

## Leucemia promielocítica: comparación de dos protocolos de tratamiento

Hernández-Padrón C; Machín-García S; Quintero-Sierra Y; Gil Agramonte M; Macias-Pérez I; Concepción-Fernández Y; Romero-González A.

Instituto de Hematología e Inmunología, La Habana, Cuba.

Email: [chdezp@infomed.sld.cu](mailto:chdezp@infomed.sld.cu).

### RESUMEN

En los últimos 25–30 años se ha propuesto el tratamiento de la leucemia promielocítica mediante métodos de inducción de la diferenciación celular. Se compararon algunos de los resultados de dos protocolos para el tratamiento de la enfermedad, el LPM–TOA en el que la droga de primera línea fue el trióxido de arsénico y el LPM–03 con el que se usó el ácido transretinoico y rubidomicina en la inducción a la remisión. Con el LPM-TOA la remisión hematológica se logró en el 83,3 % de los pacientes a los 43,22 días como promedio, el síndrome de diferenciación celular se presentó en 6 casos (9,1 %), la sobrevida libre de eventos a los 60 meses fue de 89,26 % al igual que la sobrevida global, debido a que no se presentaron recaídas en el período estudiado; mientras que con el protocolo LPM-03 la remisión hematológica se logró en el 96 % de los pacientes a los 44,35 días; 5 enfermos (10 %) presentaron el síndrome de diferenciación celular, la sobrevida libre de eventos a los 60 meses fue del 75 % y la sobrevida global del 83,3 %. En la comparación de los parámetros no hubo significación estadística, excepto en la sobrevida libre de enfermedad a los 60 meses en que con el LPM-TOA fue del 100 % mientras que con el LPM-03 fue del 78 % ( $p=0,001$ ). Se comprobó que el arsénico es una opción más para manejar la enfermedad, tanto en la recaída como en los casos de reciente diagnóstico. Con estos resultados, nuestro país muestra cifras de sobrevida libre de eventos y global a los 5 años del diagnóstico comparable con las de los países más desarrollados a nivel mundial.

**Palabras clave:** leucemia promielocítica, ácido transretinoico, trióxido de arsénico.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos 25-30 años se ha propuesto el tratamiento de la leucemia promielocítica (LPM) mediante métodos de inducción de la diferenciación celular.

Con el ácido transretinoico (ATRA) se puede lograr la remisión; tanto al inicio de la enfermedad como en aquellos que tienen una recaída.

En Cuba, desde el año 1991, se comenzó a usar este medicamento y con un primer protocolo de tratamiento se logró la remisión hematológica (RH) en el 71,4 % de los pacientes, con posterioridad se obtuvieron RH por encima del 80 % con diferentes esquemas.

En el año 1997, investigadores chinos destacaron la eficacia del trióxido de arsénico (TOA) para lograr la remisión en pacientes que se encontraban en recaída y, en el año 2000, el Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) comenzó a utilizar el TOA en pacientes en recaída y se logró una nueva RH de la enfermedad en 8 de los 10 enfermos tratados.

Una vez más, Cuba se puso al nivel de los países más desarrollados, al ser uno de los países pioneros a nivel mundial en el uso del TOA como droga de primera línea en el tratamiento de pacientes con LPM al inicio de la enfermedad y con excelentes resultados<sup>1</sup>.

## MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó una intervención sanitaria en la que se utilizó un grupo de control histórico para evaluar la efectividad del TOA en el tratamiento de la LPM de reciente diagnóstico. Como control histórico se tomaron los resultados de los pacientes tratados con el protocolo anterior, el LPM-03, para comparar algunos de los resultados obtenidos.

### *Protocolo LPM-TOA*

El universo y la muestra quedaron constituidos por 66 pacientes, niños y adultos con el diagnóstico de LPM de reciente diagnóstico, en su forma clásica y la variante microgranular, atendidos en IHI en el periodo comprendido entre octubre/2008 y diciembre/ 2013.

Se excluyeron los pacientes con cardiopatía moderada-grave y pacientes que se negaron a participar en el estudio. Salieron del estudio los enfermos con elementos clínicos y de laboratorio

de cardiotoxicidad o hepatotoxicidad o aquellos que expresaron su decisión de no continuar con el tratamiento.

