
CYPRAS				
Ciclofosfamida Prednisona-L-Asparaginasa	1	-	-	1
TARA				
Citosino de Arabinosido-Thioguanina	2	1	1	4
TOTAL	12	4	6	22

esquema TARA, consistente en la administración simultánea de Thioguanine más citosino de Arabinosido (3).

Un paciente recibió la combinación CIPRAS basada en la administración simultánea de Ciclofosfamida, Prednisona y L-Asparaginasa.

Durante el tratamiento de inducción fué necesaria la terapia de soporte consistente en administración de sangre total o derivados de ella, tales como plaquetas o glóbulos rojos concentrados. También se requirió el uso de antibióticos en los pacientes que desarrollaron infección atribuible a la enfermedad o a la inmunosupresión inducida por la quimioterapia.

Los pacientes quienes alcanzaron una remisión completa después del tratamiento de inducción, eran asignados al azar a dos grupos diferentes de esquemas de mantenimiento:

Grupo I. Administración mensual de un ciclo de terapia similar al utilizado en la fa-

se de inducción inicial en seis de los pacientes.

Grupo II Seis pacientes quienes recibieron tratamiento continuo a base de 6-Mercaptopurina, Metotrexate y Ciclofosfamida, mas administración trimestral de un régimen similar al utilizado durante la fase de inducción.

RESULTADOS

Dieciseis de los veintidós pacientes (72.7%) que recibieron tratamiento quimioterápico específico tuvieron una respuesta favorable. En este grupo, doce pacientes alcanzaron una remisión completa (54.5%) y cuatro pacientes obtuvieron una remisión parcial (18.18%) (Tabla 4).

El tiempo promedio para alcanzar la remisión completa fué de 35.5 días, y para alcanzar la remisión parcial fué de 38.7 días (Tabla 5). El tiempo promedio de duración de la remisión completa fué de 8.1 meses (Tabla 5).

Catorce pacientes se consideraron como fracaso. De estos solamente seis alcanzaron a recibir tratamiento suficiente (19.99%) hasta por seis semanas, mientras que ocho pacientes (26%) no recibieron tratamiento específico, dado lo avanzado de la enfermedad: casos inevitablemente fatales (Tabla 6).

El promedio de supervivencia del grupo de pacientes que alcanzó la remisión completa fué de 12.4 meses y el de la remi-

Tabla 4 - *Leucemia Mielo - Monocítica Aguda. Respuesta favorable al tratamiento (16/22).*

	Remisión Completa		Remisión Parcial		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
> 20 Años	7	31.81	4	18.18	11	49.90
< 20 Años	5	22.75			5	22.75
TOTAL	12	54.56	4	18.18	16	72.65

Tabla 5 - *Leucemia Mielo- Monocítica Aguda. Tiempo promedio para obtener respuesta.*

Para alcanzar Remisión Completa	35.5 Días
Para alcanzar Remisión Parcial	38.7 Días
Duración Remisión Completa	8.1 Meses

Tabla 6 - *Leucemia Mielo - Monocítica Aguda. Fracasos (14/30).*

	Con tratamiento adecuado		Sin tratamiento **	
	No.	%	No.	%
> 20 Años	4	13.33	8	26.6
< 20 Años	2	6.66		
TOTAL	6	19.99	8	26.6

** Pacientes con enfermedad progresiva inevitablemente fatal:

- 1- Coma Profundo por Hemorragia Cerebral Severa.
- 2- Shock Septicémico Avanzado.

sión parcial fué de 8 meses. Los casos considerados como fracaso tuvieron una supervivencia de 1.1 meses (Tabla 7 y Gráfica 1).

Un 50% de los pacientes que recibió tratamiento mensual de mantenimiento semejante al tratamiento de inducción inicial, sobrepasó los doce meses, mientras que solamente el 12% de los pacientes con tratamiento continuo, alcanzó una supervivencia similar (Gráfica 2).

DISCUSION

Es indudable el avance en el manejo de las leucemias agudas no linfoides, con la administración simultánea de agentes quimioterapéuticos y medidas específicas de soporte. La administración aislada de agentes citostáticos antipurínicos o antifólicos, solo

