

## LA QUIMIOTERAPIA DE LAS HEMOBLASTOSIS Y TUMORES MALIGNOS CON TRENIMÓN Y VINCALEUKOBLASTIN (\*)

Por el Prof. Dr. A. LINKE

Clinica Médica Universitaria de Heidelberg, Alemania. (Director: Prof. Dr. MATTHES).

EN 1954 se descubrió que la etilén-iminobenzoquinona (preparado 4073), tiene valor terapéutico en el tratamiento de la leucemia mieloica crónica. Desde entonces se han sometido a extenso estudio clínico varios derivados de este compuesto (uno de los cuales es el Trenimón). Trenimón demostró las más deseables características quimioterapéuticas y farmacológicas. Esta sustancia es hidrosoluble y su estructura molecular contiene 2 componentes inhibidores del crecimiento celular, el grupo benzoquinona y el grupo 3-etilenimino. La droga puede ser administrada por vía intravenosa y además es bien absorbido desde el intestino delgado después de su administración oral en forma de cápsulas. En estudios "in vitro" se comprobó todavía una actividad de Trenimón a diluciones de 1 al billón. Primero es afectado el núcleo por disminución de la síntesis de núcleo-proteínas y por inhibición de la glucólisis celular.

Se reportan los resultados en 953 pacientes con hemoblastosis y tumores malignos tratados con Trenimón desde el año 1958 y de 112 pacientes tratados con vincaleukoblastin. La figura 1, muestra la distribución y la respuesta de los pacientes en relación a sus enfermedades, tratados con Trenimón. Resultado bueno quiere decir remisión completa; mientras que resultado regular indica remisión parcial.

El Trenimón ha sido administrado por las vías oral, intravenosa, intrapleurales o intraperitoneales. Para obtener una remisión, la posología oral fue de 0.5 mg. cada día o cada tercer día, hasta una dosis total de 40 mg. La terapia oral de sostenimiento consiste en 0.5 mg. **una a 3 veces por semana**. Las dosis parenterales consistieron para las inyecciones intravenosas en 0.2 mg. cada día o cada tercer día, hasta un total de 3 a 5 mg., y para las inyecciones intrapleurales o intraperitoneales, de 0.1 a 0.2 mg. No se observaron efectos secundarios, tales como vómitos, náuseas, anorexia o alopecia. Leucopenia transitoria y reversible de menos de 2,000 leucocitos por milímetro cúbico se observaron sólo en el 4.7% de los 953 pacientes tratados.

(\*) Conferencia pronunciada en la Sociedad de Ginecología y Obstetricia.

El vincalokoblastin fue administrado en dosis aisladas de 1 ó 2 mg., diluidos en 20 ml. de solución salina isotónica en administración diaria o cada tercer día hasta una dosis total de 200 a 300 mg. Con esta dosificación era muy llamativa la ausencia de efectos secundarios; leucopenia inmediatamente reversible de menos de 2,000 leucocitos por milímetro cúbico ocurrió tan sólo en un 10% de los pacientes tratados. La leucopenia no requirió interrupción de la terapia y efectivamente la terapia con vincalokoblastin se pudo iniciar en pacientes cuyo recuento leucocitario ha sido bajo debido a la misma enfermedad, por ejemplo, en casos en los cuales la enfermedad de Hodgkin se localizó en el bazo, hígado y en la médula ósea.

De la abundancia de resultados terapéuticos disponibles, sólo quiero reportar algunos ejemplos: la policitemia vera resultó por lo menos igualmente sensible a la terapia con Trenimón que a la terapia  $P^{32}$ . Parecido que como con el  $P^{32}$ , fue posible interrumpir la quimioterapia durante 1 ó 2 años para volver a insistir la terapia con Trenimón cuando los eritrocitos se elevaron a 5,000.000 por milímetro cúbico y los reticulocitos a 80,000 o más por milímetro cúbico, evitando de esta manera una recidiva. Todos los pacientes con policitemia que tratamos de esta manera viven todavía. Las trombocitemias hemorrágicas regularmente mostraron una respuesta excelente al Trenimón; volvieron a lo normal los números de trombocitos elevados hasta 2,000.000 por milímetro cúbico, consiguiéndose al mismo tiempo una disminución de la tendencia hemorrágica.

En las formas avanzadas y generalizadas de la sarcoidosis de Boeck, el 90 por ciento de los pacientes mostraron una remisión completa con la terapia de Trenimón. Ahora se muestran unos diapositivos de radiografías del tórax de un paciente masculino de 28 años, que presentó aumento generalizado de los ganglios linfáticos incluyendo los del hilio y del mediastino, aumento del volumen del bazo y del hígado, así como infiltración miliar de los pulmones. Este paciente se encontraba entre la 2da. y 3ra. fase de la enfermedad en el momento en que se aplicó la terapéutica con Trenimón; siguió un período de observación de dos años, sin volver a aplicar el medicamento.

El Trenimón resultó efectivo además de un setenta (70) por ciento de los pacientes con linfosarcomatosis y leucosarcomatosis. Como ejemplo nuestro las diapositivas tomadas antes y después del tratamiento con Trenimón de un paciente que tuvo aumento generalizado de los ganglios linfáticos, no solamente de los cervicales, axilares, del hilio y del mediastino, sino también aumento de la región de la glándula maxilar y de la glándula lacrimógena; hubo también un aumento del hígado y del bazo, encontrándose además melitástasis en la piel. En este paciente obtuvimos la remisión después de haber aplicado una dosis total de 12 mg. de Trenimón, fraccionada en dosis orales, no requiriendo ninguna medida terapéutica adicional.