La droga utilizada como de primera línea fue el TOA

#### *Protocolo LPM-03*

El universo y la muestra quedaron constituidos por 50 pacientes, niños y adultos, con el diagnóstico de LPM, en su forma clásica y la variante microgranular, atendidos en el IHI, en el periodo comprendido entre enero/2003 y mayo/2006.

Los criterios de inclusión fueron iguales a los del protocolo LPM-TOA.

Se excluyeron los pacientes que se negaron a participar en el estudio y salieron aquellos que expresaron su decisión de no continuar con el tratamiento.

La droga utilizada como de primera línea fue el ATRA.

En ambos estudios se consideró como muerte temprana (MT) la ocurrida en el período entre el diagnóstico y el día 21 de tratamiento; como sobrevida libre de eventos (SLEv), el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la recaída o muerte del paciente; como sobrevida global (SG), el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte del paciente y como sobrevida libre de enfermedad (SLE), el tiempo transcurrido desde la RH hasta la recaída de la enfermedad.

*Análisis estadístico:* Los datos se trataron mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0 para Windows. Se utilizaron las frecuencias absolutas y porcentajes, la media y la desviación estándar, el método de Kaplan Meier, la prueba de Breslow, la prueba de Chi Cuadrado de homogeneidad, la prueba t de Student para el análisis de las diferentes variables. En todos los casos el nivel de significación estadística fue  $p \leq 0.05$ .

## **RESULTADOS**

*Protocolo LPM – TOA:* La edad de los enfermos fue 30.68 años, rango de 5-67 años. Existió predominio de la enfermedad en pacientes mayores de 18 años. No hubo diferencias entre los sexos. 47 pacientes clasificaron en el grupo pronóstico de riesgo de recaída bajo-estándar. La coagulación intravascular diseminada (CID) se presentó en 40 pacientes y desapareció a los  $6.7 \pm 4.83$  días. Seis pacientes (9.09 %) presentaron el SDC; tres fallecieron, todos a consecuencia

de un cuadro de distrés respiratorio. El resto se manifestaron con aumento de peso, edema y hepatomegalia dolorosa. Todos se trataron según el protocolo sin necesidad de suspender el TOA.

En cuatro pacientes se suspendió el TOA de forma definitiva por cardiotoxicidad y continuaron el tratamiento según el protocolo LPM-03.

Durante la inducción fallecieron siete pacientes, las causas de la muerte fueron hemorragia intracraneal, 2; hemorragia pulmonar, uno; distrés respiratorio otro y 2 por SDC. El otro fallecido que no se incluyó entre los que tuvieron una muerte temprana murió a causa de un SDC a los 28 días de iniciado el tratamiento.

La RH se obtuvo en el 83.3 % de los pacientes a los  $43.22 \pm 11.29$  días. En los pacientes que se logró la RH no hubo que lamentar recaídas o muertes en el período analizado.

La probabilidad de SGa los 60 meses fue de 89.26%, 59 pacientes se mantienen vivos y sin haber tenido ningún tipo de recaída, la probabilidad de SLEv y de SLE a los 60 meses fue de 89.26 % y 100 %, respectivamente.

#### *Protocolo LPM – 03*

La edad de los enfermos fue 31.10 años, rango de 6-84 años; en 66 % tuvieron más de 18 años. 41 pacientes clasificaron en el grupo pronóstico de riesgo de recaída bajo – estándar. La CID estuvo presente en 30 pacientes y desapareció a los  $8.1 \pm 5.35$  días.

En 5 pacientes se presentó el SDC y se trataron según el protocolo. No hubo fallecidos a consecuencia de este cuadro. 5 niños y un adulto tuvieron un cuadro de pseudotumor cerebral. A todos se les suspendió el ATRA por 2 o 3 días. En los niños el ATRA se reinició a la dosis de 25 mg/kg/día.

En la inducción fallecieron dos pacientes adultos, uno por una hemorragia cerebral y el otro por una neumonía bacteriana, los dos como MT.

La RH se obtuvo en el 96 % de los pacientes a los  $44.35 \pm 9.26$  días. Nueve tuvieron algún tipo de recaída intratratamiento y recibieron tratamiento de rescate, a pesar de ello hubo cinco fallecidos, los otros lograron una segunda RH y la mantienen hasta el momento.

