

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Suplemento
Supplement 1

Marzo-Abril
March-April 2002

Artículo:

Tratamiento de las leucemias agudas del adulto

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Tratamiento de las leucemias agudas del adulto

Introducción

María Victoria García-Vidrios*

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la proliferación anormal y acumulación de células inmaduras de la sangre, debido a la alteración de una clona celular, que surge en un progenitor hematopoyético y que finalmente origina un estado de insuficiencia medular. Tradicionalmente, las leucemias agudas se dividen en mieloides (LAM) y linfoblásticas (LAL), considerándose la célula madre de la cual se originan; sin embargo, en la actualidad, la clasificación exclusivamente morfológica descrita inicialmente por la FAB, tiende a ser reemplazada por una clasificación de neoplasias hematológicas propuesta por la Organización Mundial de la Salud, que las divide según la línea celular afectada, en: neoplasias mieloides, neoplasias linfoides, enfermedades de células mastoides y neoplasias histiocíticas. Dentro de cada categoría, las diferentes enfermedades se definen de acuerdo a una combinación de hallazgos morfológicos, de inmunofenotipo, características genéticas y síndromes clínicos específicos.^{1,2} La clasificación exacta de un determinado tipo de leucemia, nos permite dar tratamientos específicos, obviamente con mejores resultados.

El objetivo principal del tratamiento antineoplásico es erradicar la clona leucémica y restablecer la hematopoyesis normal en la médula ósea, lo cual cada vez es más posible de lograr, siempre que se apliquen tratamientos adecuados a los diferentes grupos pronósticos. El avance tecnológico en la última década se ha reflejado tanto en el desarrollo de técnicas específicas para la identificación de las leucemias, como en el uso de nuevos agentes farmacológicos y biológicos, lo cual en conjunto, resulta en mejores formas de tratamiento para las leucemias agudas, en donde ya no es suficiente el hecho de integrar remisión, sino cada vez lograr sobrevidas más prolongadas e incluso, mayor porcentaje de curaciones.³

Dentro de los aspectos importantes a tomar en cuenta, cuando se planea el tratamiento de un paciente con leucemia aguda se encuentran: 1) clasificación biológica de la leucemia en base a inmunofenotipo, citogenética y alteraciones genéticas moleculares, 2) definición de grupos de riesgo en base a factores de impacto pronóstico conocidos, 3) evaluación de enfermedad mínima

residual para la redefinición de remisión completa y selección de tratamientos de acuerdo a ésta, 4) uso de nuevas drogas y esquemas con dosis altas de quimioterapia, 5) inmunoterapia, 6) tratamientos dirigidos a blancos moleculares y 7) avances en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.^{4,5,6}

Leucemia linfoblástica aguda (LAL)

El uso óptimo del tratamiento convencional, como la quimioterapia, el trasplante de células progenitoras, la terapia de soporte y la exploración de nuevas estrategias nos llevan a mejorar los resultados de los enfermos con LAL. El tratamiento ajustado a subgrupos ha mejorado en forma importante los resultados del tratamiento en LAL-T (incluyendo ciclofosfamida y citarabina), en LAL-proB (con dosis altas de citarabina), en LAL-preB (con dosis altas de metotrexate y 6-mercaptopurina) y en LAL-B madura (con dosis altas de metotrexate y de citarabina). El trasplante de células progenitoras debe ahora incluir a pacientes de mayor edad, en la modalidad de "minitransplante" alogénico, con el uso de mejores esquemas de condicionamiento como los radioimmunoconjungados y métodos que inducen el efecto injerto contra leucemia, como la infusión de leucocitos del donador. Los avances en el tratamiento molecular, como el dirigido contra la proteína de fusión BCR-ABL con el inhibidor de tirosincinasa ABL, constituyen una línea de investigación más extensa en LAL. Otros tratamientos nuevos incluyen varias formas de inmunoterapia para LAL-B y LAL-T. Otros aspectos importantes considerados son la modulación de la resistencia a fármacos, la evaluación farmacocinética individual y la evaluación de enfermedad mínima residual, todo en conjunto, puede llevar al diseño de tratamientos individualizados más efectivos.^{7,8}

Leucemia aguda mieloblástica (LAM)

