

I/244/95

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

**LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: EXPERIENCIA DEL
TRATAMIENTO EN EL I.N.C. AÑOS 1993 - 1994**

HERNAN ALFONSO MARTINEZ PUELLO
Residente III de Medicina Interna

**TRABAJO PRESENTADO PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

ASESORES:

Dr. Alejandro Garrido, MD
Grupo de Hematología INC

Dr. Juan Manuel Herrera, MD
Grupo de Hematología INC

Dr. Héctor Posso, MD
Epidemiología, INC

Santafé de Bogotá, Julio de 1995

RESUMEN

OBJETIVO

Evaluar la experiencia en el tratamiento de la LMA, por parte del grupo de hematología del INC durante los años 1993 - 1994, estableciendo tasas de remisión completa con los esquemas de inducción, y el efecto de la consolidación sobre período libre de enfermedad y sobrevida global.

METODOLOGIA

Estudio descriptivo del tipo serie de casos que se realizó mediante la revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LMA, atendidos en el INC los años anotados. Se realizó descripción univariada con análisis proporcional, se determinó la existencia de probables diferencias con relación a variables como edad, subtipo morfológico y anormalidades citogenéticas, utilizando test de Chi cuadrado y Fisher. Se estimó sobrevida y período libre de enfermedad mediante el método de producto-limite.

RESULTADOS

De 47 pacientes que reunieron los criterios de elegibilidad, se obtuvo respuesta completa en 28 de ellos (59.57%). De los 28, 26 se llevaron a tratamiento de consolidación, 50% de los pacientes recayeron a los 8 meses; el 50% de los que recibieron un ciclo de inducción recayeron a los 6 meses, mientras que el 50% de los pacientes que recibieron 2 ciclos recayeron a los 11 meses. La sobrevida a 6 meses fue de 59.3%, a los 12 meses de 37.6%, a los 24 meses 19.2% y a los 30 meses 0%. El 50% de los pacientes del grupo de seguimiento recayeron a los 8 meses. De 60 ciclos de quimioterapia que se aplicaron a los pacientes, 44 (73.3%) presentaron complicaciones de tipo infeccioso.

CONCLUSIONES

La respuesta al esquema de inducción (59.57%) es semejante a los datos reportados en la literatura mundial (65 a 70%), al igual que la sobrevida a los 24 meses (19.6%), sin embargo disminuye dramáticamente a los 30 meses (0%), lo cual sugiere que debemos replantear la utilización de nuevos protocolos de intensificación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos muy especialmente a los Doctores Alejandro Garrido y Juan Manuel Herrera del Grupo de Hematología del INC, asesores científicos, al Doctor Héctor Posso del Departamento de Epidemiología, del INC, al personal de archivo del INC encabezados por el Doctor Fernando Serpa, a la Licenciada Leonor Naranjo Trabajadora Social de la Consulta de Hematología del INC, a **P.C.ACADEMY LTDA.** por la colaboración prestada en la realización de este trabajo.

Dedicación muy especial a mi esposa Dora Helena Suárez, mi hijo Andrés Mauricio y mi familia por el apoyo incondicional durante todo el período de estudios de la especialización.

INTRODUCCION

El I.N.C. atiende un gran número de pacientes con neoplasias hematológicas, incluida la LMA, dada su condición de centro de referencia nacional para el estudio y tratamiento de patología oncológica.

A pesar de modificaciones en los esquemas de tratamiento, el pronóstico y la sobrevida de los pacientes con esta entidad, sigue siendo desalentador. Con el presente estudio, se realizó una evaluación de manera objetiva, de la experiencia y resultados en el tratamiento de pacientes con LMA, en el I.N.C., durante los años 1993 y 1994, a fin de establecer el beneficio que ha traído la terapia de inducción y consolidación sobre prolongación del período libre de enfermedad y sobrevida global.

Se realizó una revisión retrospectiva, de las historias clínicas de pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de LMA, atendidos en el I.N.C., durante los años anotados, evaluando secuencialmente el tratamiento de inducción, tipos de respuesta y duración de éstas, complicaciones a consecuencia de la terapia, porcentaje de recaídas, período libre de enfermedad y sobrevida global.

MARCO TEORICO	1
• GENERALIDADES	1
• INCIDENCIA.....	1
• MORTALIDAD	1
• ETIOPATOGENIA	1
• CLASIFICACION.....	2
• INMUNOFENOTIPO	2
• CITOGENETICA.....	3
• CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS	3
JUSTIFICACION	4
OBJETIVOS	5
DISEÑO METODOLOGICO	6
TIPO DE ESTUDIO	6
CRITERIOS DE INCLUSION	6
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	6
METODOS DE RECOLECCION DE DATOS	6
ANALISIS DE DATOS	6
VARIABLES	8
RESULTADOS	9
RESPUESTA AL TRATAMIENTO	9
COMPLICACIONES.....	10
CONSOLIDACIÓN.....	10
RECAIDA	10
PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD.....	10
SOBREVIDA GLOBAL	10
DISCUSION	15
CONCLUSIONES.....	16
REFERENCIAS.....	17

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución por grupos de edad.....	11
Tabla 2. Distribución por subtipo FAB	11
Tabla 3. Anormalidades de cariotipo	11
Tabla 4. Respuesta completa por grupo de edad	12
Tabla 5. Respuesta por grupo de edad y número de ciclos.....	12
Tabla 6. Respuesta completa por subtipo FAB.....	12
Tabla 7. Respuesta completa por subtipo FAB y por número de ciclos	13
Tabla 8. Respuesta según cariotipo	13
Tabla 9. Respuesta completa por número de ciclos y cariotipo anormal	13
Tabla 10. Complicaciones de la inducción.....	14

INDICE DE GRAFICAS

Gáfica 1. Sobrevida General.....	14
Gráfica 2. Tiempo libre de Enfermedad global.....	14
Gráfica 3. Tiempo libre de Enfermedad por número de consolidaciones.....	14

MARCO TEORICO

• GENERALIDADES

La leucemia mieloide aguda (LMA), es una neoplasia caracterizada por la proliferación de mieloblastos malignos y otras células mieloides inmaduras, que infiltran la médula ósea, alterando la hematopoyesis normal. Las leucemias mieloides agudas pueden presentarse con compromiso exclusivo de cualquiera de sus líneas celulares, o en forma mixta con elementos de origen linfoide, dando lugar a las leucemias agudas de linaje mixto.