En la leucemia mieloica crónica del Trenimón resultó por lo menos igual de efectivo que el Myleran; las remisiones se presentaron más pronto y respondieron pacientes rebeldes al Myleran. El efecto benéfico del Trenimón se pudo demostrar además por la normalización de la actividad de la fosfatasa alcalina de los leucocitos. En la diapositiva siguiente se aprecia en el lado derecho la ausencia de enzima en un paciente, quien tuvo un aumento del bazo que llegó hasta la cresta ilíaca antes de la aplicación del tratamiento con Trenimón. En el lado izquierdo se ve la normalización enzimática en proceso de remisión, con incremento del índice, del 0 al 142. Tal resultado se observó en 40 pacientes con leucemia mieloica crónica, en forma similar como lo reportaron Xefteris, Mitus, Mednicoff y Dameshek en 12 pacientes tratados con Myleran (Blood 18: 202-206, 1961). En los pacientes con leucemia mieloica crónica, que recibieron el Trenimón, se registró un aumento significativo en el tiempo de sobrevivencia.

Las exacerbaciones terminales agudas mieloblásticas de leucemia crónica igualmente fueron beneficiados por el Trenimón y la prednisona.

Generalmente se produjeron remisiones en un 15% de pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda tratados con prednisona. Si no se pudo obtener remisiones con la prednisona sola, se pudieron obtener remisiones todavía en un 20% más de los pacientes adultos con leucemias mieloblásticas y monocíticas agudas con una terapia combinada con Trenimón y prednisona. Las diapositivas siguientes muestran fotografías tomadas antes y después del tratamiento con Trenimón, de un paciente con infiltración leucémica de la gingiva por leucemia monocítica aguda. Las condiciones de este paciente se empeoraron con la terapia con prednisona consiguiéndose mejoría con la medicación de Trenimón solo.

La leucemia linfática crónica puede seguir con una evolución maligna, o con un curso benigno. Es esencial que cuanto antes, en el transcurso de la enfermedad, se distinga entre la forma maligna y la benigna, pues, ellas requieren procedimientos terapéuticos bastante diferentes. La figura número 9 exhibe la distribución comparativa de la mortalidad de las dos formas. En 106 pacientes con la forma maligna el tiempo medio de sobrevivencia fue de 23.1 meses con tratamiento y de 6.1 meses sin tratamiento. En los 19 pacientes con la forma benigna de esta enfermedad, el tiempo medio de sobrevivencia fue de 63.7 meses con tratamiento y de 42.1 meses sin tratamiento. La diferenciación entre las formas malignas y benignas de esta enfermedad se basa en los detalles morfológicos de la médula ósea y de la sangre. Mientras que en la forma maligna se observan metaplasia linfática difusa de la médula ósea, anemia, granulocitopenia y trombocitopenia, la forma benigna sólo se asocia con focos de hiperplasia linfática en la médula ósea y encontrándose recuentos

normales de eritrocitos, granulocitos y trombocitos. El curso diferente de las 2 curvas de la distribución de la mortalidad indica que los pacientes que sufren de la forma maligna, deben recibir la quimioterapia pronto en el transcurso de la enfermedad; mientras los pacientes que padecen de la forma benigna, debieran recibir dicha terapia tan tarde como sea posible y con dosis orales bajas de Trenimón, administradas solamente durante períodos cortos de tiempo.

Así, el Trenimón como también el vincalokoblastin, fueron usados en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin; Trenimón en 177 pacientes y vincalokoblastin en 49 pacientes. Una remisión completa se obtuvo en el 69% de los pacientes tratados con Trenimón y en un 55% de los que recibieron vincalokoblastin. En nuestra tabla se aprecia que el índice de sobrevivencia a los 5 años fue del 71% en la forma localizada de esa enfermedad, estadio 1 y 2, con tratamiento alternante o combinado de rayos X y quimioterapia; mientras que fue únicamente del 30% con rayos X solamente. Entre los pacientes que padecieron la forma generalizada de esa enfermedad, estadio 3, el índice de sobrevivencia a los 5 años fue del 17% en los pacientes con tratamiento alternante o combinado de rayos X y quimioterapia y tan sólo del 1% con la terapia con rayos X solamente. La figura 12 muestra nuestro plan terapéutico para la enfermedad de Hodgkin. Durante el estadio primero, preferimos la cirugía radical asociada con la administración pre y postoperatoria de Trenimón. La radioterapia está más indicada en el estadio 2, en combinación con el tratamiento de mantenimiento con Trenimón. En el estadio 3 generalizado, preferimos la quimioterapia con Trenimón, vincalokoblastin y prednisona, bien única, o bien, combinada.

En el tratamiento de los tumores malignos obtuvimos excelentes resultados con la combinación de Trenimón, Durabolín y prednisona en carcinomas del ovario y de la mama con metástasis. La diapositiva siguiente muestra la regresión completa de un tumor mamario diagnosticado por examen histológico como un escirro-carcinoma mamario.

La quimioterapia con Trenimón y Vincalokoblastin, con frecuencia proporciona no solamente un mejoramiento subjetivo de las condiciones del paciente y la regresión objetiva de los síntomas, sino también la prolongación de la vida del paciente en condiciones tales, que vale la pena vivir.