

Tratamiento actual de la leucemia promielocítica aguda

Miguel A. Sanz*

Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

RESUMEN

Actualmente la curación es una realidad para la mayoría de pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) mediante la combinación de ácido holo-trans retinóico (ATRA) y quimioterapia basada en antraciclinas. De hecho, diversas estrategias basadas en esta combinación han logrado aumentar la supervivencia libre de enfermedad y el potencial curativo a más de 80% de los pacientes que alcanzan remisión completa (RC). Hoy en día, las excepciones para usar regímenes de inducción basados en la combinación de ATRA y quimioterapia deben ser consideradas sólo en pacientes individuales en los que ésta esté contraindicada. Éste es el caso de pacientes con afectación grave de un órgano esencial (hígado, pulmón, corazón), en tratamiento anticoagulante, pacientes muy ancianos y otros en los que la toxicidad de una quimioterapia intensiva pueda anticiparse inaceptable.

Palabras clave:

Leucemia promielocítica aguda, ATRA, trióxido de arsénico

SUMMARY

At present, cure is a reality for most patients with acute promyelocytic leukemia (APL) using the combination of all-trans retinoic acid (ATRA) and anthracycline-based chemotherapy. In fact, several strategies based on this combination have been able to increase disease-free survival and potential cure for >80% of patients who achieved complete remission. Today, the exceptions for use of induction schemes based on the combination of ATRA and chemotherapy should only be considered in individual patients in which it is contraindicated. This is the case for patients with severe essential organ (liver, lung, heart) involvement, on anticoagulant treatment, very elderly patients and others in which the toxicity of an intensive chemotherapy may be unacceptable.

Key words:

Acute promyelocytic leukemia, all-trans retinoic acid, arsenic trioxide

Introducción

El actual consenso sobre el tratamiento de inducción a la remisión más apropiado, una vez que el diagnóstico genético se ha confirmado, consiste en la administración de ATRA y quimioterapia basada en antraciclinas.¹⁻³ El tipo de antraciclina, generalmente daunorubicina o idarubicina, y si ésta debe combinarse con citarabina, permanece controvertido. Con una y otra opciones de quimioterapia asociada a ATRA se obtienen tasas de RC superiores a 90% con una virtual ausencia de resistencias, siendo las causas de fracaso atribuibles mayoritariamente a la interurrencia de hemorragias o infecciones letales. Actualmente, las excepciones para usar regímenes de inducción basados en la combinación de ATRA y quimioterapia deben ser consideradas sólo en pacientes individuales en los que ésta esté contraindicada. Éste es el caso de pacientes con afectación grave de un órgano esencial (hígado, pulmón, corazón), en tratamiento anticoagulante, pacientes muy ancianos y otros en los que la toxicidad de una quimioterapia intensiva pueda anticiparse inaceptable. En estos casos, el trióxido de arsénico (ATO) ha emergido recientemente como una alternativa apropiada.¹

A diferencia del tratamiento de inducción, no hay el mismo grado de consenso sobre el tratamiento postremisión más apropiado, excepto para dar al menos 2-3 ciclos de quimioterapia. Aunque el beneficio terapéutico de añadir ATRA al tratamiento de consolidación no ha sido demostrado en estudios aleatorizados, las comparaciones históricas de estudios consecutivos llevados a cabo separadamente por los grupos GIMEMA² y PETHEMA³ sugieren que la combinación de ATRA y quimioterapia en la consolidación podría también contribuir a mejorar los resultados terapéuticos en la LPA cuando se compara con la administración de quimioterapia sola. Otra contribución de los estudios mencionados^{2,3} ha sido el diseño de estrategias adaptadas al riesgo para administrar tratamientos de consolidación de distinta intensidad de acuerdo a grupos de riesgo de recaída predefinidos.⁴ Dicha estrategia parece resultar apropiada para minimizar la morbilidad y mortalidad relacionada con los efectos tóxicos del tratamiento y mantener el potencial curativo para cada grupo de riesgo.

