

LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

EXPERIENCIA ARGENTINA CON ACIDO TRANS-RETINOICO

ELSA NUCIFORA¹, DOROTEA FANTL¹, SOFIA GOLDSTEIN², GUSTAVO KUSMINSKY³¹ Hospital Italiano; ² Hospital Durand; ³ Instituto Alejandro Fleming, Buenos Aires

Resumen: Hemos tratado 77 pacientes con leucemia aguda promielocítica (LPA), con un protocolo abierto siendo evaluables 66 (59 de novo, 6 recaídas, 1 secundaria a una mielodisplasia) con ácido all-transretinoico en la inducción. Recibieron una dosis de 45 mg/m²-30 mg/m² hasta la remisión. De los 64 pacientes evaluables para remisión, 50 la alcanzaron (78%); de los 14 pacientes que no la lograron, 10 fallecieron por sangrado, 3 por síndrome retinoico. A los 49 pacientes en remisión se les propuso tratamiento post-remisión; 6 no pudieron hacerlo y de ellos 5 fallecieron; para el resto de la población la sobrevida libre de enfermedad fue, al año, del 81% (IC95 90%-66%) y a los 2 años de 74% (IC 91%-52%). Nuestros resultados son similares a los de otros grupos y nos parecen satisfactorios para continuar con el mismo protocolo.

Palabras clave: leucemia aguda promielocítica, ácido trans-retinoico

El tratamiento de las leucemias agudas ha visto en las últimas dos décadas una progresión lenta de sus resultados terapéuticos. Pocos avances han ocasionado un cambio tan radical en el modo de tratar estas enfermedades como lo ha sido el demostrado con el ácido transretinoico (ATRA) en la leucemia promielocítica aguda (LPA)^{1, 2, 3, 4, 5}.

El ATRA fue introducido en el tratamiento de la LPA en 1988². Se demostró que en esta enfermedad existe una alteración molecular específica del gen que codifica al receptor alfa del ácido retinoico (RAR alfa), subyacente en la translocación de los cromosomas 15 y 17. La anomalía fusiona al gen PML, ubicado en el cromosoma 15, junto con el RAR alfa, en el cromosoma 17. Se produce de esta forma un producto de fusión que guarda, probablemente, una importante relación con el desarrollo de la leucemia⁶. El ATRA ha

representado un adelanto significativo en la comprensión de los eventos que involucra la leucemogénesis y su interacción en el nivel molecular, pero fundamentalmente ha permitido comprobar que es posible obtener la remisión de una enfermedad neoplásica mediante la diferenciación del clon patológico, evitando numerosos fenómenos de citotoxicidad.

La LPA comprende al 10-15% de las leucemias mieloblásticas agudas (LMA). El grupo FAB la ha clasificado como M3 dentro de las LMA⁷. Tradicionalmente se la ha considerado una de las formas asociadas a mayor morbimortalidad precoz, debido a una diátesis hemorrágica producida por una coagulopatía compleja en la que intervienen la trombocitopenia, consumo, fibrinólisis y proteólisis inespecífica a partir de la liberación de los productos de los promielocitos leucémicos. Este síndrome hemorrágico se ve incrementado con el inicio de la quimioterapia de inducción convencional^{8, 9, 10}.

En marzo de 1992 se activó el protocolo argentino de tratamiento de LPA con ácido transretinoico (ATRA). Sus resultados son motivo de esta comunicación.

Recibido: 7-V-1996

Aceptado: 22-V-1996

Dirección postal: Dra. Elsa Nucifora, Pumacahua 34, 1408 Buenos Aires, Argentina

Material y métodos

Este estudio comprende a 66 pacientes con LPA ingresados al Protocolo entre el 1º de marzo de 1992 y el 28 de febrero de 1995. El diagnóstico de LPA fue realizado por la identificación morfológica de la misma. No se exigió la aplicación de inmunofenotipificación, estudio citogenético ni molecular, como condición de entrada. Se incluyeron pacientes con LPA de novo, en recaída y con leucemia secundaria, no existiendo límite de edad. Los pacientes, o en caso de los menores sus familiares responsables, debían prestar su consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con imposibilidad de recibir tratamiento por vía oral por padecer accidentes cerebrovasculares y/o respiración asistida. El ATRA fue suministrado para uso compasivo por Hoffman La Roche Basilea en cápsulas gelatinosas de 10 mg.