En las dos últimas décadas el tratamiento de intensificación en la inducción y postremisión, han resultado en mejoría importante de los resultados en pacientes adultos con LAM. La tecnología moderna ha revelado que

* Hospital General de México.

hay alteraciones citogenéticas estrechamente relacionadas con la respuesta al tratamiento y ha permitido identificar subgrupos de pacientes de bueno, intermedio y mal pronóstico, lo cual ha permitido modificar los tratamientos, en base a estos resultados. Además del uso de la quimioterapia y sobre todo las dosis altas de citarabina, siempre debe considerarse el trasplante de células progenitoras en pacientes con pronóstico desfavorable. Dentro de nuevas formas de tratamiento en LAM, dirigido a blancos moleculares e inmunoterapia se encuentran los factores de transcripción, el ácido trans-retinoico en pacientes con leucemia aguda promielocítica, anticuerpos monoclonales como anti-CD33 o el uso de agentes como inmunomoduladores, como la interleu- cina 2, que puede estar involucrada como mediador en el efecto injerto contra leucemia y a dosis altas tener efecto antileucémico.^{6,9,10}

Referencias

1. **Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, et al.** Proposals for the classification of acute leukemias. French-American-British (FAB) Cooperative Group. *Br J Haematol* 1976;33:451.
2. **Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD.** The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting Airlie House, VA, USA: November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835.
3. **Brenner MK, Pinkel D.** Cure of leukemia. *Semin Hematol* 1999;36(4)(suppl 7):73.
4. **Kantarjian HM, Hoelzer D, Larson RA.** Advances in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia. Part I. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(6):1205.
5. **Kantarjian HM, Hoelzer D, Larson RA.** Advances in the treatment of adult acute lymphocytic leukemia, part II. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;15(1):1.
6. **Hiddemann W, Büchner T.** Current status and perspectives of therapy for acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2001;38(3)(suppl 6):3.
7. **Hoelzer D, Gökbüget N.** New approaches to acute lymphoblastic leukemia in adults: where do we go? *Semin Oncology* 2000;27(5):540.
8. **Stock W.** Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: risk-adapted strategies. *Education Program Book. American Society of Hematology*; 1999:87.
9. **Stone RM.** Postremission therapy in adults with acute myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2001;38(3)(Suppl 6):17.
10. **Ruffner KL, Mattheus DC.** Current uses of monoclonal antibodies in the treatment of acute leukemia. *Semin Oncol* 2000;27(5):531.

I. Avances en el manejo de la leucemia aguda linfoblástica del adulto

Abel Lomelí-Guerrero*

La leucemia aguda linfoblástica (LAL), constituye, tanto biológica como clínicamente, un grupo heterogéneo de enfermedades o situaciones caracterizadas por proliferación maligna y acumulación de células linfáticas inmaduras en la médula ósea, la sangre periférica y los órganos linfáticos. Estos blastos leucémicos muestran diferentes inmunofenotipos que reflejan, en especial en la LAL de linaje B, un alto grado de diversidad genotípica y evidencian que en la patogénesis de la enfermedad están involucradas múltiples vías moleculares diferentes, lo que se traduce en una respuesta diferente a los esquemas de quimioterapia "estándar".

Históricamente los factores pronósticos y el manejo de la enfermedad se decidían en base a la morfología celular, los parámetros de la citometría hemática y los datos clínicos; más recientemente, los avances en el análisis del inmunofenotipo por citofluorometría multiparamétrica, la citogenética, la genética molecular y la aplicación combina-

da de todos ellos para caracterizar las células leucémicas, no solo han aumentado importantemente el conocimiento de la biología o la patobiología de las leucemias agudas, sino que también han contribuido a una más fina clasificación de los subtipos de la LAL y la identificación de distintas entidades clínico-patológicas, permitiendo el diseño y desarrollo de esquemas y estrategias de tratamiento más específicos de cada subgrupo, especialmente los de alto riesgo.

En múltiples estudios se ha demostrado, y es ya bien conocido que los subgrupos con peor respuesta y evolución son los que muestran en el cariotipo t(9;22), t(4;11), +8 y -7; (más del 50% de los pacientes con +8 y aproximadamente 65% de los pacientes con -7, muestran concomitantemente t(9;22)). Por otra parte, existen alteraciones genotípicas que correlacionan con un pronóstico favorable, como del (12p) o t(12p) y t(14 q11-q13), que se asocia en alrededor de 80% de los casos a LAL-T.¹⁻³

* Hospital General de Occidente. Guadalajara, Jalisco, México.