Tabla 7 - *Leucemia Mielo - Monocítica Aguda. Supervivencia.*

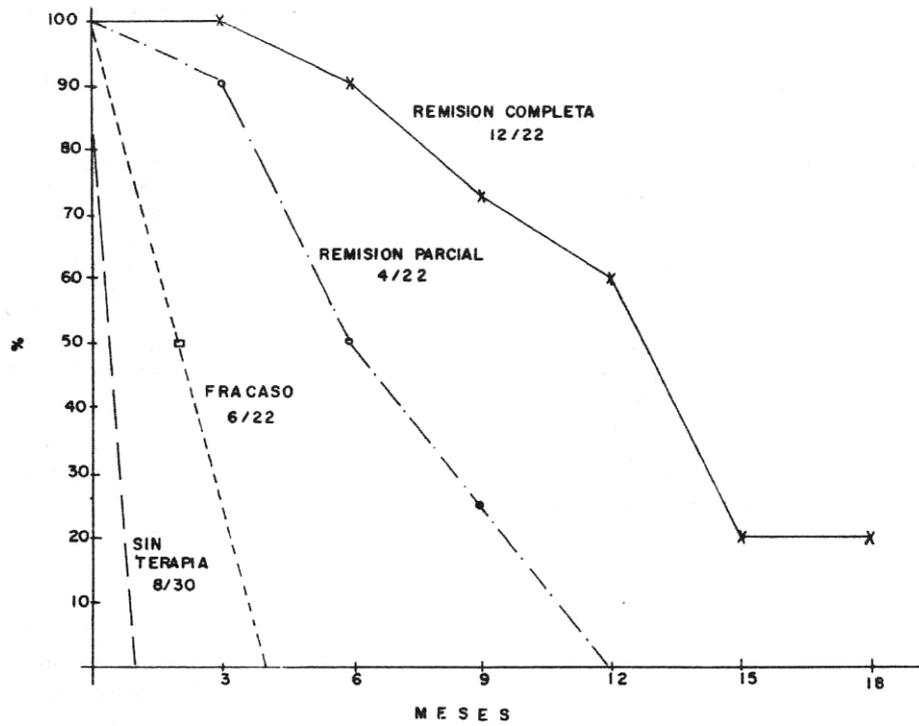
Vida media en Remisión Completa	12.4 Meses
Vida media en Remisión Parcial	8 Meses
Vida media en casos fallidos	1.1 Mes

brinda oportunidad de remisión completa en 3 a 16% de los pacientes (4,5).

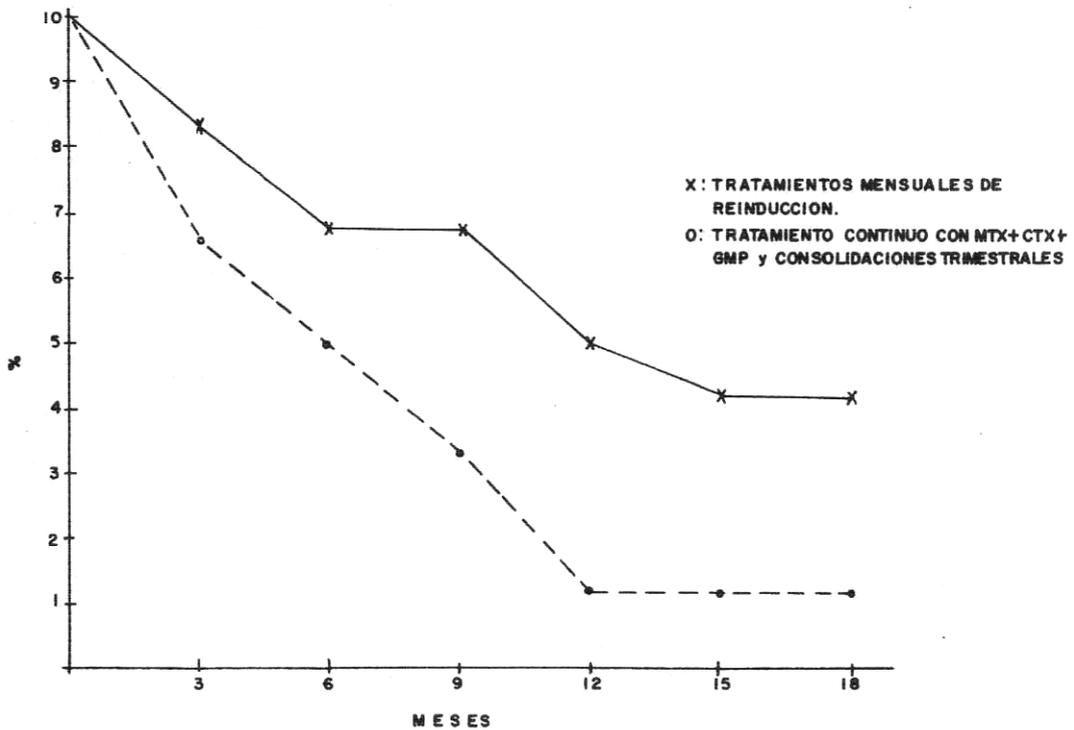
La utilización simultánea de cuatro drogas que sinérgicamente potencian sus efectos disminuyendo al máximo las reacciones secundarias, hizo cambiar el concepto oncológico del tratamiento de muchas enfermedades malignas. Henderson y Rodríguez (1,6) utilizaron la combinación: Prednisona, Oncovin, Metotrexate, y Purinetol (POMP) en un esquema de tratamiento para pacientes con leucemia aguda no linfóide. La incidencia de remisión completa mejoró en un 25 a 33%, comparada con la administración aislada de dichos agentes.