Tratamiento de inducción. La droga se administró en una dosis diaria de 45 mg/m² de superficie corporal dividida en tres tomas, durante 40-60 días, hasta la remisión. A partir de mayo de 1994 la dosis diaria se redujo a 30 mg/m² de superficie corporal, siguiendo el criterio de consenso internacional. El ATRA se indicó inmediatamente de conocido el diagnóstico, sin administración previa de inhibidores de la xantinaoxidasa u otro fármaco, o de alguna forma de corrección de la coagulopatía.

Los pacientes recibieron soporte transfusional para mantener el recuento de plaquetas > 20.000 mm³ y de Hto > 30%. Se dejó a criterio de los médicos responsables la decisión de tratar con heparina la coagulopatía presente. La remisión completa (RC) se definió por la hemoglobina > 11g%, leucocitos de sangre periférica en rango normal, recuento plaquetario de 100.000 mm³ como límite inferior y menos de 5% de promielocitos en médula ósea; la persistencia de rasgos displásicos no modificó la consideración de remisión. Se definió resistencia a la falta de corrección o agravamiento de las alteraciones hemostáticas, disminución del recuento de plaquetas y a la falta de aparición de signos de maduración en un período de hasta 20 días o menos, si el estado del paciente indicaba agravamiento; se aconsejó la suspensión del ATRA para administrar el tratamiento antileucémico convencional.

Leucocitosis inducida por el tratamiento con ATRA. Manejo del síndrome retinoico (SR).

Se aconsejó la administración precoz de esteroides cuando el paciente presentase leucocitosis igual o superior a 15.000/mm³, mantenido hasta la normalización del recuento leucocitario. En casos de leucocitosis muy superiores se aconsejó la administración de Hidroxiurea o Arabinósido de Citosina en dosis bajas.

En caso de la presencia de SR se indicó alta dosis de corticosteroides y soporte de acuerdo a las necesidades, con apoyo respiratorio mecánico ante evidencias de insuficiencia respiratoria.

Manejo de otras toxicidades atribuidas al ATRA

El dolor óseo, de aparición entre 7 y 14 días, se trató con analgésicos comunes y con opiáceos, en caso que no fuese tolerable. La cefalea, de no ser tolerable y/o que se presentase acompañada por vómitos y/o otras manifestaciones de hipertensión endocraneana, fue motivo de suspensión del tratamiento y reinicio con la mitad de la dosis 48 horas después.

Tratamiento post inducción

Se propuso como tratamiento de consolidación dos cursos de arabinósido de citosina en alta dosis (2 g/m² de superficie corporal por 8 dosis) e Idarrubicina 12 mg/m² diariamente en tres dosis con un intervalo entre ambos cursos de cuatro a seis semanas.

De no ser posible seguir este programa el centro administraba al paciente el esquema adecuado a su situación.

Pacientes

En el período de 36 meses se comunicaron 77 pacientes con diagnóstico de LPA, de los cuales pudieron ser incorporados 66 (no ingresaron 4 por error de diagnóstico, 4 por haber recibido quimioterapia concomitante, 3 no alcanzaron a recibir la medicación).

Se analizaron 66 pacientes de los cuales 39 eran hombres y 27 mujeres, con edad media de 34,5 años (rango 6 a 74); diez de ellos eran menores de 16 años. LPA de novo: 59; 6 eran pacientes en recaída después de un tratamiento inicial con quimioterapia; un paciente era portador de LPA secundaria a un síndrome mielodisplásico. Cuatro pacientes tenían antecedentes o eran, al momento del diagnóstico de LPA, portadores de otras neoplasias. Dos mujeres tenían antecedentes de cáncer de mama, pero no habían recibido tratamiento citostático previo; un paciente presentó concomitantemente cáncer de esófago; otro, cáncer temprano de estómago.

Del total, 44 pacientes fueron atendidos en centros de la ciudad de Buenos Aires y 22 en ciudades del interior.