En un informe reciente del CALGB, se menciona que antes de 1990, con los protocolos o esquemas "estándar", se obtenían 68% de remisiones completas (RC) tanto en el grupo con alteraciones citogenéticas de mal pronóstico como en el de alteraciones misceláneas, con una remisión completa continua (RCC) a 5 años de 0 y 0.30 respectivamente. A partir de 1990, se intensificó la inducción de la remisión, añadiendo ciclofosfamida (CFM) y L-asparaginasa, con lo que la RC aumentó a 82% y 88% respectivamente, con una RCC a 5 años de 0.13 y 0.57 para los dos grupos. El impacto se observó en el grupo con alteraciones genéticas misceláneas y no en el grupo de alto riesgo, en el que, el trasplante alogénico de médula ósea (TMO-A) o de células totipotenciales hematopoyéticas (CTH) ofrece las mejores posibilidades, con una RCC de 25 a 45%. En los pacientes que no cuentan con un donador compatible o no pueden ser sometidos al TMO se están ensayando estrategias novedosas, aún por probar, como la IL-4, que parece tener un efecto inhibitorio sobre las células con la t (9:22). El mesilato de imatinib (STI 571, Glivec), inhibidor sintético de cinasa de tirosina, un potente inhibidor selectivo de la actividad de tirosina cinasa de BCR/ABL, que en un estudio reciente de Brian Druker y Moshe Talpaz indujo 70% de respuestas hematológicas y 20% de remisiones completas en un grupo de 20 pacientes con crisis blástica linfoide de LGC o LAL con t (9:22).^{4,5}

Inmunofenotipo

Durante la ontogenia de los linfocitos B y T estas células comprometidas adquieren y pierden moléculas de superficie, lo que representa cambios en funciones de adhesión y metabólicas inducidos por citocinas, ocurriendo en varios estadios de la diferenciación. El proceso neoplásico que conduce a la aparición de la leucemia se caracteriza por una disregulación molecular; el resultado es un fenotipo diferente a cualquier célula normal; estas diferencias son extremadamente variables. Muchas de las funciones de estas moléculas de superficie son aún desconocidas; sin embargo, el contar con anticuerpos monoclonales dirigidos contra ellas nos permite su reconocimiento y la diferenciación entre las células normales y las leucémicas. El uso de la citofluorometría multiparamétrica, utilizando 3 y hasta 4 colores permite distinguir en un solo tubo hasta 8 o más poblaciones celulares. Aproximadamente 80% de todas las LAL del adulto son de linaje B y aproximadamente un tercio de ellas coexpresan antígenos mieloides (la gran mayoría CD13); aproximadamente 17% resultan de linaje T y alrededor de 25% de ellas coexpresan antígenos mieloides.^{6,7}

En un informe reciente del CALGB, la LAL-T fue más frecuente en hombres, quienes presentaron más frecuentemente masa mediastinal, cuenta inicial de leucocitos mayor y sobrevida libre de enfermedad (SLE) mayores que la LAL-B. La probabilidad de sobrevida y SLE fue de 0.62 y 0.62, contra 0.42 y 0.39 respectivamente. Usando un esquema intensivo de inducción con CFM-VCR-DOXO-LSPAR-PDN, los resultados fueron mejores en LAL-T que en LAL-B; además, mientras más antígenos T expresaron las células leucémicas, la respuesta y evolución fueron mejores (100% de RC en pacientes que expresaron 6-7 marcadores T). En el mismo estudio se encontró que aproximadamente 50% de los pacientes con LAL-B con fenotipo CD19+, CD10+, CD34+, mostraron cromosoma Ph o el rearreglo BCR/ABL. En 111 pacientes estudiados con inmunofenotipo y cariotipo, el 95% de los casos con t(9:22) o t(4:11) se asoció a inmunofenotipo B y tuvieron sobrevida y SLE menores que los pacientes con LAL-B con cariotipo normal o con alteraciones diferentes. Más del 75% de los pacientes con cromosoma Ph + mostró CD19+, CD10+, CD34+ y más del 75% de los pacientes con t(4:11) mostraron CD19+, CD34+ y CD10-.⁷

