

Tratamiento post remisión de la leucemia promielocítica

David Gómez-Almaguer*

La leucemia aguda promielocítica (LAP) es una de las variantes más comunes de las leucemias mieloblásticas en México.^{1,2} Se caracteriza por la presencia de blastos hipergranulares y con cuerpos de Auer notorios, además de acompañarse de alteraciones de la fase plasmática de la coagulación; dentro de la clasificación morfológica FAB se clasifica como la variante M3. Los pacientes presentan por lo tanto alteraciones en la biometría hemática usuales en las leucemias mieloblásticas y por sufrir clínicamente datos hemorrágicos importantes y prolongación del tiempo de protrombina y tromboplastina con fibrinógeno disminuido. Estas alteraciones, compatibles con coagulación intravascular diseminada, se observan en alrededor de 90 % de los pacientes.³

Molecularmente los blastos de estos pacientes presentan un gen quimérico producto de una translocación entre los cromosomas 15 y 17, este gen es el resultado de la fusión del gen PML del cromosoma 15 con el gen RAR o receptor del ácido retinóico que se localiza en el cromosoma 17. Hasta hace algunos años, el tratamiento se basaba en quimioterapia con la combinación usual de antraciclinas y citarabina, con la cual y siempre que se contara con apoyo muy eficaz de plasma y plaquetas, se podía obtener remisión en un poco más de 60% de los casos y remisiones prolongadas en tan solo 30-40% de los enfermos.³

Con el advenimiento de los retinoides, productos naturales o sintéticos derivados de la vitamina A, se observó que estas sustancias son capaces de promover la diferenciación celular mediante la interacción con genes específicos. El ácido holotransretinóico (ATRA) es el producto capaz de degradar el gen PML-RAR e inducir maduración o diferenciación de promielocitos anormales en granulocitos en pacientes con LAP, tanto *in vitro* como *in vivo* y puede inducir remisión en la mayoría

de los pacientes con LAP, mejorando rápidamente la coagulopatía, sin producir los efectos negativos de la quimioterapia, especialmente la mielodestrucción o la aplasia secundaria y transitoria.

El tratamiento con ATRA no es curativo y su efecto es transitorio, por lo que una vez que se ha establecido que todos los pacientes se pueden beneficiar de ATRA en un inicio, queda la pregunta importante ¿cual es el mejor tratamiento post-remisión en el paciente con LAP?. En las siguientes líneas se discute esta interrogante.

Importancia del tratamiento inicial

El tratamiento de inducción a la remisión tiene importancia en la evolución a largo plazo en la mayoría de los pacientes con leucemia aguda mieloblástica. En la LAP el tratamiento con ATRA inicial seguido de quimioterapia es una buena opción, sin embargo, un estudio reciente confiere al uso de ATRA más quimioterapia como la mejor opción. De esta forma se sugiere que al inicio el paciente recibe ATRA por varios días, por ejemplo 5-10 días, tiempo necesario para evitar hemorragia y observar los primeros signos de maduración de los promielocitos neoplásicos, al momento que la cuenta leucocitaria se eleva, se inicia la quimioterapia con base predominantemente en antraciclinas con o sin el uso de citarabina, porque en esta leucemia se otorga un papel más relevante a las antraciclinas y menos relevante o posiblemente intrascendente al uso del ARA-C. Este esquema de inducción suele ser bien tolerado, sin agregar un mayor riesgo al paciente, con un período de aplasia menos grave que el usualmente observado en otras leucemias mieloblásticas y evita aparentemente el síndrome de ATRA sin requerirse el uso de corticoesteroides en dosis importantes.⁴

*Hospital Universitario, UANL.

El uso del mejor esquema de inducción a la remisión agrega mayores posibilidades de curación en pacientes con LAP.

Tratamiento post-remisión

Si bien algunos pacientes pueden obtener la curación con el tratamiento inicial, la frecuencia de recaídas obliga a intentar tratamientos de consolidación y continuación o mantenimiento.

El uso de consolidación es importante, ya que las posibilidades de curación mejoran notablemente. Se sugiere utilizar por lo menos 2 ciclos de consolidación con quimioterapia basada en antraciclinas, 3-5 días de antraciclinas a dosis habituales por ciclo suelen ser suficientes. El uso de ARA-C es cuestionable en la actualidad y tiende a abandonarse. Hasta 95% de los pacientes puede obtener remisión molecular al final de la consolidación.^{3,4}

Si bien en la leucemia mieloblástica en general el uso de mantenimiento prolongado es cuestionable, en la LAP existen evidencias de su utilidad. Estudios previos a la época del ATRA indican que el uso de mercaptopurina y metotrexato por vía oral en forma continua o intermitente es útil en esta enfermedad. Si bien estos fármacos son aparentemente poco útiles en el tratamiento de otras variedades de leucemias mieloblásticas su uso en estudios con gran número de pacientes con LAP apoyan su uso.⁵

El ATRA es útil generalmente cuando un paciente con LAP recae, usualmente se puede inducir nuevamente remisión con el mismo medicamento con o sin utilizar quimioterapia. Este conocimiento nos permite anticipar que el uso de ATRA durante la terapia de continuación puede agregar beneficios evidentes. Por tanto si el uso de mercaptopurina-metotrexato ha producido resultados alentadores, la lógica indicó que combinar ATRA en forma intermitente y quimioterapia durante el mantenimiento de la remisión podía ser útil. En 1999 se publican los resultados del grupo europeo en relación con el tratamiento de la LAP, en este estudio se concluye que el uso de mercaptopurina-metotrexato en combinación con ATRA es superior a otras modalidades de tratamiento. Se utilizaron mercaptopurina a razón de 90mg/m² por día en forma continua y 15 mg de metotrexato /m² una vez a la semana, ambos por vía oral. Además se administró ATRA a

razón de 45 mg/m² por día por 15 días cada 3 meses. La duración de este tratamiento fue por 2 años a partir del inicio del mantenimiento. Los resultados demostraron claramente y con estadística significativa, que la combinación de ATRA y quimioterapia es superior. Solamente recayeron 6 pacientes de un total de 74 enfermos. Todos los grupos control que incluían pacientes sin mantenimiento, o sin ATRA o sin quimioterapia, mostraron un número mayor de recaídas. Este estudio es muy relevante por ser prospectivo e incluir un número superior a 400 pacientes.⁴