• INCIDENCIA

La incidencia de la enfermedad aumenta de 1.3 por 100.000 habitantes en menores de 65 años, a 11.7 por 100.000 en mayores de 65 años (1). Corresponde al 80% de las leucemias del adulto, y 20% en los niños. En la literatura mundial, la mayor frecuencia corresponde al subtipo M2 (30%), mientras que algunos estudios colombianos han reportado una mayor incidencia del subtipo M5A.

En Colombia, representa el 1% de las neoplasias, con una tasa de 1.5 por 100.000 habitantes/año en mujeres, y 1.6 por 100.000 habitantes/año en hombres. En 1993 ocupó el puesto 17 con una incidencia anual de 1.7%(2).

• MORTALIDAD

En Colombia, representa la 4a. causa de muerte por cáncer en hombres, y la 7a. en mujeres. Produce 1.431 muertes por año, 777 en hombres y 605 en mujeres, (Datos de 1990), (2).

• ETIOPATOGENIA

El desarrollo de la LMA, puede estar asociado con: Síndromes hereditarios del tipo Down, Bloom, Fanconi, Wiskott Aldrich (3); exposición previa a mielotóxicos, como radiaciones y derivados del benceno, o secundaria al uso de quimioterapia.

La procarbazona y los agentes alquilantes, incluyendo las nitrosureas, son probablemente los mayores leucemógenos conocidos (4,5). Los síndromes mielodisplásicos, se transforman en LMA en el 10% al 75% de los pacientes, dependiendo del síndrome presente (6)

- **CLASIFICACION**

Las leucemias mieloides corresponden a un grupo diverso de procesos neoplásicos, que contemplan cuatro grandes grupos, que son:

- La serie granulocítica
- La serie monocítica
- La serie eritroide
- La serie megacariocítica

La clasificación Franco-Americo-Británica (FAB), las ha subdividido en los siguientes tipos: (7)

- LMA M0 o con diferenciación mínima
- LMA M1 o mieloide aguda sin maduración
- LMA M2 o mieloide aguda con maduración
- LMA M3 o promielocítica
- LMA M4 o mielomonocítica
- LMA M5 o monocítica
- LMA M6 o eritroleucemia
- LMA M7 o megacariocítica

Aunque esta clasificación ha tenido amplia aceptación, no aporta información clínicamente importante. La gran excepción, la constituye la leucemia clasificada como FAB M3, que tiene características clínicas únicas y responde al ácido retinoico. Además, las leucemias con características monocitoides, son más probable que comprometan el SNC y otros sitios extramedulares (8).

- **INMUNOFENOTIPO**

Las LMA poseen antígenos de superficie de linaje mieloide, como el CD33. De todos los casos de LMA, el 90% expresa el antígeno CD13 (9). Los tipos M4 y M5 usualmente expresan antígenos CD14 y CD68 (10), con el antígeno CD14 expresado en la M5 (11). El antígeno CD34 está presente en la superficie del 20% de las LMA, indicando que estas leucemias comprometen una célula progenitora mieloide primitiva. Estas leucemias con mayor probabilidad expresan el gene MDR, que les confiere una relativa resistencia al tratamiento, con tasas de remisión completa del 53%, comparadas con 85% para las leucemias CD34 negativas (10). Algunas LMA, especialmente los tipos M3 y M4, expresan antígenos de células T o B. La expresión de marcadores linfoides se ha asociado con mejores tasas de remisión completa y sobrevida (12).

- **CITOGENETICA**

Numerosas anomalías cromosómicas se han descrito en la LMA, y la lista aún es incompleta. Algunas alteraciones cromosómicas están asociadas con un pronóstico favorable, como son la translocación e inversión del cromosoma 16, mientras que la delección del cromosoma Y, se ha relacionado con un pronóstico intermedio (13). El cromosoma Filadelfia (Ph 1), tiene un pronóstico extremadamente pobre, independiente de la edad (11). Recientemente, se descubrió una nueva anomalía cromosómica en dos pacientes con LMA, una delección del brazo corto del cromosoma 2, cuyo significado es aún incierto (15), También, la trisomía 13 ha sido identificada como anomalía única y rara, asociándose a pobre pronóstico (16). La translocación 8;21 asociada con la LMA M2 es indicativa de una terapia de inducción de remisión exitosa. La translocación 15;17, característica de la M3, se ha asociado también con un buen pronóstico. Las anomalías del cromosoma 5 y del 7, están asociadas con pobre pronóstico. Desafortunadamente, la mayoría del LMA, no es posible incluirlos en una categoría bien definida, de tal forma que el pronóstico es poco claro (8).