En un estudio reciente del grupo alemán GMALL se estudiaron 611 pacientes entre 15 y 65 años de edad con LAL, de los cuales 57 (9%) exhibieron un inmunofenotipo Pro-B (pre-pre-B o nula) CD19+, CD10-, CD24- o débilmente + y la coexpresión de CD65s (antígeno mieloide) en 64%. De ellos 35 tuvieron estudio citogenético o molecular, de los cuales 22 (62%) mostraron t (4:11) y/o el rearreglo MLL/AF4. En este subgrupo, tradicionalmente de alto riesgo, se obtuvo RC en 81%, con una probabilidad de RCC a 2 años de .55, usando un esquema con intensificación post-remisión con dosis altas de Ara-C y mitoxantrona, resultados semejantes al grupo que recibió TMO-A.⁸

De esta manera se está intentando diseñar esquemas de inducción y/o consolidación o intensificación específicos o "hechos a la medida", para, los diferentes subgrupos de acuerdo al inmunofenotipo y al estudio citogenético como el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos leucémicos específicos, conjugados con toxinas como el anti-B4 ricina en algunos grupos de LAL-B, dosis altas de Ara-C en LAL-T u otros anticuerpos monoclonales que pueden encontrar aplicación en inmunoterapia pasiva sistémica o en la purga de la M.O. en autotransplante.^{9,10}

Referencias

1. Cline MJ. The molecular basis of leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:328.
2. Cortes JE, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review with emphasis on biology and therapy. *Cancer* 1995;76:2393.

3. **Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z.** Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;91:3995.
4. **Wetzler M, Dodge RK, Bloomfield CD.** Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: The Cancer and Leukemia Group B experience. *Blood* 1999;93:3983.
5. **Drucker BJ, Talpaz M.** Activity of a specific inhibitor of the BCR/ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *NEJM* 2001;344:1038.
6. **Pui CH, Behm FG, Crist WM.** Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993;82:343.
7. **Czuczman MS, Dodge RK, Bloomfield CD.** Value of immunophenotype in intensively treated adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer and Leukemia Group B Study 8364.* *Blood* 1999;93:3931.
8. **Ludwig WD, Rieder Hoelzer D.** Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics and treatment outcome of adult Pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German Multicenter Trials GMALL 03/87 and 03/89.
9. **Grossbard ML, Lambert JM.** Anti-B4-blocked ricin: a phase I trial of 7-day continuous infusion in patients with B cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1993;11:726.
10. **Roy DC, Perrault C, Ritz J.** Elimination of B-lineage leukemia and lymphoma cells from bone marrow grafts using anti-B4-blocked ricin immunotoxin. *J Clin Oncol* 1995;15:51.

II. Tratamiento estándar de la leucemia mieloide aguda del adulto

Elizabeth Sánchez-Valle*

En los últimos 20 años la investigación clínica del tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) se ha centrado principalmente en incrementar las dosis de fármacos citotóxicos con el objetivo de hacer máximo el efecto de producir muerte de las células leucémicas. Aunque estas formas de tratamiento han incrementado el porcentaje de curación en poblaciones seleccionadas, también se asocian con toxicidad en forma temprana o tardía, y adicionalmente los enfermos considerados con mal pronóstico difícilmente se curan. El factor pronóstico más importante para determinar el efecto final del tratamiento son las alteraciones cromosómicas adquiridas de las células leucémicas que ha permitido junto con otros datos subdividir a la LMA en tres grupos de pronóstico tales como favorable, estándar (intermedio) y no favorable. A continuación se revisa el abordaje clásico del tratamiento de la LMA con quimioterapia.

Inducción de remisión

Los estudios clásicos del Grupo B de Cáncer y Leucemia condujeron al desarrollo del tratamiento de inducción estándar con arabinósido de citosina (Ara C) 100 mg/m² en infusión continua por 7 días y daunorrubicina 45 mg/m² por tres días consecutivos que conduce a una remisión completa (RC) en aproximadamente 64% de los pacientes. La mediana de duración de la RC fue de 8-12 meses y la mediana de supervivencia de 9-16 meses.¹⁻³ El grupo ECOG informó la supervivencia global (SG) de 1414 pacientes con LMA que fueron incluidos en 5 estudios