En relación con el tratamiento de mantenimiento post-consolidación, éste es también actualmente materia de debate. Es cierto que el beneficio demostrado en dos estudios aleatorizados^{5,6} por tratamientos de mantenimiento basados

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Miguel A. Sanz. Coordinador del Grupo PETHEMA, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España. Correo electrónico: msanz@uv.es

en la administración de ATRA, con o sin quimioterapia a bajas dosis con metotrexate y 6-mercaptopurina, ha sido cuestionado principalmente por otros dos estudios también al azar, llevados a cabo separadamente por el grupo italiano GIMEMA⁷ y el grupo japonés JALSG,⁸ que no demostraban beneficio con la administración de mantenimiento. No obstante, el estudio italiano ha sido sólo reportado en forma de comunicación oral al ASH, pero no publicado en extenso, y el estudio japonés usaba 6 ciclos de quimioterapia de mantenimiento intensificada sin ATRA. Estos resultados aparentemente contradictorios podrían mostrar que el beneficio del mantenimiento dependería de la capacidad de erradicar la enfermedad residual mínima que eventualmente pudieran tener las diferentes opciones del tratamiento administrado antes del mantenimiento, es decir, de la inducción y la consolidación. Entre tanto no se dilucide mejor el papel del mantenimiento en cada contexto preciso, el grupo PETHEMA ha optado por mantener esta fase terapéutica en todos los estudios diseñados hasta la fecha.

La experiencia del grupo PETHEMA (estudios LPA96 y LPA99)

Usando monoterapia con antraciclina en la inducción y consolidación, seguido de un tratamiento de mantenimiento con ATRA y bajas dosis de metotrexate y 6-mercaptopurina, el grupo PETHEMA ha reportado una alta eficacia antileucémica, moderada toxicidad y un alto grado de adscripción al protocolo.^{3,9} Una reciente actualización de los resultados terapéuticos obtenidos en dos estudios sucesivos llevados a cabo entre 1996 y 2005 (protocolos LPA96 y LPA99), incluyendo 732 pacientes consecutivos con LPA *PML/RARA* positiva de nuevo diagnóstico reportó unos excelentes resultados que brevemente recordamos en esta presentación. Las tasas de remisión completa fueron similares en uno y otro estudios LPA96 y LPA99, 90.7 y 91.1%, respectivamente. Los fallos de inducción fueron debidos principalmente a muerte durante la inducción a la remisión, confirmándose la virtual ausencia de resistencia. La mortalidad fue principalmente debida a hemorragia (5%), infección (2.1%) y síndrome de diferenciación (1.4%). Aparentemente, el uso profiláctico de ácido tranexámico y prednisona en el estudio LPA99 no tuvo un impacto en la disminución de la mortalidad atribuible a hemorragia o al síndrome de diferenciación cuando se comparó con las tasas de mortalidad del estudio LPA96 en el que no se usaron dichas profilaxis. Es de resaltar que el estudio de factores pronósticos de respuesta a la inducción con el régimen AIDA puso en evidencia el valor predictivo independiente de distintas características pretratamiento. Así, un valor anormal de creatinina, un recuento elevado de blastos en sangre y la presencia de coagulopatía fueron reconocidos como factores pronósticos independientes de muerte hemorrágica. En cambio, una muerte de causa infecciosa se correlacionó con la edad superior a 60 años, en hombres y si presentaban fiebre en el momento del diagnóstico. Los factores predictivos de muerte atribuible a síndrome de diferenciación fueron un estado clínico más afectado (ECOG >1) y niveles de albumina sérica bajos.