- **CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS**

El régimen de tratamiento estándar ha sido la combinación de una antraciclina (Daunorrubicina) durante 3 días, y de un antimetabolito (Citarabina), durante 7 días, que se ha simplificado como esquema 7-3 (17). Con dicho protocolo se han obtenido tasas de remisión completa hasta de un 75%, con un 10% a 15% que fallece durante el tratamiento, y 10% a 15% de pacientes que no responden debido a resistencia. Un segundo ciclo de quimioterapia igual, en este último grupo de pacientes, puede lograr que el 50% a 75% entren en remisión completa. Posterior a la remisión, los pacientes deben ser llevados a quimioterapia de consolidación o alguna forma de trasplante de médula ósea (TMO) (8). La quimioterapia de consolidación producirá duraciones promedio de remisión en el rango de los 18 meses, con un 40% de los pacientes permaneciendo en remisión más de 3 años (18). Para la enfermedad en recaída, no existen regímenes de tratamiento satisfactorios. Se han utilizado varios, especialmente la combinación de Mitoxantrone y VP-16, con tasas de remisión muy bajas y de corta duración, en el rango de los 4 meses (8). El único tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea, con tasas que varían entre el 20% y 30%. En sentido global, el éxito del TMO depende de la edad del paciente y del estadio de la enfermedad.

JUSTIFICACION

El I.N.C. atiende un gran número de pacientes con neoplasias hematológicas, incluida la Leucemia mieloide aguda, dada su condición de centro de referencia nacional en el tratamiento de patología oncológica.

A partir del año 1993, el Servicio de Hematología del I.N.C., unificó criterios acerca del manejo de la LMA. Los pacientes se someten a un tratamiento de inducción inicial con el esquema 7-3; los medicamentos utilizados son daunorrubicina en dosis de 60 mg/m² sc/día los tres primeros días de manejo y ARA-C 200 mg/m² sc/ día los días 1-7 del ciclo. Al superar la aplasia medular terapéutica se realiza mielograma de control para evaluar respuesta; de obtenerse remisión completa, los pacientes son llevados a tratamiento de consolidación o intensificación con dosis intermedias de Citarabina (1 gm/m² sc cada 12 horas los días 1-4 del tratamiento) y daunorrubicina (45 mg/m² sc/día los días 1-3) durante dos ciclos. Los pacientes que obtienen remisión parcial, se les brinda la oportunidad de un segundo ciclo de inducción igual al inicial (7-3), pasando en caso de entrar en remisión completa con el segundo ciclo, a terapia de consolidación.

Hasta el momento, sólo se conocen datos preliminares que reportan una elevada tasa de mortalidad a consecuencia de dicha entidad, sin que se haya evaluado el impacto de la terapia de consolidación sobre el curso de la enfermedad. A partir de estos datos, se analiza el tratamiento de la LMA en el I.N.C. durante los años 1993 - 1994, haciendo énfasis especialmente en el beneficio que ha traído la terapia de consolidación, sobre duración de remisión, período libre de enfermedad y sobrevida global.

Conocidos los resultados, y comparados con valores históricos de referencia, se hacen proposiciones sobre nuevos protocolos de manejo.

OBJETIVOS

1. Describir la experiencia del grupo de Hematología del I.N.C. en el tratamiento de la LMA.
2. Describir los patrones clínicos, demográficos, de tratamiento, laboratorio y de sobrevida en pacientes con diagnóstico de LMA en el I.N.C., desde el año 1993.
3. Determinar los tipos morfológicos de LMA en el I.N.C., de acuerdo con la clasificación FAB
4. Establecer las tasas de respuesta al tratamiento tradicional de inducción con el esquema 7-3, en pacientes con LMA tratados en el I.N.C., desde 1993.
5. Estimar la sobrevida y período libre de enfermedad en pacientes con LMA, tratados en el I.N.C. desde 1993, con el esquema 7-3.
6. Determinar el valor pronóstico sobre la sobrevida y PLE, de características como la edad, sexo, tipo morfológico, inmunofenotipo y otros.

DISEÑO METODOLOGICO

• TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo del tipo serie de casos.

• CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con diagnóstico de LMA en el I.N.C.
2. Mayores de 15 años.
3. Que hayan recibido el tratamiento completo con el esquema 7-3 en el I.N.C.

• CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes menores de 15 años.
2. Que no hayan recibido tratamiento en el I.N.C.
3. Pacientes cuyo diagnóstico no se haya realizado en el I.N.C.

• METODOS DE RECOLECCION DE DATOS

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de LMA, realizado durante los años 1993 y 1994, en el I.N.C. Se clasificaron de acuerdo con los criterios de la FAB, y se evaluó secuencialmente la terapia de inducción, tasas y tipos de respuestas, impacto de los tratamientos de consolidación sobre período libre de enfermedad y sobrevida global; también se determinaron las principales complicaciones a consecuencia del tratamiento. A partir de los resultados obtenidos, se proponen modificaciones a los esquemas de tratamiento actual. De 94 historias clínicas revisadas, sólo 47 pacientes reunieron los criterios de inclusión de la presente investigación.

• ANALISIS DE DATOS

Los resultados se codificaron e introdujeron en una base de datos en DBASE III; para el análisis se utilizó la ayuda de EPIINFO Y EPISTAT.

Se realizó inicialmente una descripción del grupo en forma univariada con análisis proporcional.

Se determinó la existencia de probables diferencias por respuesta con relación a variables como edad, subtipo morfológico y cariotipo. Las diferencias se examinaron por test de Chi cuadrado y de Fisher, utilizando un valor de significancia de 0.05.

La sobrevida y período libre de enfermedad se estimaron mediante el método de producto-límite o de Kaplan-Mier.