Resultados

De los 66 pacientes incorporados al protocolo, 2 se perdieron en el seguimiento con períodos muy breves de observación por lo cual quedaron 64 pacientes evaluables. De 64 pacientes evaluables 50 consiguieron la RC (78%). En este grupo están incluidos 6 pacientes tratados en primera recaída; LPA secundaria a mielodisplasia y los pacientes portadores de otras neoplasias que también lograron la remisión. Catorce pacientes no obtuvieron RC; 13 fallecieron: ello se debió a

muerte por hemorragia en 9 pacientes (6 pts con hematoma intracerebral; 2 por coagulopatía diseminada y 1 con hemorragia intrapulmonar). Tres fallecieron por «síndrome retinoico». Un paciente que no respondió al tratamiento con ATRA alcanzó la remisión completa con quimioterapia (Fig. 2).

De los 49 pacientes con seguimiento de 2 a 34 meses, 39 permanecían vivos al 28 de febrero de 1995: 37 en remisión completa continua y 2 recaídos y rescatados con quimioterapia.

Seis pacientes no recibieron tratamiento post-inducción; 2 (los portadores de otras neoplasias) fallecieron en remisión completa (RC); 3 recayeron; 2 fallecieron en recaída y 1 se rescató con quimioterapia y continúa vivo en segunda remisión. Un paciente mantiene la remisión completa lograda con ATRA.

Treinta y seis pacientes recibieron tratamiento post-inducción: en 17 pacientes con dos ciclos de Ara-C en altas dosis (2 g/m² cada 12 hs, 8 dosis) e Idarubicina 12 mg/m²/día por 3 días consecutivos; 10 pacientes recibieron Ara-C 200 mg/m² en infusión continua, por 7 días, con Daunoblastina o Mitoxantrona; 2 pacientes recibieron antraciclínicos y 4 pacientes el esquema de LANL pediátrico del GATLA.

De los 36 pacientes con un seguimiento de 5 a 34 meses fallecieron 4 por citopenia en consolidación: 1 paciente con el esquema de alta dosis de Ara-C y 3 con dosis convencionales de Ara-C. Dos pacientes fallecieron por carcinoma en RC.

Los pacientes que recayeron lo hicieron entre los 6 y 16 meses, 2 pacientes murieron sin lograr la RC y 2 pacientes están en RC rescatados con quimioterapia.

La supervivencia total de la población calculada por el método de Kaplan y Meyer al año fue del 66% (IC95 78%-52%). La supervivencia de los pacientes en RC (n 49) al año fue del 81% (IC95 90%-66%) a los dos años fue 74% (IC95 91%-52%). (Fig. 1).

De los pacientes recaídos sólo 4 fallecieron por leucemia, la supervivencia de esta población (n 43) fue del 88% al año (IC 95 89%-83%) y a los dos años del 81% (IC95 90%-66%).

Toxicidad observada en tratamiento de inducción con ATRA

Todos los pacientes manifestaron sequedad de piel y mucosas de grado leve, que no obligaron

en ningún caso a la suspensión del tratamiento. El 50% de los pacientes, refirieron dolores óseos que siempre estuvieron relacionados o coexistieron con leucocitosis de más de 15.000 elementos en sangre periférica. Persistieron entre el 7º y el 10º día del comienzo de administración de ATRA con desaparición espontánea entre los días 14º y 20º. En ocasiones fueron necesarios analgésicos. Todos los pacientes menores de 20 años refirieron cefalea. En 4, con edades de 7, 10, 15 y 16 años, la cefalea se acompañó de vómitos, constituyendo el cuadro de pseudotumor cerebral. En la paciente de menor edad, la magnitud de los síntomas obligó a la suspensión del tratamiento por 48 horas, reiniciándose con la mitad de la dosis. La mayoría de los pacientes con LPA de novo experimentó aumento del número de leucocitos, que en dos casos fue superior a 150.000 mm³, descendiendo espontáneamente a pesar de la continuación del tratamiento. (Tabla 1). Al final de la fase de descenso observamos un corto período de leucopenia no crítica. Un paciente presentó agranulocitosis con desaparición de la serie granulocítica en médula ósea que superó rápidamente mediante la administración de factor estimulante de colonias granulocíticas.

La respuesta al tratamiento se evaluó por la corrección del trastorno hemostático comprobado clínicamente o por la normalización del dosaje de fibrinógeno, entre el 5º y 7º día del inicio del tratamiento y por los cambios cuantitativos y cualitativos observados en los leucocitos de sangre periférica.