Con respecto al trabajo anterior, cabe la pregunta: ¿ qué pasará después de 2 años de tratamiento con quimioterapia y ATRA?, la respuesta obviamente no es clara, sin embargo, hemos observado recaídas después de 2 años de tratamiento de continuación e incluso en pacientes con estudio molecular negativo para la presencia del gen PML-RAR. Es necesario considerar la posibilidad de que el tratamiento de continuación prolonga la remisión y no necesariamente cura a todos los pacientes que después de 2 años de tratamiento de mantenimiento, se mantienen en remisión clínica, hematológica y molecular.

En el Hospital Universitario de la UANL seguimos un programa que incluye ATRA y antraciclinas en la inducción de remisión. Se inicia ATRA y se agrega antraciclinas después de 5-8 días, momento en el cual las manifestaciones hemorrágicas han cedido y se inicia la leucocitosis inducida por ATRA. Posteriormente a la remisión se administra tratamiento de consolidación con antraciclinas y se inicia posteriormente mantenimiento con 6MP y MTX por 30 días, posteriormente se interrumpe la quimioterapia y se agrega ATRA a razón de 25 mg/m² por día por 7 días y se descansa una semana para administrar nuevamente ATRA por 7 días, seguido de otra semana de descanso para reanudar nuevamente la quimioterapia. Esta alternancia de quimioterapia y ATRA se prolonga por 2 años. La razón de usar dosis bajas de ATRA es que se ha establecido que esta dosis suele ser suficiente y además, obviamente, es de menor costo. El ATRA intermitente y no continuo, por lo menos *in vitro*, parece ser una mejor opción en un paciente en remisión. Los resultados hasta ahora, en un número reducido de pacientes, son excelentes, el tratamiento es económico y muy tolerable.

Otros tratamientos

Otra opción terapéutica en cualquier leucemia mieloblástica es el trasplante de médula ósea en cualquiera de sus versiones: autólogo, alogénico convencional o minitrasplante alogénico. Tomando en cuenta los resultados excelentes del tratamiento convencional, consideramos que el trasplante solo debe de intentarse ante la presencia de resistencia o recaída de la enfermedad. Debe de preferirse el trasplante alogénico y probablemente el minitrasplante e idealmente intentarlo una vez que nuevamente se ha obtenido remisión.

Recientemente se ha señalado que la combinación de G-CSF y ATRA puede ser útil en casos resistentes. Esta opción requiere confirmación. Por otra parte es ahora claro que el arsénico es activo en el tratamiento de la LAP, e incluso puede inducir remisión en pacientes refractarios o en recaída y previamente multitratados. Este compuesto y en especial el trióxido de arsénico, induce apoptosis de las células neoplásicas y tiene una toxicidad razonable. En experimentos en animales, el ATRA y el arsénico muestran actividad sinérgica, lo cual pudiera en el futuro ser otra opción en el tratamiento postremisión, ya sea como un complemento al tratamiento inicial con quimioterapia-ATRA o bien en aquellos pacientes que por PCR muestren actividad "molecular" de la enfermedad.^{6,7}

Finalmente, no queda aún claro cual es el papel del seguimiento molecular de la enfermedad, es decir la búsqueda de enfermedad mínima residual. Parece lógico buscar en todos los pacientes, en remisión aparente, si persisten los cambios moleculares anormales. El problema que nos queda a los clínicos, es la toma de decisiones si el

resultado es positivo en un paciente que termina su tratamiento post-remisión. Por el momento no es claro si se debe de intentar un tratamiento agresivo en ellos o solo continuar la terapia, o bien únicamente vigilarlos estrechamente. El tiempo y la experiencia deben de contestar esta interrogante, por el momento debemos hacer esfuerzos para estudiar molecularmente a todos los pacientes.

Referencias

1. **Almaguer-Gaona C, Cantú-Rodríguez OG, Hernández-Garza NE, Gómez- Almaguer D.** Leucemia aguda. Observaciones epidemiológicas en el Hospital Universitario Dr José Eleuterio González de la UANL. *Med. Universitaria.* 1998;1:15-17.
2. **Ruiz-Arguelles GJ.** Promyelocytic leukemia in mexican mestizos. *Blood* 1997;89:348-349.
3. **Lo Coco F, Nervi C, Avvisati G, Mandelli F.** Acute promyelocytic leukemia: a curable disease. *Leukemia* 1998;1866-1880.
4. **Fenaux P, Chastang C, Chevret S et al.** A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1192-1200.
5. **Kantarjian HM, Keating MJ, McCredie KB, Freireich EJ.** Role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 1987;59:1258-1263.
6. **Niu C, Yan H, Sun HP, et al.** Treatment of de novo and relapsed acute promyelocytic leukemia patients with arsenic trioxide (Abstract 2796). 40th Annual Meeting of the American society of Hematology, Miami FL, 1998.
7. **Soignet S, Kantarjan H, Frankel S, et al.** Arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: Results of initial US pilot and multicenter trials (Abstract 1992). 40th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Miami FL, 1998.