VARIABLES

1. HISTORIA CLINICA: Número de identificación institucional en el I.N.C.
2. EDAD: Años cumplidos al ingresar al I.N.C.
3. SEXO: Masculino o femenino.
4. TIPO MORFOLOGICO: Clasificación FAB:

LMA M0 o con diferenciación mínima
LMA M1 o mieloide aguda sin maduración
LMA M2 o mieloide aguda con maduración
LMA M3 o promielocítica
LMA M4 o mielomonocítica
LMA M5 o monocítica
LMA M6 o eritroleucemia
LMA M7 o megacariocítica

5. RESPUESTA: Tipos de respuesta:

Completa: Recuento de blastos menor de 5% en médula ó sea posterior a la inducción

Parcial: Recuento de blastos entre el 5% y 25% en médula ó sea posterior a la inducción.

Refractariedad: Los que no cumplen los criterios anteriores.

6. COMPLICACIONES: Eventos que se presentan en relación directa con la intervención terapéutica.
7. SOBREVIDA: Probabilidad de vivir en función del tiempo, posterior al diagnóstico de LMA.
8. PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD: Probabilidad de no tener la enfermedad en función del tiempo, posterior al tratamiento para la LMA.

RESULTADOS

La edad promedio fue de 32 años, con rango que varió entre 15 y 65 años. Por grupos etáreos, hubo 35 pacientes menores de 40 años (74.4 %), y 12 mayores de 40 (25.6%).(Ver tabla 1).

La distribución por sexo fue 25 pacientes femeninos y 22 masculinos, representado el 53.2% y 46.8% respectivamente.

La frecuencia de subtipos FAB se representa en la tabla 2, siendo el más frecuente el subtipo M2 con 20 casos, que corresponden al 42.6% del total. (ver tabla 2).

En 30 pacientes se realizó estudio de cariotipo, 22 (46.8%), fueron normales y 8 (17%), anormales. En la tabla 3 se representan las anormalidades, junto con la edad y el subtipo FAB.

• RESPUESTA AL TRATAMIENTO

28 de los 47 entraron en remisión completa, con 1 ó 2 ciclos de inducción; 20 (42.5%), con un solo ciclo, y 8 (17.02%), con 2 ciclos, para una respuesta global de 59.57%.

De los 20 pacientes que entraron en remisión completa con un ciclo, 16 (80%) eran menores de 40 años, y 4 (20%), mayores de 40. De los 8 que requirieron 2 ciclos de inducción, 5 (62.5%), eran menores de 40 años, y 3 (37.5%) eran mayores de 40.(Ver tablas 4 y 5). La edad no fue factor pronóstico en la respuesta al tratamiento. ($p = 0.59$ según test de Fisher).

Por subtipo FAB, de 8 pacientes con M1, 3 (37.5%), entraron en RC, 2 (25%) con un ciclo, y 1 (12.5%), con 2 ciclos. De los pacientes con M2, 12 (60%), de 20, entraron en RC, 8 (40%), con 1 ciclo, y 4 (20%), con 2 ciclos. Los 5 pacientes con M3, todos entraron en RC, 4 (80%), con 1 ciclo y 1 (20%), con 2 ciclos. 2 de 7 pacientes con M4 (28%), entraron en RC, requiriendo 1 un ciclo y el otro 2 ciclos. De 4 pacientes con M5A, 3 (75%), entraron en RC con 1 ciclo. El único paciente con M5B, entró en RC con el primer ciclo. Los 2 pacientes con M6, entraron en RC, 1 con 1 ciclo y el otro con 2.(Ver tablas 6 y 7). El subtipo FAB no fue factor pronóstico para obtener remisión completa.($p = 0.11$ según Chi cuadrado).

En relación con el cariotipo, de los 8 pacientes con anormalidades, 6 (75%), entraron en RC, 3 con 1 ciclo y 3 con 2 ciclos, representando cada grupo el 37,5%.(Ver tablas 8 y 9). No se observó correlación pronóstica de las anormalidades citogenéticas con la RC. ($P = 0.36$, test de Fisher).

- **COMPLICACIONES**

33 pacientes (70.2%), presentaron complicaciones de tipo infeccioso con el primer ciclo de inducción, 1 presentó complicación aislada de tipo hemorrágico (2.1%), y en 5 pacientes (10.6%), coexistieron ambos tipos de complicaciones. Con el segundo ciclo de inducción, 11 de 13 pacientes (84.6%), presentaron complicaciones de tipo infeccioso. (Ver tabla 10).

- **CONSOLIDACIÓN**

De los 28 pacientes que obtuvieron remisión completa, 26 recibieron terapia de consolidación, 13 un ciclo y los otros 13 dos ciclos, representando cada uno el 50%. 21 pacientes (84.6%), presentaron complicaciones de tipo infeccioso, y 1 (4.0%), complicación hemorrágica relacionada con el tratamiento.

- **RECAIDA**

20 pacientes presentaron recaída de su enfermedad, 17 (85%), hematológica, y 3 (15%), en S.N.C. De éstos, a 6 se les dio tratamiento de rescate; 5 recibieron Citarabina más Etopósido, y 1 Acido todotransretinoico. Uno de los 5 que recibió Citarabina más Etopósido, recibió además Radioterapia holoencefálica y quimioterapia intratecal. Los 6 entraron en segunda RC, y 2 se encuentran libre de enfermedad después de 21 y 23 meses, mientras que los otros 3 fallecieron a los 1, 6 y 10 meses por su enfermedad. El paciente que recibió Acido todotransretinoico, se consolidó con Transplante autólogo de médula ósea, y al momento del informe se encuentra en el día 40 post-transplante.