A pesar de estos avances, el pronóstico seguía siendo sombrío y el porcentaje de pacientes que conseguía una remisión completa, era desalentador. El descubrimiento de un derivado del *Streptomyces Perseteus*: la Daunorubidomicina y de un derivado de la pirimidina: El Citosino de Arabinosido, vinieron a mejorar notoriamente el pronóstico y manejo de las leucemias agudas no linfoides. El uso de Citosino de Arabinosido (Ara C) produjo una remisión completa en un 14 a 44% de pacientes (7-10). La utilización exclusiva de la Daunorubidomicina produjo un índice de remisión completa en un 40 a 43% de los pacientes (11-13). La administración simultánea de estos agentes quimioterapéuticos y la utilización de la Thioguanina han mejorado la oportunidad de buenas respuestas. El uso simultáneo de la Thioguanina más el Ara C (TARA) ha producido remisión completa en un 36 a 41% de los pacientes (11,13).

La administración simultánea de Daunorubidomicina más Ara C ha producido resultados más alentadores. Se han informado



Gráfica 1 - Leucemia Mielo - Monocítica Aguda. Respuesta al tratamiento. Supervivencia.



Gráfica 2 - Leucemia Mielo - Monocítica Aguda. Supervivencia con diferentes tratamientos de mantenimiento.

Tabla 8 - *Leucemia Mielo - Monocítica Aguda. Incidencia de remisión completa. Diferentes esquemas de tratamiento.*

AUTOR	No. PTES	REGIMEN	R.C. %	SUPERVIVENCIA MESES	REFERENCIA
CROWTHER, 1970	23	DARA	60		BRIT. MED. J. 4: 513, 1970
WHITECAR, 1970	30	COAP	50		CANCER RES.11: 83, 1970
HAMILTON, 1971	37	DARA	62.6		BRIT. J. HEM. 20: 567, 1971
ROSENTHAL, 1972	23	ARA+VC+DNR	55	11	NEJM 286: 1176, 1972
RODRIGUEZ, 1973	51/89	POMP	33	13	CANCER 32: 69, 1973
SKEEL, 1973	14	CAM	50	11	CANCER 32: 79, 1973
EVANS, 1975	18	TRAP (+)	78	12 ¹ / ₂	CANCER 36: 1 547, 1975
CAREY, 1975	49	ARAC	14	8	CANCER 36: 1560, 1975
ALGB, 1975	56	ARA+GMP	27	9	CANCER 36: 775, 1975
ALGB, 1975	66	TARA	36	15	"
ALGB, 1975	60	DARA	22	12	"
OHNO, 1975	37	GMP+DNR+ARA	62.5	10.3	CANCER 36: 1945, 1975
MC. CREDIE, 1975	46	OAP+BCG	80	22:7	CANCER CHEMOTHERAPY, 1975
OSPINA, 1976	30	POMP+TARA+DARA	54.5	12.4	

(+) NIÑOS

remisiones completas, entre 22 a 62.5%, en pacientes que recibieron este esquema de terapia (DARA) (2,11).

Los esquemas de tratamiento con resultados más prometedores, son los de Mc. Credie y colaboradores del grupo del MD Anderson Hospital de Houston (14). La quimioterapia más la inmunoterapia administradas precoz y simultáneamente produjeron un 80% de remisión completa en un grupo de cuarenta y seis pacientes. La combinación quimioterapéutica consiste en el uso simultáneo de Oncovin, Adriamicina, Ara C y Prednisona (OAP) y la inmunoterapia en administración subcutánea de BCG.

A pesar de los adelantos en la obtención de remisión completa, la duración de esta es relativamente corta, manteniéndose el paciente asintomático solo por 8 a 12 meses.

El tiempo promedio de supervivencia cuando se obtiene remisión completa es de 12 meses. Las investigaciones están orientadas a prolongar la remisión completa y perseguir eventualmente la curación. La supervivencia más larga se ha conseguido con la administración de quimioterapia más inmunoterapia, preconizada por Mc Credie (14).

Los informes de Bodey (15) con administración de tratamiento tardío de intensi-

ficación brinda nuevas oportunidades para obtener una remisión prolongada y quizá una curación. Esta variedad de tratamiento consiste en la administración masiva de agentes quimioterapéuticos a los cuales, no hayan sido previamente expuestos, los pacientes con más de un año de supervivencia en remisión completa.

