

Quimioterapia versus minitrasplante en el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica

Guillermo J. Ruiz-Argüelles*

El tratamiento de los pacientes con leucemia aguda mieloblástica (LAM) en quienes se ha logrado la primera remisión completa (RC) con quimioterapia es aún controvertido. Los estudios de identificación de enfermedad residual mínima, ya sea por citometría de flujo o por medio de biología molecular, han cambiado el concepto de RC y han incidido en los tratamientos y en el análisis de los resultados. Se han hecho estudios para analizar fundamentalmente tres modalidades terapéuticas en pacientes con LAM en primera RC: trasplante alogénico de médula ósea (ALO-TMO), trasplante autólogo de médula ósea (AUTO-TMO) y quimioterapia (QT). Por medio de meta-análisis de los estudios que han analizado los resultados de estas tres modalidades terapéuticas ha sido posible identificar factores pronóstico en LAM entre los que sobresalen la edad del paciente, las alteraciones citogenéticas y el tiempo para lograr la primera RC. Es claro que las alteraciones citogenéticas tienen mucho valor en el pronóstico y en consecuencia en la selección de alguno de estos tratamientos post-remisión en LAM.

Grupos de riesgo de acuerdo a las alteraciones genéticas

En pacientes con LAM, las alteraciones genéticas favorables o de buen pronóstico son la t(15:17), la t(8:21) y la t(16:16) o inv16; las alteraciones genéticas intermedias son la trisomía 8, la trisomía 21 y la t(6:9), en tanto que las alteraciones genéticas de mal pronóstico son monosomía 5, del (5), monosomía 7, del (7) y del (11).

Tratamiento post-remisión de acuerdo a las alteraciones genéticas

Los pacientes con t(15:17) tienen un pronóstico muy bueno si se induce la remisión con tretinoína (ATRA) y QT. Con el empleo del ATRA, la leucemia

promielocítica, la LAM más frecuente en México, se ha convertido en la leucemia de mejor pronóstico. El tratamiento post-RC con ATRA continuo o intermitente acompañado de QT oral con mercaptopurina y/o metotrexato es probablemente la mejor elección y en ellos no se ha mostrado beneficio del ALO-TMO o del AUTO-TMO. Los pacientes con alteraciones genéticas en las que participa el core-binding-factor (CBF): t(8:21) y t(16:16) tienen muy buen pronóstico si se usan consolidaciones y tratamientos post-remisión con dosis altas de citarabina luego de haber logrado la RC; en estos pacientes hay datos que sugieren que el ALO-TMO podría ser mejor opción que el AUTO-TMO o la QT. La supervivencia (SV) a 7 años de los pacientes con LAM en primera RC tratados con ALO-TMO son de 51%, 40% y 6% respectivamente para los grupos de riesgo genético bajo, intermedio o alto, respectivamente. Los pacientes con alteraciones en los cromosomas 5 ó 7 tienen SV similares si se usa QT, ALO-TMO o AUTO-TMO, lo que indica que el pronóstico sigue siendo muy malo independientemente del tipo de tratamiento post-RC que se elija.

Alotrasplante, autotrasplante o minitrasplante

Es importante considerar algunos datos de estas tres opciones terapéuticas que pueden emplearse en pacientes con LAM en primera RC: El ALO-TMO tiene una mortalidad de 30-50%, el AUTO-TMO de aproximadamente 10% y el trasplante alogénico no-mieloablativo o minitrasplante (MINI-TMO) de menos del 10%. A diferencia del ALO-TMO, el MINI-TMO puede llevarse a cabo en pacientes añosos o debilitados por tratamientos previos o por otros padecimientos. Por otro lado, es claro que las recaídas son más frecuentes en pacientes sometidos a AUTO-TMO y que la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) sigue siendo un problema en pacientes sometidos tanto a ALO-TMO como a MINI-TMO. Ponderando todas