clínicos donde 62% logró RC pero 76% recayeron o murieron. Así la SG para todos los pacientes a 5 años es tan sólo de 15%, de 9 a 33% para pacientes menores de 55 años y de 6 a 15% para pacientes mayores de 55 años⁴. Los intentos para mejorar el esquema 7+3 tales como prolongar Ara-C a 10 días o aumentar la dosis de Ara-C de 100 mg/m² por día a 200 mg/m² por día, no han mejorado la eficacia del esquema 7+3 en estudios con controles.^{1,5} La substitución de daunorubicina por idarubicina en estudios comparativos sugiere que idarubicina mejora el por ciento de RC y la supervivencia comparada con daunorubicina por lo menos en los pacientes jóvenes⁶. La combinación de daunorrubicina, Ara-C y 6 tioguanina (DAT) es equivalente al clásico 7+3 que produce RC que varía de 50-82%. Otros fármacos que han sido probados en el tratamiento de inducción son amsacrina, aclarubicina y mitoxantrona.⁷⁻⁹ Virtualmente todos estos agentes han mostrado ser superiores o por lo menos mostrar tendencia a ser mejores cuando se comparan con daunorrubicina. En estudios de Bishop y cols., agregar etopósido en la inducción ya sea al 7+3 convencional o bien a dosis altas de Ara-C (DAA) con daunorrubicina prolonga la duración de la RC y la supervivencia libre de enfermedad además de ser un esquema relativamente bien tolerado.^{2,10,11} El porcentaje de RC fue similar en ambos brazos, pero con una mediana de duración mayor de la RC para el grupo de DAA, aunque sin diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los dos grupos. En la actualidad están en curso estudios para probar la eficacia de tratamientos de inducción intensificados tal como adicionar dosis altas de Ara C durante tres días inmediatamente después de la

* Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

inducción estándar 7 + 3 para explotar el potencial de reclutar las células leucémicas en ciclo celular y evitar la administración de un segundo ciclo de inducción para pacientes con leucemia residual después del primer ciclo¹². Diferentes combinaciones de fármacos como tratamiento de inducción tales como fludarabina, carboplatino, interleucina-2, 2-clorodeoxiadenosina, y homoharringtonina, están en curso para probar su eficacia.

Sin embargo no hay datos concluyentes acerca de que otra forma de tratamiento logre un resultado mejor que el tratamiento de inducción estándar con citarabina y antracíclico.

Tratamiento postremisión

La elección del tratamiento pos remisión debe estar determinada por el grupo pronóstico, especialmente la citogenética al diagnóstico. Si este tratamiento se proporciona en forma atenuada o en dosis bajas tiene efecto marginal lo que contrasta con la supervivencia libre de evento en aquellos pacientes seleccionados que reciben un TMO, lo cual ha proporcionado el razonamiento de que el tratamiento postremisión intenso puede ser útil.^{13,14} En la actualidad se cree que las dosis altas de Ara-C son un elemento crítico para el éxito del tratamiento postremisión lo que ha permitido el diseño de estudios comparativos en los cuales parece haber una ventaja significativa de supervivencia a favor del grupo en el que se emplean dosis altas de Ara-C que incluso son similares a las obtenidas con TMO autólogo o alogénico.^{15,16} Lecciones importantes de estos estudios son que el tratamiento intenso pos remisión mejora la duración de la RC cuando se usa un tratamiento de inducción estándar y parece poco probable que un tratamiento de mantenimiento en dosis bajas esté indicado cuando se ha utilizado un tratamiento intenso pos remisión. Adicionalmente se requiere un seguimiento a mayor tiempo para determinar si la duración de RC obtenida con las dosis altas de Ara C es similar a la de un TMO alogénico con éxito. Aun cuando faltan estudios confirmatorios para definir el papel del tratamiento intensivo, es evidente que esta modalidad sólo es aplicable a menos de la mitad de la población de adultos con LAM debido a la poca tolerancia a estos esquemas de los pacientes mayores de 60 años, por el desarrollo de toxicidad hematológica y extra-hematológica grave.

Perspectivas

Idealmente debe haber un tratamiento hecho a la medida para grupos de pronóstico diferente y en el futuro es probable que la asociación de varios factores de pronós-

tico tanto clínicos como paraclínicos tales como citogenética, expresión de MDR 1, positividad a CD 34, patrones de resistencia multifármacos ayuden a este fin.