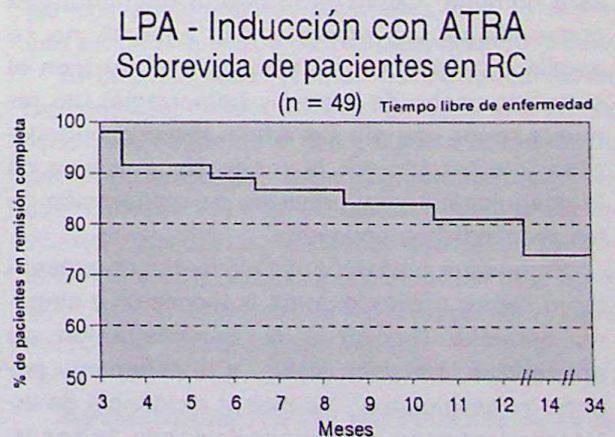


Figura 1.

L.A. Promielocítica / Inducción con ATRA
 Pacientes que no lograron R.C.

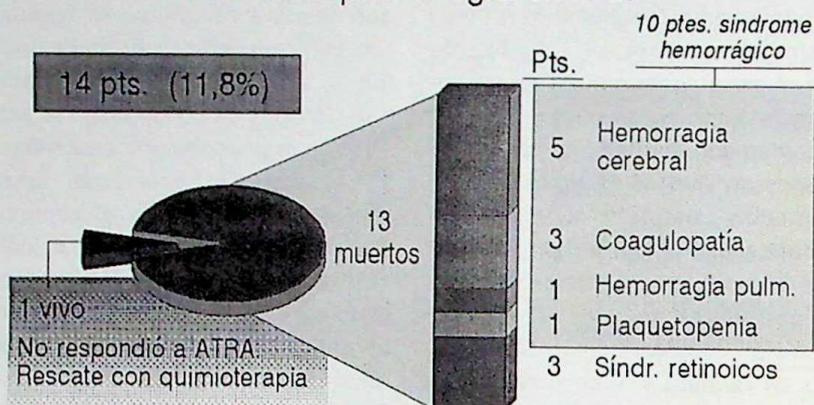


Figura 2.

TABLA 1.— Toxicidad observada con ATRA

Manifestaciones	%
Sequedad de piel y mucosas	100
Dolores óseos	50
Cefaleas	< 50
Sme. Retinoico	8
Leucocitosis > 150.000	3,17

Discusión

El tratamiento de inducción con ácido retinoico es la primera evidencia de la acción de un agente de diferenciación en una enfermedad neoplásica humana. Comparado con la quimioterapia convencional, no produce lisis tumoral, no se asocia a un período de aplasia medular (con el conocido riesgo de sepsis y hemorragia), no requiere tener una vía de administración endovenosa y le son propios la corrección paulatina de la coagulopatía y la inducción de maduración de los promielocitos anómalos^{1, 2, 3, 4, 5}.

En nuestra población los pacientes no presentaron sepsis graves durante la inducción y ninguno necesitó recurrir a la administración de anfotericina, situación similar a la observada por otros investigadores¹. La menor incidencia de infección, junto con una menor demanda de sopor-

te transfusional, permitieron internaciones más cortas; dos pacientes cumplieron el tratamiento de inducción en forma totalmente ambulatoria y en otros la internación se mantuvo hasta corregir las anomalías de la hemostasia. Siendo el nuestro un estudio abierto no podemos sacar conclusiones respecto del consumo de hemoderivados (diferentes políticas transfusionales), pero el trabajo de Leong y colaboradores realizado en Malaysia, muestra una real disminución de costos, por menor requerimiento transfusional, en un medio similar al de nuestro país.

La evaluación del inicio de maduración de los elementos del clon leucémico suele ser difícil de objetivar: en algunos casos los primeros elementos que invaden la sangre periférica son anómalos e impresionan como un incremento de blastos; esta situación no debe ser interpretada como falta de respuesta; en general se acompaña de corrección del fibrinógeno y recuento plaquetario estable. Los promielocitos son reemplazados por mielocitos, metamielocitos y neutrófilos segmentados displásicos que conservan en su citoplasma bastones de Auer.