* *Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C. San Francisco No. 1626-406 Col. Del Valle C.P. 03100 México, D.F. Tel. 55341856 Te/Fax: 55241112.*

estas ventajas y desventajas, además de otros factores, cabe señalar que en más de mil pacientes con LAM trasplantados en primera RC, se han obtenido datos que indican que el ALO-TMO y el AUTO-TMO producen SV a largo plazo similares, tanto en pacientes en grupos citogenéticos favorables como intermedios, sobre todo si se usan métodos para depurar la médula ósea (MO) o la sangre periférica (SP) de células malignas. La utilización de MO o de SP en los alotrasplantes se asocia a resultados similares, con datos que indican que es más barato y efectivo hacer los trasplantes de SP, aun cuando hay mayor frecuencia de EICH si se emplea SP. Es claro que los AUTO-TMO deben hacerse ahora sólo con SP y que estos procedimientos pueden hacerse de manera totalmente extrahospitalaria, lo que abarata considerablemente los costos. No hay datos que comparen QT, AUTO-TMO o ALO-TMO con MINI-TMO en pacientes con LAM en primera RC. Usando un esquema de acondicionamiento mielosupresor y no-mieloablativo, nosotros hemos llevado a cabo 17 MIN-TMO alogénicos con células SP; de ellos, tres han sido pacientes con LAM en primera RC. La media de recuperación de >500 neutrófilos fue de 11 días (rango 9-21), en tanto que la media de recuperación de >10 000 plaquetas fue de 12 días (rango 10-27). Siete pacientes no necesitaron transfusiones de eritrocitos ni requirieron transfusiones de plaquetas. En trece pacientes (76%) el procedimiento se llevó a cabo de manera totalmente extrahospitalaria. Los tiempos de vigilancia post-trasplante oscilan entre 1 y 14 meses: 5/17 pacientes desarrollaron EICH aguda y 3/10 EICH crónica. La SV a 12 meses es de 70% y la mediana de SV no se ha alcanzado. Han fallecido 5 pacientes de todo el grupo (29%), tres por recaída de la neoplasia y dos por EICH. Los tres pacientes con LAM se encuentran en RC a los 4, 6 y 9 meses después del trasplante. La mortalidad atribuible al trasplante fue de 6%. En nuestra experiencia, el costo promedio de cada trasplante fue de 18 mil dólares americanos, cifra considerablemente menor que la de los ALO-TMO convencionales. Se desconocen los efectos a largo plazo del MINI-TMO como son la prevalencia y gravedad de la EICH, y la frecuencia de recaídas post-TMO. Sin embargo, dado que el MINI-TMO es considerablemente más barato y seguro que el ALO-TMO, es posible que el procedimiento se convierta en el futuro en otra opción

terapéutica para pacientes con LAM en RC. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos comparativos para definir el verdadero papel de los trasplantes no-mieloablativos en el tratamiento de los pacientes con LAM en primera remisión.

Referencias

1. **Gorin NC.** Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. En Schechter GP, Hoffman R, Schrier SL.: Hematology 1999. The American Society of Hematology Education Program Book. Washington, U.S.A. 1999. p 119-137.
2. **Ruiz-Argüelles GJ, Garcés-Eisele J, Ruiz-Argüelles A.** Molecular follow-up of patients with promyelocytic leukaemia treated with all trans-retinoic acid. Clin Lab Haematol 1998, 20:173-176.
3. **Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Delgado-Lamas JL, Gómez-Almaguer D.** All trans-retinoic acid decreases early mortality in patients with promyelocytic leukemia and can be given entirely on an outpatient basis. Am J Hematol 1999; 62:139-143.
4. **Ruiz-Argüelles GJ, Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Arizpe-Bravo D, Marín-López A.** Non-cryopreserved unmanipulated hematopoietic peripheral blood stem cell autotransplant program: Long-term results. Arch Med Res 1999; 30:380-384.
5. **Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OE, Hernández NE.** Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. Bone Marrow Transpl 2000. En prensa.
6. **Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, Pérez-Romano B, Marín-López A, Delgado-Lamas JL.** Non-cryopreserved peripheral blood stem cells autotransplants for hematological malignancies can be performed entirely on an outpatient basis. Am J Hematol 1998; 58:161-164.
7. **Champlin R.** Nonmyeloablative chemotherapy with allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for malignancies. In Schechter GP, Hoffman R, Schrier SL.: Hematology 1999. The American Society of Hematology Education Program Book. Washington, U.S.A. 1999. pp. 413-416.
8. **Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Velázquez-Ferrari MA, Ruiz-Argüelles A.** Salvage nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in two adults with advanced stages of leukemia. Enviado.
9. **Ruiz-Argüelles GJ, Reyes-Núñez V, Pérez-Romano B, Ruiz-Argüelles A, Ramírez-Cisneros F, López-Martínez B, López-Tapia JD, Rivadeneyra-Espinoza L.** Assessment of residual disease in acute leukemia by means of polymerase chain reaction: A prospective study in a single institution. Rev Invest Clín Mex 2000, En prensa.
10. **Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, González-Llano O, Cantú OE, Hernández NE.** Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. Blood 1999; 94 (Suppl 1):382b.