Referencias

1. Priesler H, David RB, Krishner J, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute non-lymphocytic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study. *Blood* 1987;69:1441-1449.
2. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, et al. Etoposide in acute non-lymphocytic. *Blood* 1990;75:1-6.
3. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
4. Bennett JM, Young ML, Andersen JW, et al. Long-term survival in acute myeloid leukemia. *Cancer* 1997;8:2205.
5. Dillman RO, Davis RB, Green MR, et al. A comparative study of two different dose of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III study of Cancer and Leukemia Group B. *Blood* 1991;78:2520.
6. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 1992;10:1103.
7. Berman E, Arlin ZA, Gaynor J, et al. Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: results of the L-16M protocol. *Leukemia* 1989;3:115.
8. Hansen OP, Pederson-Bjergaard J, Ellengard J, et al. Aclarubicin plus cytosine arabinoside versus daunorubicin plus cytosine arabinoside in previously untreated patients with acute myeloid leukemia: a Danish National Phase III Trial. The Danish Society of Hematology Study Group Leukemia on AML, Denmark. *Leukemia* 1991;5:510.
9. Arlin A, Case DC, Moore J, et al. Randomized multi-center trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990;4:177.
10. Bishop JS, Matthews JP, Young GA, Szer J, et al. A randomized trial of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:1710.
11. Bishop JF, Matthews JP, Young GAR, Bradstock K, Lowenthal RM. Intensified induction chemotherapy with high-dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results from the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymph* 1998;28:315.
12. Petersdorf S, Rankin C, Terebolu H, Head D, Appelbaum F. A phase II study of standard dose daunomycin and cytosine arabinoside (Ara-C) with high-dose Ara-C induction therapy followed by sequential high-dose Ara-C consolidation for adults with previously untreated acute myelogenous leukemia. A Southwest Oncology Group study (SWOG 9500). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:55 (Abstract).
13. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96:4075-4083.

14. Löwenberg B, Suciu S, Archimbaud E, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy—the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report of the Leukemia Cooperative Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative HOVON Group randomized Phase III Study AML-9. *J Clin Oncol* 1998;16:872.
15. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:217.
16. Cassileth P, Harrington D, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998;339:1649-1656.

III. Avances en el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica

David Gómez-Almaguer*

En los últimos veinte años el tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica (LAM) se ha basado en la utilización de quimioterapia con el fin de destruir la mayor parte o todas las células leucémicas para intentar lograr la curación. El mayor avance en el tratamiento de LAM ha sido en el tratamiento de apoyo más que en el tratamiento específico de la enfermedad. En la actualidad se puede decir que el avance del conocimiento genético y molecular de la enfermedad permite considerar nuevas opciones terapéuticas; algunas ya han demostrado su utilidad, como en el caso de la LAM-M3 y es de esperarse que pronto tengamos nuevas opciones de tratamiento específico. Por otra parte la inmunoterapia con anticuerpos o con células hematopoyéticas mediante transplantes abre nuevas perspectivas en el tratamiento de la LAM.^{1,2}

Los resultados de la terapia en la LAM están ligados a un mejor conocimiento de la enfermedad. Recientemente se ha propuesto una clasificación citogenética por diversos grupos de hematología que divide a la LAM en tres grupos:³

Favorable: t(15;17)-con cualquier otra anormalidad
inv(16)/t(16;16)/del(16)q-con cualquier otra anormalidad
t(8;21)-sin del(9q) o cariotipo complejo

Intermedio: +8, -y, +6, del(12p)
cariotipo normal

Desfavorable: -5/del(5q), -7/del(7q),
t(8;21) sin del(9q) o cariotipo complejo
inv(3q), anormalidad 11q23,20q,
21q, del (9q), t(6;9)
t(9;22), anormalidad 17p,
cariotipo complejo (3anormalidades o más)

Otras técnicas que estudian la molécula más a fondo como "FISH" o PCR detectan estas alteraciones en una forma más fina y sensible que la citogenética y permiten detectar las alteraciones con mayor seguridad. Las alteraciones genéticas a nivel cromosómico se traducen en la formación de genes químicos los cuales al igual que en otras enfermedades tienen relación con la generación y permanencia de la enfermedad, además de condicionar la respuesta a tratamientos altamente específicos como en el caso de la leucemia aguda promielocítica y su respuesta a la terapia con ATRA. Al igual que en el caso de la leucemia granulocítica crónica, nuevos tratamientos específicos se van a desarrollar a partir de la información obtenida por estos trastornos moleculares y la presencia de genes y proteínas anormales en la LAM.⁴