A. pesar de la carencia de elementos, para brindar medidas de soporte ideales, nuestros resultados son bastante similares a los resultados informados en la literatura médica: 54.5% de los pacientes alcanzaron una remisión completa con un promedio de supervivencia de 12.4 meses (Tabla 8).

SUMMARY

The results of treatment in 30 patients with Acute Myelomonocytic Leukemia, hospitalized in the Central Military Hospital of Bogota from 1973 to 1975, are revised.

Only 22 patients out of the 30 were selected in order to be treated. Complete remission was obtained in 12 patients (54,5%) and partial remission in 4 (18,8%).

The cases whose ages were over 50 obtained a less satisfactory response to treat-

ment. The average duration of life of those patients with complete remission was 12.4 months compared with 1.1 month average of life of those that were not subjected to any treatment or who did not respond to it.

The average duration of complete remission was 8.1 months. Cytosine Arabinoside combined with Daunorubicin gave the most beneficial results.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Henderson, E.S. and Serpick, A.: The effect of combination drug therapy and prophylactic oral antibiotic treatment in adult acute Leukemia (abstract). Clin.Res. IS: 336, 1967.
- 2.- Crowther, D., Bateman, C.J.T., Vartan, C.P., White House, J.M.A., Malpas, J.S. and Fairley, G.H.: Combination chemotherapy using L- Asparaginase, Daunorubicin, Cytosine Arabinoside in adults with Acute Myelogenous Leukemia. Brit. Med. J. 4: 513, 1970.
- 3.- Gee, T.S., Yu, K.P. and Clarkson, B.D.: Treatment of Adult Acute Leukemia with Arabinosyl, Cytosine and Thioguanine. Cancer 23: 1019, 1969.
- 4.- Frei, E., Freireich, E.J., Gehan, E., Pinkel, D., Holland J.F., Selawry, O., Haurani, F., Spurr, C.L., Hayes, D.M., James, G.W., Rothberg, H., Soclee, D.B., Rundles, R.W., Wolman, I.J., Traggis, D.J., Copper, T., Gendel, B.R., Ebaugh, F. and Taylor, R.: Studies of sequential and combination antineoplastic therapy in acute Leukemia, 6 Mercaptopurine and Methotrexate. Blood 18: 431, 1961.
- 5.- Vogles, W.R., Huguley, C.M, Jr. and Rundles, R.W.: Comparison of Methotrexate with 6 Mercaptopurine, Prednisone in the treatment of Acute Leukemia in Adults. Cancer 20: 1221, 1967.
- 6.- Rodríguez, V., Hart, J.S., Freireich, E.J., Bodey, G.P., McCredie, K.B., Whitecar, J.P. and Coltman, C.A.: POMP combination chemotherapy of Adult Leukemia. Cancer 32: 69, 1973.
- 7.- Henderson, E., Serpick, A., Leventhal, B. and Henry, P.: Cytosine Arabinoside infusions in adult and childhood Acute Myelogenous Leukemia. Proc. Amer. Ass. Cancer. Res. 9: 23, 1968. 1968.
- 8.- Grozea, P.N., Botomley, R.H., Shaw, M.T., Ta, H., Chenes, R.E. and Condit, P.T.: The role of Cytosine Arabinoside maintenance in acute nonlymphoblastic Leukemia. Cancer 36: 855, 1976.
- 9.- Ellison, R.R., Holland, J.F. and Weil, M.: Arabinosyl Cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. Blood 32: 507, 1968.
- 10.- Bodey, G.P., Freireich, E.J. and Monto, R.W.: Cytosine Arabinoside (NSC-63878) therapy for acute Leukemia in adults. Cancer Chemoter. Rep. 53: 59, 1969.
- 11.- Clarkson, B.D., Dowling, M.D., Gee, T.S. Cunningham, I.B. and Burchenal, J.H.: Treatment of Acute Leukemia in adults. Cancer 36: 775, 1975.
- 12.- Weil, M., Glidewell, O.J. and Jacquillat, C.: Daunorubicin in the therapy of Acute Granulocytic Leukemia. Cancer Res. 33: 921, 1973.
- 13.- Goldin, A., Sandberg, J.S. and Henderson, E.S.: The chemotherapy of human and animal Acute Leukemia. Cancer Chemoter. Rep. 55: 309, 1971.
- 14.- Mc Credie, K.B., Bodey, G.P. Burgess, M.D., Gutterman, J.U., Hester, J.P., Rodríguez, V., and Freireich, E.J.: The management of Acute Leukemia in adults. Cancer Chemoterapy. Year Book Medical Publisher, Inc., 1975. p. 173.
- 15.- Bodey, G.P., Freireich, E.J., Gehan, E., McCredie, K.B., Rodríguez, V., Gutterman, J. and Burgess, A.: Late intensification therapy for acute Leukemia in Remission. J.A.M.A. 235: 1021, 1976.