- **PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD**

50% de los pacientes han recaído a los 8 meses de haber entrado en RC. 50 % de los pacientes que sólo recibieron 1 ciclo de consolidación han recaído a los 6 meses, mientras que 50% de los pacientes que recibieron 2 ciclos de consolidación, han recaído a los 11 meses.

- **SOBREVIDA GLOBAL**

A los 6 meses, sobrevivió el 59.3% de los pacientes; a los 12 meses, el 37.6%; a los 24 meses, el 19.2%, y a los 30 meses, el 0%. El 50% de los pacientes de este grupo de seguimiento, habían fallecido a los 8 meses.

Actualmente sobreviven 12 pacientes, con un período de seguimiento promedio de 12 meses.

Tabla 1. Distribución por grupos de edad.

GRUPO DE EDAD	NUMERO PTES.	PORCENTAJE (%)
<40	35	74.4
>40	12	25.6
Total	47	100.0

Tabla 2. Distribución por subtipo FAB

DIAGNOSTICO (Subtipo FAB)	NUMERO PTES.	PORCENTAJE (%)
M1	8	17
M2	20	42.6
M3	5	10.6
M4	7	14.9
M5A	4	8.5
M5B	1	2.1
M6	2	4.3
TOTAL	47	100.0

Tabla 3. Anormalidades de cariotipo

<u>ANORMALIDAD</u>	<u>EDAD</u>	<u>SUBTIPO FAB</u>
Hipodiploide	16	M2
t(8;21)	18	M2
(5q-;+11)	38	M2
t(15;17)	53	M3
t(15;17)	19	M3
Hiperdiploide	31	M4
(-16;16q)	52	M4
t(9;11)	17	M5A

Tabla 4. Respuesta completa por grupo de edad.

<u>GRUPO DE EDAD</u>	<u>RESPUESTA</u>	<u>COMPLETA</u>	<u>TOTAL</u>
	SI	NO	
<40 años	21	14	35
>40 años	7	5	12
Total	28	19	47

Tabla 5. Respuesta por grupo de edad y número de ciclos.

<u>RESPUESTA COMPLETA</u>	<40 años		>40 años		<u>TOTAL PTES.</u>	<u>TOTAL %</u>
	<u>NUMERO PTES.</u>	<u>%</u>	<u>NUMERO PTES.</u>	<u>%</u>		
1 Ciclo	16	80.0	4	20.0	20	100.0
2 Ciclos	5	62.5	3	37.5	8	100.0

Tabla 6. Respuesta completa por subtipo FAB.

<u>SUBTIPO FAB</u>	<u>RESPUESTA</u>	<u>COMPLETA</u>	<u>TOTAL</u>
	SI	NO	
M1	3	5	8
M2	12	8	20
M3	5		5
M4	2	5	7
M5A	3	1	4
M5B	1		1
M6	2		2
Total	28	19	47

Tabla 7. Respuesta completa por subtipo FAB y por número de ciclos.

SUBTIPO FAB	RESPUESTA COMPLETA				TOTAL PTES.	TOTAL %
	1 CICLO Nº %		2 CICLOS Nº %			
M1 (8)	2	25	1	12.5	3	37.5
M2 (20)	8	40	4	20.0	12	60.0
M3 (5)	4	80	1	20.0	5	100.0
M4 (7)	1	14	1	14.0	2	28.0
M5A (4)	3	75			3	75.0
M5B (1)	1	100			1	100.0
M6 (2)	1	50	1	50.0	2	100.0
TOTAL RESPUESTA	20		8		28	

Tabla 8. Respuesta según cariotipo.

CARIOTIPO	RESPUESTA		TOTAL
	SI	NO	
Normal	13	9	22
Anormal	6	2	8
Total	19	11	30

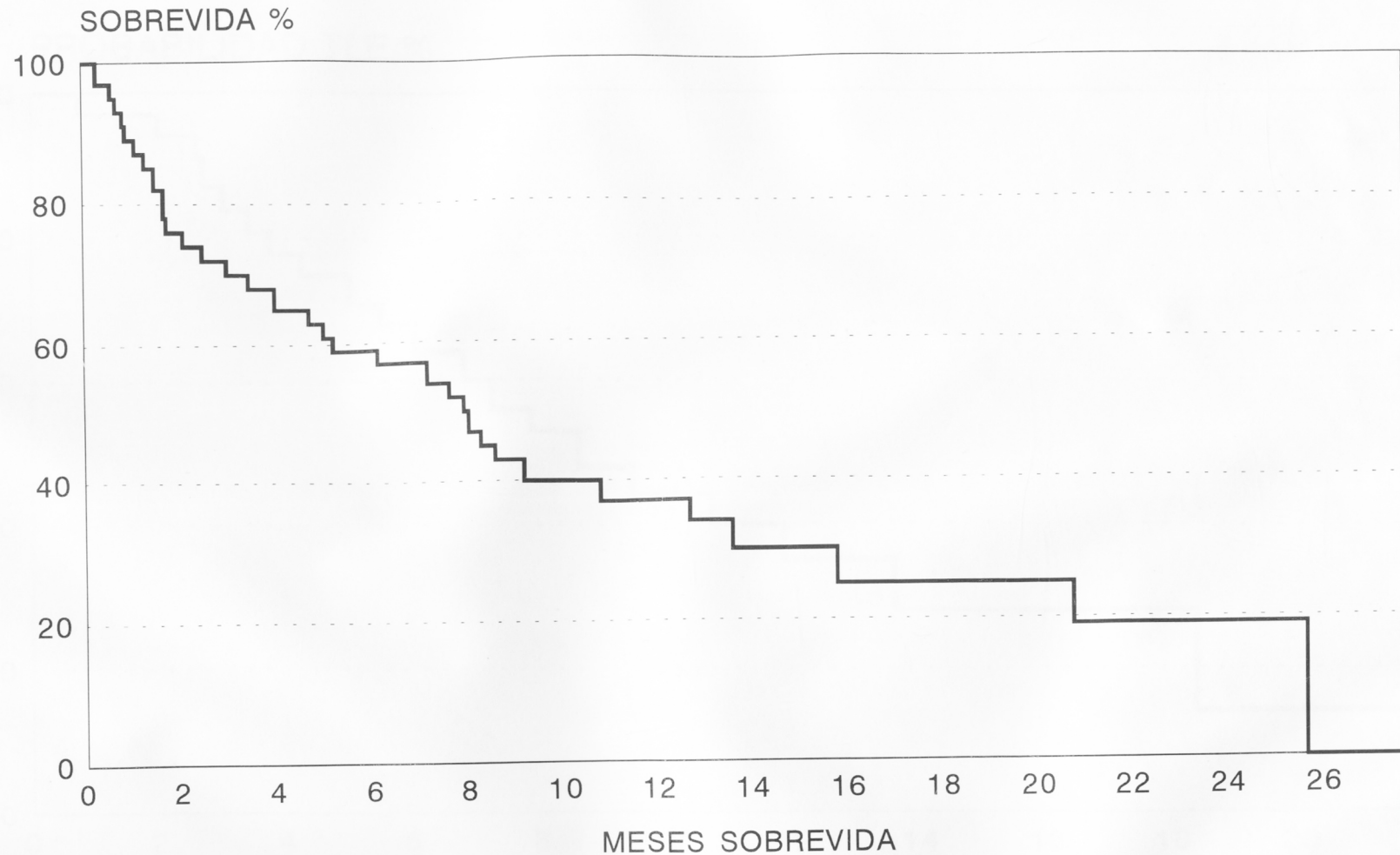
Tabla 9. Respuesta completa por número de ciclos y cariotipo anormal.

