

# Nuevas opciones farmacológicas en leucemia mieloide aguda

Elizabeth Sánchez-Valle\*

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LAM) está dividido en las fases de inducción y pos remisión. El objetivo de la fase de inducción es provocar que las cuentas sanguíneas periféricas vuelvan a un nivel normal sin evidencia de leucemia en la médula ósea, lo que se ha denominado remisión completa (RC). La incapacidad para alcanzar la RC se debe principalmente a dos factores que son resistencia a la quimioterapia o muerte en hipoplasia pos quimioterapia por infección y/o hemorragia. Por lo tanto, una mejoría en los resultados de la terapia de inducción requiere una reducción en la morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento o quimioterapia más efectiva. Una revisión de los ensayos clínicos para LMA demuestran que un número significativo de enfermos muere o sufre complicaciones que limitan la capacidad de administrar tratamiento adicional. Cuando se logra RC es esencial administrar tratamiento intensivo adicional para prevenir recaídas; pacientes muy seleccionados pueden beneficiarse de tratamientos más intensivos pero esto crea la necesidad de un mejor tratamiento de soporte. En general, la tendencia actual en el tratamiento de los enfermos con LAM es adaptar la terapia para tratar subtipos específicos de enfermedad, y más específicamente la célula maligna con estrategias terapéuticas moleculares e inmunológicas. La identificación de factores pronósticos importantes tales como la edad, citogenética y tiempo para alcanzar la RC son los más importantes. Se presenta la evidencia actual en algunos aspectos del tratamiento.

## Tratamiento de inducción

En los últimos 30 años, la combinación citarabina-daunorrubicina ha sido la base del tratamiento de inducción en LAM. Escasos estudios al azar han informado que la escalación de la dosis de citarabina puede ser más efectiva que las dosis

convencionales,<sup>1,2</sup> sin embargo este beneficio en la extensión de la supervivencia libre de enfermedad parece sólo beneficiar a los pacientes más jóvenes que toleran las dosis altas y a aquellos con factores pronósticos favorables. La adición de un tercer fármaco en la inducción como el etopósido parece incrementar el porcentaje de remisión<sup>3</sup>. Nuevas estrategias se han diseñado incluyendo nuevas vías de administrar viejos agentes de quimioterapia tales como las de dosis altas de citarabina (3 g/m<sup>2</sup> dos veces al día) cuyo uso no ha incrementado el porcentaje de remisión pero si puede influir favorablemente en la supervivencia global y recaída.<sup>4</sup>

Leucemia promielocítica (LAM M3). Los descubrimientos hechos en forma simultánea y poco común a principio de los 90's tales como el marcado efecto de los agentes de diferenciación en este subtipo de leucemia y la identificación de la anomalía génica patogénicamente relevante y específica de la enfermedad han permitido el diseño de terapéuticas más racionales y específicas que, a su vez, han convertido una enfermedad rápidamente fatal en una de las leucemias con mayor potencial de curación. En más de 99% de los casos de LAM M3 existe una traslocación cromosómica entre 17q21 donde se encuentra el gen que codifica para el receptor alfa del ácido retinoico con el gen PML del cromosoma 15q22, creando el gen de fusión PML/RAR alfa. RAR alfa es uno de los receptores nucleares que median la acción del ácido holo-transretinoico (AHTR) en la diferenciación mieloide.<sup>5</sup> Variantes raras de tres diferentes compañeros de fusión con RAR alfa han sido descritas y son clínica y fenotípicamente similares pero con diferente sensibilidad al AHTR. La expresión de PML/RAR alfa confiere un bloqueo de la diferenciación de los blastos leucémicos y sensibilidad al AHTR. Así, el AHTR probablemente convierte PML/RAR alfa en un inductor activo de la diferenciación mieloide posiblemente por disparar su función de activador transcripcional en los genes específicos

\* Hospital de Especialidades, CMN Siglo XXI. IMSS.

blanco del AHTR<sup>6</sup>. El AHTR solo o en combinación con quimioterapia, mejora el intervalo libre de enfermedad comparado con quimioterapia sola. En estudios clínicos prospectivos se ha demostrado RC variando de 72-95% con tratamiento con ácido holo-transretinoico + quimioterapia en enfermos con LMA M3 de novo y 62-75% de supervivencia libre de enfermedad a 3-4 años.<sup>7</sup> Una limitación de la terapia con tretinoína es el desarrollo rápido de resistencia a retinoides. Desde 1992 investigadores chinos demostraron el potencial terapéutico del trióxido de arsénico (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) también en LAM M3.<sup>8,9</sup> Series de casos en el mundo occidental informan que dosis bajas del agente pueden inducir remisión completa en pacientes con LAM M3 sensibles o resistentes al ácido holo-transretinoico.<sup>10</sup> El trióxido de arsénico induce apoptosis en los blastos leucémicos sin provocar diferenciación<sup>11</sup> lo cual le confiere un papel potencial importante como un agente de consolidación después de fármacos citotóxicos y/o agentes de diferenciación. Actualmente se están conduciendo estudios prospectivos en LAM M3 de novo.

### Leucemia en recaída

Estudios fase III de inhibidores competitivos de la glucoproteína P tales como la ciclosporina y sus análogos se están conduciendo actualmente. La resistencia multifármacos gobernada por el gen MDR1 está asociado con la expresión de glucoproteína P.<sup>12</sup> Los análogos de ciclosporina como PSC-833 tiene efecto anti-MDR 1 y no tienen efecto inmunosupresor.<sup>13</sup> A las dosis requeridas para el bloqueo completo de la función de bomba de MDR1, PSC-833 parece no tener efecto en humanos en los sistemas cardiovascular respiratorio o renal, y causa únicamente alteraciones menores en los niveles de aminotransferasas y bilirrubina. La estrategia de bloqueo de MRD-1 puede ser de utilidad clínica si MRD-1 es el principal mecanismo de resistencia en las células leucémicas.