La leucocitosis se asocia a la presencia del síndrome retinoico (SR), aunque no es condición imprescindible; participarían del mismo citoquinas liberadas a nivel pulmonar y adhesinas de estas células anómalas en sus caracteres fenotípicos madurativos³. El síndrome retinoico se caracteri-

za por fiebre, disnea, distress respiratorio agudo, presencia de infiltrados pulmonares, derrame pleural, hiperleucocitosis, hipotensión, edemas con aumento de peso y disfunción hepática, renal y multiorgánica. Su presencia indica respuesta al tratamiento, de manera que es esperable que estos pacientes, si sobreviven a la complicación, logren la RC¹¹.

El diagnóstico de SR puede ser «definido», cuando no quedan dudas del mismo y «compatible», ya que al no tener un sustrato anatomopatológico las presentaciones oligosintomáticas no se pueden descartar. En nuestra experiencia hubo un total de 7 pacientes con SR (5 con diagnóstico definido y 2 con diagnóstico compatible); 3 de los 5 pacientes con SR definido fallecieron por su causa. La mejor conducta frente al SR es prevenirlo: para ello se sugiere la administración precoz de corticoides. El grupo francés emplea citostáticos en dosis similares a las empleadas en la inducción convencional de LANL; en estos casos sobreviene posteriormente una aplasia similar a la observada en el tratamiento convencional de la leucemia aguda¹ En nuestro medio, no siempre hay seguridad de contar con los elementos de sostén imprescindibles para afrontar la aplasia medular post-inducción; por eso no aconsejamos el uso de citostáticos; la incidencia de SR mortal en nuestro grupo no es elevada como para modificar la conducta; sólo cabe administrar quimioterapia en pacientes con marcada leucocitosis de comienzo y en ese caso, en centros de alta complejidad.

En la inducción con ATRA la RC se obtuvo en el 78% de los pacientes evaluables, tanto en LPA de novo, como recaída o secundaria. Estudiando los datos de algunos países como Francia, donde la RC con citostáticos es de 81% y con ATRA del 93% se ve que no es en este punto donde reside el valor del ATRA. Pero países con menores recursos no alcanzan esos valores de RC con quimioterapia: en Malaysia la RC con quimioterapia era del 27% y este porcentaje fue incrementado a un 83% con ATRA. Nuestro índice de RC de 78% comparado con los de otros centros resulta satisfactorio.

Como ya fue demostrado, el tratamiento con ATRA no es suficiente para mantener la RC; de nuestros 6 pacientes que no recibieron tratamiento post-inducción, 2 murieron por cáncer, 3 recayeron y 2 no pudieron ser rescatados ni con un nuevo tratamiento con ATRA, ni con quimio-

terapia. Si bien está recomendado reintentar una inducción con ATRA en los pacientes que ya han respondido en un primer tratamiento, en nuestra experiencia no se logró una segunda remisión.

El valor de la terapia combinada con ATRA y quimioterapia se evidencia en una sobrevida libre de enfermedad más prolongada. Tanto el grupo francés, como el dirigido por el Dr. Warrell, han comprobado una diferencia estadísticamente significativa entre las evoluciones de la población tratada con quimioterapia comparada con las que hicieron ATRA y quimioterapia. Las curvas superpuestas de nuestra población con estas últimas muestran resultados similares¹¹ (Fig. 2).

Consideramos que ante la expectativa de remisión prolongada, no hay indicación para trasplante de médula ósea en primera remisión. En nuestra población hubo un solo trasplante autólogo de médula ósea en un paciente que logró con ATRA su segunda RC. Las curvas de supervivencia, aunque de una población pequeña y con un seguimiento no muy prolongado, permiten deducir que son similares a las comunicadas por otros grupos.

Las anomalías moleculares que caracterizan a la LPA hacen que sus células sean resistentes a la presencia de cantidades fisiológicas de retinoides, imprescindibles para la maduración de cualquier tejido. La administración farmacológica de ATRA supera esta «resistencia» y devuelve el clon leucémico a su ruta apoptótica. Este tratamiento, que resulta fisiopatológico, en cuanto actúa revertiendo una anomalía adquirida derivando la célula leucémica hacia su diferenciación, tiene además las ventajas de su administración y de su baja toxicidad, con menores costos económicos y orgánicos y con mejores resultados, que se expresan en un alto índice de RC para nuestro medio.