Uso de quimioterapia en la LAM

En la actualidad se puede afirmar que prácticamente en todo el mundo el tratamiento habitual de la LAM para inducir remisión inicial, consiste en el famoso tratamiento del 3+7, el cual se basa en la utilización de daunomicina 45mg/m²/día/3días además de citarabina a razón de 100-200mg/m²/día/7días, preferentemente en infusión intravenosa continua.⁵ En lo personal prefiero la idamicina o la mitoxantrona como antracíclicos de elección en lugar de la daunomicina. La utilización de un tercer medicamento como el VP-16 o dosis mayores de citarabina no se asocia a una mayor respuesta inicial; sin embargo, si se ha encontrado mejoría en la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Se debe de tomar

*Hospital Universitario UANL, Monterrey Nuevo León, México.

en cuenta que al aumentar la intensidad y potencia de la quimioterapia inicial, se tiene que pagar el precio de la toxicidad y la morbimortalidad asociada, además de que es necesario contar con el consumo de productos sanguíneos y antibióticos que esto conlleva y el costo asociado. Es posible que el mismo resultado se obtenga si las dosis altas de citarabina se utilizan en la llamada "intensificación", es decir en el tratamiento postremisión.

Las dosis altas de citarabina a razón de 2-3g/m² cada 12 h/4 días o una variación del mismo, son recomendables y posiblemente necesarias si uno quiere aspirar a la curación en un mayor número de casos. Esto es especialmente cierto en el caso de las LAM con pronóstico favorable y también es importante en el grupo de riesgo intermedio.⁶ Este tratamiento postremisión es necesario aplicarlo por un mínimo de 3-6 ciclos para lograr el objetivo de la curación. En los pacientes con pronóstico intermedio o de alto riesgo, es necesario considerar que la quimioterapia difícilmente curará a un número relevante de enfermos, por lo que se debe rápidamente considerar la opción de un trasplante autólogo o, mejor aun, alogénico.⁷

Recientemente se ha propuesto el siguiente esquema estratégico de tratamiento con el cual coincido:

Favorable:	Inducción a la remisión: antraciclina y citarabina (3+7)
	Terapia postremisión : dosis altas de citarabina <i>Con donador compatible</i> : trasplante alogénico en caso de recaída.
	<i>Sin donador compatible</i> : considerar autotransplante.
Intermedio y Desfavorable	Inducción a la remisión: antraciclina y citarabina (3+7)
	Terapia post remisión : dosis altas de citarabina <i>Con donador compatible</i> : trasplante alogénico lo más pronto posible.
	<i>Sin donador compatible</i> : Autotransplante postdosis altas de citarabina

En la actualidad tenemos que aceptar que la mayor parte de nuestros pacientes mexicanos no son estudiados con citogenética y biología molecular. En estos casos debemos recordar otros factores que pueden ser utilizados como pronóstico por ejemplo:

Pacientes menores de 55 años, ausencia de leucocitosis > 30 000, morfología M2, M3 y M4, ausencia de mielodisplasia previa y respuesta completa con un ciclo de quimioterapia (3+7), son datos que en general indican mejores posibilidades de remisión duradera libre de enfermedad y posible curación con quimioterapia. Por otra parte es necesario enfatizar que la utilización de dosis altas de citarabina tiene un costo elevado, no sólo por el precio del medicamento sino por la necesidad de apoyo transfusional y hospitalario que requieren estos pacientes después de recibir las mencionadas dosis altas de citarabina.

La leucemia aguda promielocítica (M3) recibe un tratamiento diferente, ya que requiere la utilización de ácido holotransretinoico en conjunto con una antraciclina; esta combinación permite obtener remisión en cerca del 90% de los casos. El retraso en el diagnóstico y la presencia de + de 10 000 leucocitos/mm³ son factores de mal pronóstico y se asocian al peligro de muerte en los primeros días. Esta leucemia requiere consolidación con dos ciclos de antraciclinas y tratamiento prolongado con el ácido (ATRA) y quimioterapia.⁸ Derivados del arsénico que ya están disponibles comercialmente son útiles en el caso de recaída. Debemos recordar que muchos enfermos tienen recaídas tardías (2-4 años post-diagnóstico), por lo que debemos ser muy cautelosos y mantener una vigilancia periódica en aquellos enfermos que han suspendido el tratamiento. El trasplante alogénico es la mejor opción en casos de recaída.