Anti CD33. El antígeno CD33 es un receptor de superficie celular de las células mieloides que no se expresa en las células progenitoras hematopoyéticas multipotentes o en otros tejidos no hematopoyéticos, y se expresa en 90% de las células de LAM. La racionalidad de una terapéutica anti CD 33 reside en lo siguiente: un antígeno blanco

(CD33), un anticuerpo humanizado dirigido al blanco y un agente citotóxico potente unido al anticuerpo monoclonal. El anticuerpo anti CD33 se une al receptor CD33 en la superficie de las células mieloides y se internaliza, la calicheamicina, un antibiótico con actividad antitumoral está unido al anticuerpo por dos moléculas hidrolizables bifuncionales. Las uniones son destruidas *in vivo* permitiendo que la calicheamicina se una al ADN celular para finalmente inducir apoptosis. La liberación del antitumoral por el anticuerpo evita la toxicidad sistémica puesto que la calicheamicina es inactiva cuando está unida al anticuerpo y se activa únicamente a nivel intracelular.<sup>14</sup> Un estudio fase II del anticuerpo conjugado CMA-676 en Norteamérica demostró remisión en 34% (20/59) de enfermos con LAM en primera recaída con un perfil de seguridad favorable. En otro estudio también fase II, en Europa, con el mismo anticuerpo, se logró 32% (8/25) de remisión en enfermos con LAM CD33+. En ambos estudios la mielosupresión fue la toxicidad más importante, no hubo formación de anticuerpos, se observó un síndrome pos infusión caracterizado por fiebre y calosfríos y no hubo mucositis significativa, alopecia, disfunción cardíaca o gastrointestinal. Ambos estudios concluyen que se necesitan análisis adicionales para determinar la duración de la remisión y supervivencia, patrón de recuperación de plaquetas y correlación de la respuesta con factores pronósticos.<sup>15</sup>

### Tratamiento de sostén

Reducción de la duración de la neutropenia con la ayuda de FEC-G o FEC-GM.<sup>16</sup>

Reducción de la frecuencia de la transfusión de plaquetas pos quimioterapia: trombopoyetina, factor de crecimiento de los megacariocitos, interleucina 11.<sup>17</sup>

Modulación de la mucositis inducida por la quimioterapia por interleucina 11.<sup>18</sup>

### Referencias

1. **Mrozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, Bloomfield CD.** Clinical significance of cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997;24:17-31.
2. **Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al.** The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis

- of 1,612 patients entered into the MRC AML trial. *Blood* 1998;92:2322-33.
3. **Bishop JF, Lowenthal PM, Joshua D, et al.** Etoposide in acute non-lymphocytic leukemia. *Blood* 1990;75:27-32.
  4. **Bishop JF, Matthews JP, Youngg GA, et al.** A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:1710-7.
  5. **Grignani F, Ferrucci PF, Testa U, et al.** The acute promyelocytic leukaemia specific PML/RAR alpha fusion protein inhibits differentiation and promotes survival of myeloid precursor cells. *Cell* 1993;74:423-429.
  6. **Raelson JV, Nervi C, Rosenauer A, et al.** The PML/RARalpha oncoprotein is a direct molecular target of retinoic acid in acute promyelocytic leukemia cells. *Blood* 1996;88:2826-2832.
  7. **Lo Coco F, Nervi C, Avvisati G, Mandelli F.** Acute promyelocytic leukemia: a curable disease. *Leukemia* 1998;12:1866-1880.
  8. **Shen Z-X, Chen G-Q, Ni J-H, et al.** Use of arsenic trioxide ( $As_2O_3$ ) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL). II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood* 1997;89:3354-60.
  9. **Niu C, Yan H, Yu T, et al.** Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999;94:3315-24.
  10. **Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al.** Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 1998;339:1341-8.
  11. **Shao W, Fanelli M, Ferrara FF, et al.** Arsenic trioxide as an inducer of apoptosis and loss of PML/RAR alpha protein in acute promyelocytic leukemia cells. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:124-33.
  12. **Kaye SB.** P-glycoprotein (P-gp) and drug resistance- Time for reappraisal? *Br J Cancer* 1993;67:641-43.
  13. **Twentyman P, Bleehen N.** Resistance modification by PSC-833, a novel nonimmunosuppressive cyclosporin A. *Eur J Cancer* 1991;27:1639-42.
  14. **Matthews DC.** The use of monoclonal antibodies in the treatment of AML. *Hematology 1999 (ASH)*, pp139-142.
  15. **Sievers E, Larson RA, Estey E, et al.** Preliminary results of the efficacy and safety of CMA-76 in patients with AML in first relapse. *J Clin Oncol* 1999;18:7<sup>a</sup>
  16. **Löwenberg B, Suciu S, Archimbaud E, et al.** Use of recombinant granulocyte-macrophage Colony - stimulating factor during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia (AML): final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organisation for the Research and treatment of Cancer (EORT-LCG) and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON). *Blood* 1997;90:2952-61.
  17. **Archimbaud E, et al.** Thrombopoietic factors potentially useful in the treatment of acute leukemia. *Leukemia Res* 1998;22:1155-64.
  18. **Sonis S, et al.** The biological basis for the attenuation of mucositis: the example of interleukin-11. *Leukemia* 1999;13:831.34.