RESPUESTA COMPLETA	CARIOTIPO Nº PTES.	ANORMAL (8) %
1 Ciclo	3	37.5
2 Ciclos	3	37.5

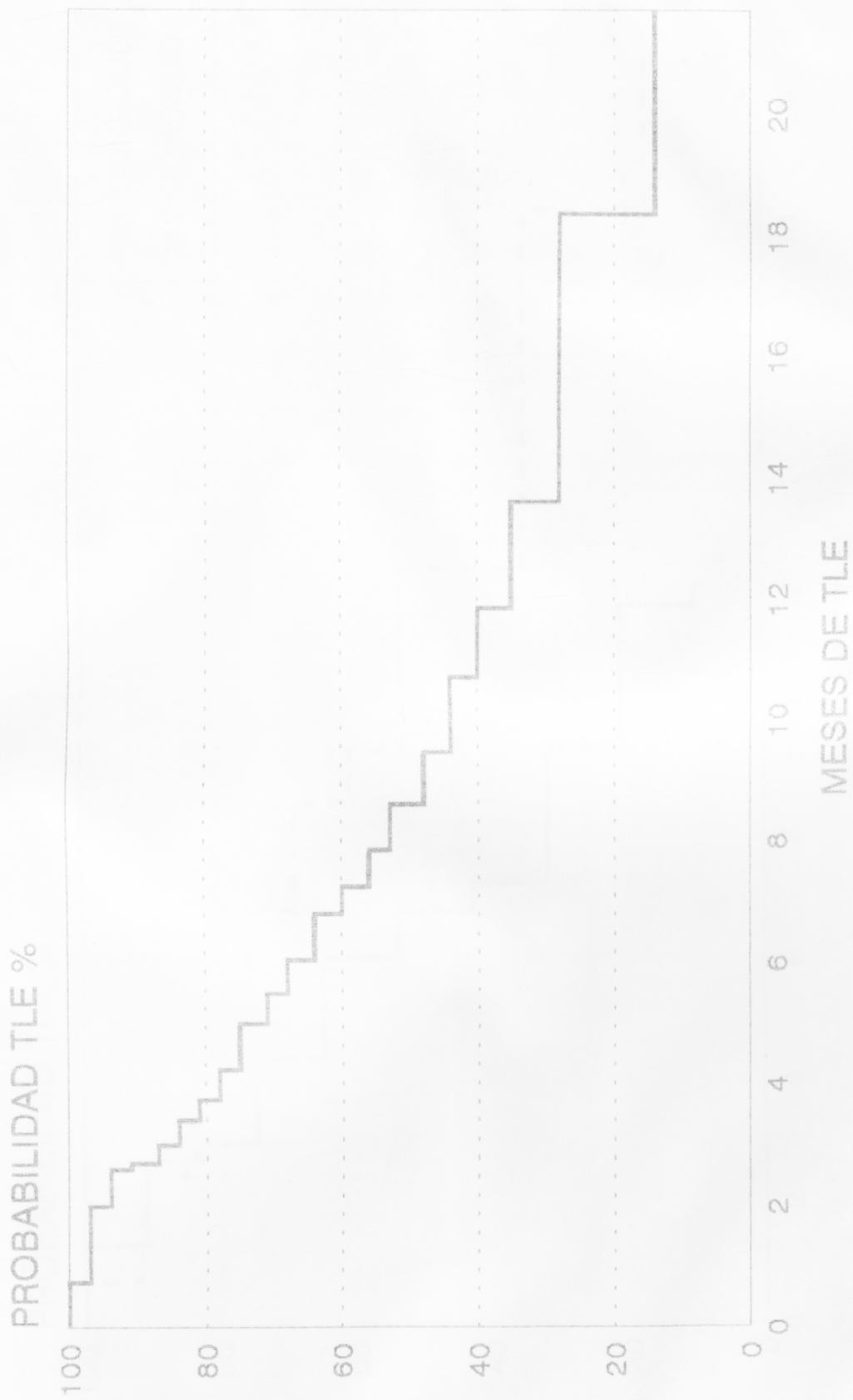
Tabla 10. Complicaciones de la inducción.