Utilidad del trasplante de células hematopoyéticas

En los casos de pronóstico desfavorable el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es definitivamente la mejor opción. La información de la literatura en relación al autotransplante es confusa; sin embargo, ante la ausencia de un donador para un trasplante alogénico, considero que en los casos de mal pronóstico el autotransplante es una opción válida.⁷

En relación con el trasplante alogénico la posibilidad de utilizar sangre periférica como fuente de células hematopoyéticas y el advenimiento del trasplante no mieloablutivo han cambiado las perspectivas en nuestro país. Para la mayoría de los pacientes mexicanos la opción de un trasplante alogénico no mieloablutivo es no sólo la mejor sino la única, tomando en cuenta el costo y las posibles complicaciones. El trasplante no mieloablutivo ejerce su acción curativa por medio de un efecto citotóxico de los linfocitos del donador contra las células leucémicas residuales en el receptor (efecto del injerto contra el tumor).^{9,10}

Quedan como retos el crear un registro mexicano de donadores de células hematopoyéticas, mejorar los bancos de datos y de células de cordón umbilical existentes, para poder proporcionar esta tecnología a un mayor número de pacientes. La principal y más grave complicación es el injerto contra huésped, problema que de ser superado razonablemente, cambiaría las perspectivas de muchos pacientes con LAM. El trasplante alogénico está indicado en los pacientes con pronóstico intermedio o desfavorable, una vez que se ha obtenido remisión. También es la mejor opción en todos los casos de recaída.

Otros tratamientos

Si tomamos en cuenta que la mayor parte de los pacientes con LAM fallecerán con la terapia convencional es lógico pensar en nuevas opciones, en este sentido se han desarrollado anticuerpos contra el antígeno CD33. Otros agentes corresponderían a los llamados hipometilantes como la decitabina, antiangiogénicos como la talidomida, inhibidores de la deacetilasa de histona, inhibidores de la farnesil-transferasa, inhibidores de la tirosinacina y la troxacicatina.¹¹ La mayor experiencia clínica se tiene con el uso de anticuerpos monoclonales, sin embargo, todos estas opciones y otras más no pueden tener un uso rutinario y no están disponibles en nuestro país.

Referencias

1. **Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, et al.** Tratamiento a largo plazo y factores pronósticos en leucemia aguda mieloblástica del adulto. Experiencia del Grupo INNSZ (Puebla-Monterrey-Méjico). Rev Invest Clin 1991;43:215-22.
2. **Ruiz-Argüelles GJ, Apreza-Molina MG, Alemán-Hoey D, Gómez-Almaguer D, et al.** Outpatient supportive therapy after induction to remission therapy in adult myelogenous leukaemia (AML) is feasible: a multicenter study. Eur J Hematol 1995;54:18-20.
3. **Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al.** The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1612 patients entered into the MRC AML 10 Trial. Blood 1998; 92:2322-33.
4. **Byrne JL, Marshall CJ.** The molecular pathophysiology of myeloid leukaemias: Ras revisited. Br J Haematol. 1998;100:256-64.
5. **Gómez-Almaguer D.** Avances en el tratamiento de la leucemia. Gac Med Mex 1996;132:281-84.
6. **Bishop JF, Matthews JP, Young GA.** A randomized trial of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. Blood 1996;87:1710-17.
7. **Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al.** Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. N Engl J Med 1998;339:1649-56.
8. **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;58:161.
9. **Storb R.** Nonmyeloablative preparative regimens: how relevant for acute myelogenous leukemia? Leukemia. 2001;15:662-63
10. **Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Argüelles A, et al.** Hematopoietic stem cell allografts using a non-myeloablative conditioning regimen can be safely performed on an outpatient basis. Bone Marrow Transplant 2000;25:131-33.
11. **Estey EH.** New agents in acute myeloid leukemia. Oncol Spectrums 2001;2:634-39.