El entendimiento preciso de los mecanismos de cómo las modificaciones génicas alteran las funciones celulares y dan origen a la leucemia, permitirá acrecentar las posibilidades terapéuticas, conocer sus diferencias en cuanto a supervivencia y recaídas, y diseñar esquemas de tratamiento más ajustados para evitar ser más agresivos que la enfermedad, respetando el principio médico de *primum non nocere*.

Agradecimiento: A la Dra. María Paula Cárdenas por su valiosa colaboración en la confección de los datos estadísticos.

Summary

Acute promyelocytic leukemia. Argentine experience with all-transretinoic acid

From February 1992 to February 1995, 77 patients with APL were treated with ATRA in induction (59 patients de novo, 6 in first relapse, 1 with APL secondary to a mielodisplastic syndrome). The dose used was 45 mg/k/day-30 mg/k/day until complete remission (CR) was achieved; of the 66 evaluable patients, 50 achieved complete remission (78%). Among the 14 patients who did not attain CR, 13 died, 10 of bleeding episodes and 3 of retinoic syndrome; one was rescued with chemotherapy.

We proposed consolidation treatment with high dose Ara-C and Idarubicin to the 49 patients in complete remission; 6 could not receive it and 5 died; the disease free survival period of the other patients was 81% (CI95 90%-66%) at one year and 74% (CI95 91%-52%) at two years.

We consider that our results are similar to those of other groups and we are inclined to continue with this treatment protocol.

Médicos participantes en el protocolo de leucemia promielocítica aguda

Dres. Mario Aggio, Amanda Binaghi, Raimundo Bezares, Bove, Rafael Calahorra, Nora carrara, Fernando Cavagnaro, Gustavo Chiappe, Pedro Del Río, Dorotea Fantl, Alejandro Flores, Ana Galleazi, Ricardo Giuliani, Sofía Goldztein, Mercedes Herrera, Ana Huberman, Marcelo Iastrebnner, Regina Kohan, Gustavo Kusminsky, Valentín Labanca, Ana de Labanca, Emilio Lanari, Moira Lluesma Gonalons, Carlos Monsalve, Pedro Negri Aranguren, Mario Nicastro, Vicenta Noviello, Elsa

Nucifora, Diana Penchasky, Carlos Ponzinibio, Alfredo Precerutti, Anibal Robinson, Carlos Rodríguez Fuchs, Julio C. Sánchez Avalos, Rosa Santarelli, Jorge Saslavsky, Adelma Sasot, Miguel Angel Sorrentino, María Sosa, Gustavo Taborda, Roberto Tur, Susana Viñuales, Laura Vives, Lucía Zoepegno.

Bibliografía

1. Catainge S, Chomienne C. All Transretinoic acid as a differentiation therapy for acute Promyelocytic Leukemia. I. Clinical results. *Blood* 1990; 76: 1704.
2. Huang ME, Ye, Y, Chai JR, et al. Use of Trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988; 72: 567.
3. Warrell RP, Stanley RF, Wilson HM, et al. Differentiation therapy of acute promyelocytic leukemia with tretinoin (All-trans-retinoic acid). *N Engl J Med* 1991; 324: 1385.
4. Ohno R, Yoshida H, Fukutani H, et al. Multi-institutional study of all-trans retinoic acid as a differentiation therapy of refractory acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1993; 7: 1722.
5. Cortes JE, Kantarjian H, O'Brien S, et al. All trans retinoic acid followed by chemotherapy for salvage of refractory or relapsed acute promyelocytic leukemia. *Cancer* 1994; 73: 2946.
6. Grignani F, Fragioli M. The molecular genetics of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 1994; 8: 1615.
7. Bennett JB, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976; 33: 451.
8. Jones M, Saleem A. Acute Promyelocytic Leukemia. A review of the literature. *Am J Med* 1978; 65: 673.
9. Kantarjian H, Keating M, Walters R, et al. Acute promyelocytic leukemia. MD Anderson experience. *Am J Med* 1986; 80: 789.
10. Bernard J, Weil M, Boiron M, et al. Acute promyelocytic leukemia: Results of treatment with daunorubicin. *Blood* 1973; 41: 489.
11. Warrell R, deThé H, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 177.

Truth will sooner come out from error than from confusion.

La verdad saldrá más fácilmente del error que de la confusión.

Francis Bacon (1561-1626)