<u>COMPLICACION</u>	<u>CICLOS (Nº)</u>	<u>%</u>
Infecciosa	44	73.3
Hemorragia	1	1.7
Ambas	5	8.3
Ninguna	10	16.7
TOTAL	60	100.0

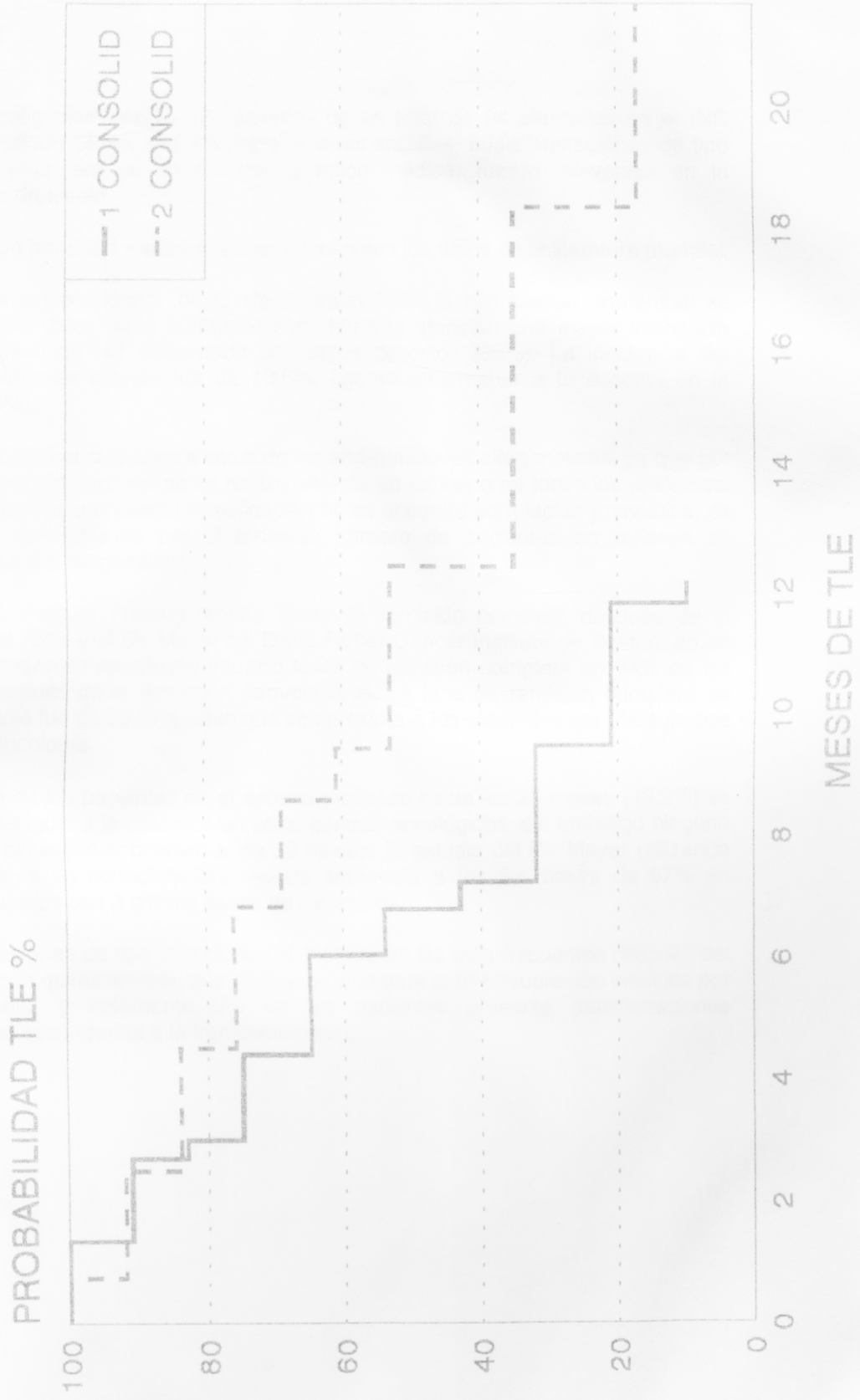
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA-EXPERIENCIA DE TRATAMIENTO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA-1993-1994
SOBREVIDA GENERAL



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA - EXPERIENCIA EN TRATAMIENTO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. 1.993-1.994
TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD - GLOBAL



LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA - EXPERIENCIA EN TRATAMIENTO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA. 1.993-1.994
TIEMPO LIBRE DE ENFERMEDAD SEGUN NUMERO DE CONSOLIDACIONES



DISCUSION

Nuestra investigación incluyó 47 pacientes de un total de 94 atendidos en el INC durante el período de estudio. Diversos factores sociales, edad, limitaciones de tipo económico, y la demora en solicitar atención médica, fueron relevantes en la exclusión del protocolo.

La distribución por edad y sexo se correlacionan con los datos de la literatura mundial.

Con relación a los subtipos de la clasificación FAB, la distribución porcentual se aproxima a los datos de la literatura; sólo llama la atención una mayor incidencia (42.6%) del subtipo M2 comparado con datos descritos (30%). La incidencia del subtipo N5 en este estudio fue de 10.6%, ligeramente menor a la descrita en la literatura (15%).