Con respecto a los resultados post-remisión, una reciente actualización de los resultados obtenidos con una estrategia

de consolidación adaptada al riesgo (protocolo LPA99),⁹ en la que los pacientes de riesgo intermedio y alto recibieron consolidación reforzada con la adición de ATRA en los 3 ciclos y moderado incremento de la dosis de idarubicina en los ciclos 1 y 3, mostró incidencia acumulativa de recaídas y supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, de 11 y 84%, respectivamente. Estos resultados se comparan favorablemente con los obtenidos previamente con el protocolo LPA96 ($p = 0.019$; $p = 0.04$), confirmándose la alta eficacia antileucémica, baja toxicidad y alto grado de adscripción al protocolo que se había reportado en un análisis interino previo.³ Esta mejora de la eficacia antileucémica es atribuible a las modificaciones hechas en la consolidación adaptada al riesgo. No obstante, aunque no se puede establecer la contribución relativa de estas modificaciones (adición de ATRA y reforzamiento de la dosis de antraciclina) a los resultados terapéuticos, es muy probable que la adición de ATRA haya jugado un importante papel.

Estrategia actual de PETHEMA (protocolo LPA2005)

Tras un análisis crítico de la experiencia acumulada con los protocolos LPA96 y LPA99, comentada más arriba, se consideran las siguientes oportunidades de mejorar los resultados terapéuticos diseñando un nuevo protocolo que se inició en julio de 2005: 1) La observación de una ausencia de recaídas en la pequeña fracción de pacientes con riesgo bajo e intermedio que por alguna razón habían recibido una consolidación incompleta, no indujo a considerar la posibilidad de introducir una discreta reducción de la intensidad quimioterápica en dicho subgrupo de pacientes. Ésta consiste en reducir la administración de mitoxantrone en el segundo ciclo de la consolidación de 5 a 3 días; 2) la administración simultánea de ATRA y quimioterapia en la consolidación podría extenderse a los pacientes de riesgo bajo, que en el protocolo LPA99 no se había hecho; y 3) los excelentes resultados reportados recientemente por el Grupo GIMEMA² en los pacientes de riesgo alto con menos de 60 años combinando ATRA, antraciclina y citarabina indujo a investigar dicha estrategia en este subgrupo de pacientes. El beneficio de la administración de citarabina podría también encontrar soporte en un reciente estudio conjunto llevado a cabo por PETHEMA y el European APL group,¹⁰ en el que se mostró tendencia a favor de la administración de este agente sólo en los pacientes de riesgo alto. Los resultados preliminares de este estudio basados en más de 300 pacientes reclutados y que fueron reportados recientemente al ASH 2008, muestran que, comparado con el protocolo LPA99, se produjo reducción significativa de la toxicidad en el segundo ciclo de consolidación atribuible a la reducción de la dosis de mitoxantrone en los pacientes de riesgo bajo e intermedio. En los pacientes de riesgo alto, la combinación de Ara-C con ATRA + Idarubicin en los ciclos 1 y 3 resultó significativamente más baja tasa de recaídas, aunque con incremento tolerable de la toxicidad.¹¹

Referencias

1. Sanz MA, Fenaux P, Lo-Coco on behalf of the European APL Group of Experts. Arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. A review of current evidence. *Haematologica* 2005;90:1231-1235.

2. **Lo Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al.** Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation: results of the AIDA-2000 trial of the Italian GIMEMA group. *Blood* 2004;104:392[abstract].
3. **Sanz MA, Martin G, Gonzalez M, et al.** Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood* 2004; 104:3490-3493.
4. **Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, et al.** Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96:1247-1253.
5. **Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al.** All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997;337:1201-1208.
6. **Fenaux P, Chastang C, Sanz MA, et al.** A randomized comparison of 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.
7. **Avvisati G, Petti MC, Lo Coco F, et al.** AIDA: The Italian Way of treating acute promyelocytic leukemia (APL), Final act. *ASH Annual Meeting Abstracts*. *Blood* 2003;102:142a.
8. **Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et al.** A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RAR_α transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood* 2007;110:59-66.
9. **Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, et al.** Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA group. *Blood* 2008;112:3130-3134.
10. **Ades L, Sanz M, Chevret S, et al.** Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2007 Nov 1; [Epub ahead of print]
11. **Sanz MA, Montesinos P, Holowiecka A, et al.** Risk-Adapted Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: Results of the PETHEMA LPA2005 Trial Using All-Trans Retinoic Acid and Anthracycline with Cytarabine for High-Risk Patients *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2008;112:138.