Es difícil obtener conclusiones a cerca de las anomalías citogenéticas, ya que por razones de tipo institucional no se realizó análisis de cariotipo en todos los pacientes. A pesar de que en la presente investigación no se encontró correlación pronóstica, es difícil sacar conclusiones por el reducido número de pacientes en quienes se determinó estudio citogenético.

El doctor H. Preisler (Texas) reporta tasas de remisión completa después de la inducción del 75%, y el Dr. Mayer del Dana Farber Cancer Institute de Boston, en un estudio multicéntrico americano informó tasas de remisión completa en 64% de los pacientes después de la inducción convencional. La tasa de remisión completa en nuestro estudio fue de 59.57%, dato que se aproxima a los obtenidos por otros grupos de hemato-oncología.

La sobrevida de los pacientes en el estudio realizado hasta los 24 meses (19.2%) es prácticamente igual a la obtenida en otros centros oncológicos, sin embargo ninguno de nuestros pacientes sobrevivió a los 30 meses. El estudio del Dr. Mayer utilizando dosis empíricas de consolidación, reporta sobrevida a los 52 meses de 67% en pacientes tratados con 3 gm/m² sc/día de Citarabina.

Las complicaciones de tipo infeccioso (73.3%) fueron las más frecuentes después del tratamiento con quimioterapia, que es lo esperado para la mielosupresión inducida por este protocolo, y solamente 2% de los pacientes presentó manifestaciones hemorrágicas secundarias a la trombocitopenia.

CONCLUSIONES

Los hallazgos encontrados en la presente investigación, son importantes en el sentido que reflejan la experiencia del grupo de hematología del INC en el tratamiento de la LMA. Esta información no se había revisado ni publicado previamente.

La tasa global de remisión completa obtenida esta dentro de los rangos publicados a nivel mundial.

La sobrevida hasta los 24 meses es semejante a la lograda en otros centros oncológicos, sin embargo ninguno de nuestros pacientes sobrevivió a los 30 meses, de lo cual podemos concluir que se está fracasando en la terapia de consolidación, bien sea porque se esta utilizando una dosis muy baja ó porque se requiere un mayor número de ciclos.

Se sugiere evaluar nuevos esquemas de consolidación (dosis altas de Citarabina o trasplante de médula ósea) con el propósito de mejorar sobrevida a largo plazo. Estas nuevas alternativas en otros centros han permitido incrementar la tasa de supervivencia.

Se recomienda la realización de estudios nacionales multicéntricos, de tipo prospectivo, coordinados por el INC con el fin de unificar conceptos de diagnóstico y tratamiento de este tipo de patología.

REFERENCIAS

1. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, et al. Cancer Statistics Review 1973-1988. National Cancer Institute. NIH Pub. No. 91-2789,1991.
2. Departamento de Epidemiología y Estadística, I.N.C. Colombia.
3. Servicio de Hematología, I.N.C., Protocolos de Leucemias, 1993.
4. Pedersen-Bjergaard J. Radiotherapy and Chemotherapy-induced myelodysplasia and acute myeloid leukemia, A review. *Leuk. Res.* 1992;16:61-5
5. Mastraianni DM, Tung NM, Tenen DG. Acute myelogenous leukemia: current treatment and future directions. *Am J Med* 1992;92:286-95
6. Cheson BD. The myelodysplastic syndromes: current approaches to therapy. *Ann Intern Med* 1990;112:932-41
7. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 1985;103:626-35
8. Preisler H. The Leukemias. *Disease a Month* 1994;Vol 40 No. 10:552-60
9. Ispizua Urbano A, Matutes E, Villamor N, et al. The value of detecting surface and cytoplasmic antigens in acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1992;81:178-83
10. Solary E, Casanovas RO, Campos L, et al. Surface markers in adult acute myeloblastic leukemia: Correlation of CD19+, CD34+, and CD14+/DR-phenotypes with short survival. *Leukemia* 1992;6:393-9
11. Callea V, Morabito F, Martino B, et al. Diagnostic and prognostic relevance of the immunophenotype in acute myelocitic leukemia. *Yumori* 1991;77:28-31
12. Fourth International Workshop on chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;165:275-350
13. Baker MA. The management of leukemia in the elderly. In: Hamlin TJ, editor. *Bailliere's Clinical Haematology: International practice and research*. Vol 1, No. 2, June 1987:427-47
14. Preisler HD. Determinants of response and prediction of response to chemotherapy in acute myelogenous leukemia. In: Zitton RA, editor. *Bailliere's Clinical Haematology: International practice and research*. Vol 4, No. 1, January 1991:69-95
15. Najfeld V, Scalise A, Fruchtmann S, et al. del (2)(p23): A new recurrent abnormality in acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;46:185-90

16. Dohner H, Arthur DC, Ball ED, et al. Trisomy 13: A new recurring chromosome abnormality in acute leukemia. *Blood* 1990;76:1614-21
17. Auerbach M. Acute myeloid leukemia in patients more than 50 years of age: Special considerations in diagnosis, treatment, and prognosis. *The Am J Med* 1994;96:180-85
18. Preisler HD, Raza A, Barcos M, et al. High dose cytosine arabinoside as the initial treatment of poor risk patients with acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1987;5:75-82
19. Mayer Robert, Davis Roger et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *NEJM* 1995; 331; 896-903.

- *Seucentia micloide* Agudw ^ & t.

- *Seucentia micloide* ^ & t.
- TRANSPLANTE
- MEDULLA OSEA
- QUIMIOTERAPIA
- RADIOTERAPIA

Instituto Nacional de Cancerología



INC002552