La probabilidad de SG global a los 60 meses fue de 83%, la de SLEv y de SLE a los 60 meses fue de 75 % y 78 %, respectivamente.

Desde los años '90 con el ATRA se incrementó el número de RH, se prolongó la SG y aumentó la posibilidad de lograr la curación de los pacientes. A finales del propio siglo XX se comprobó que con el TOA se lograba una nueva RH en aquellos pacientes que estaban en recaída y con posterioridad se demostró su utilidad en los pacientes de reciente diagnóstico con porcentaje similar e incluso superior al logrado con el uso del ATRA. Actualmente el TOA es considerado un medicamento efectivo en el tratamiento de la LPM y puede ser utilizado como agente antileucémico único y también en combinación con otras drogas antineoplásicas<sup>2</sup>.

El porcentaje de pacientes que logró la RH con el protocolo LPM-03 fue de 96 %, resultado similar al de otros investigadores que reportan cifras por encima del 90 %; al comparar este resultado con el del protocolo LPM-TOA se observó que con el TOA se logró la RH en el 83,3 % de los enfermos, porcentaje menor, pero similar a lo reportado por Ghavamzadeh A y col que lograron 85,8 %. No hubo diferencias estadísticas entre los dos protocolos ( $p=0.06$ ).

El promedio de días para alcanzar la RH fue similar con ambos protocolos ( $43.22\pm 11.29$  con el LPM-TOA y  $44.35\pm 9.26$  con el LPM-03); al comparar ambos resultados, tampoco hubo significativas estadísticas ( $p=0,58$ ). Sin embargo, a los 30 días del tratamiento el 32,7 % de los pacientes habían logrado la RH con el LPM-TOA mientras que con el LPM-03 fue el 18,2 %; esta ventaja del TOA sobre el ATRA ya fue señalada por otros investigadores<sup>3,4</sup>.

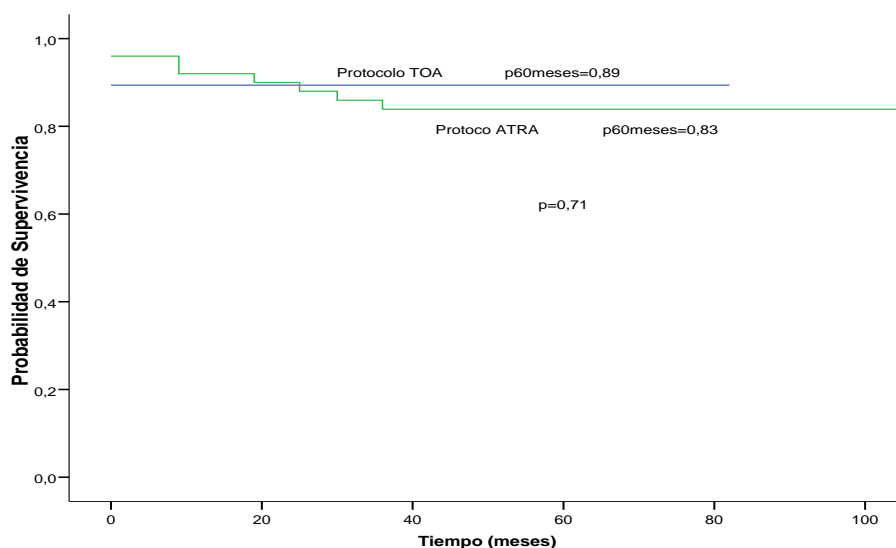
El SDC se presentó en 6 pacientes del protocolo LPM-TOA y en 5 del LPM-03; esta diferencia no tuvo significación estadística ( $p=0,87$ ). Pero, a pesar que con el protocolo LPM-TOA el cuadro clínico fue menos grave fallecieron 3pacientes, mientras que en los 5 enfermos tratados con ATRA no hubo fallecidos.

Los pacientes tratados con TOA tuvieron una probabilidad de SLEv a los 60 meses mayor (89,26 % vs 75 %). Este resultado fue debido a que nueve pacientes de los tratados con el protocolo LPM-03 tuvieron recaída y cinco fallecieron sin lograr una nueva remisión de la enfermedad.

En el período estudiado no ha habido recaídas en los pacientes tratados con el protocolo LPM–TOA; y es que según se ha reportado, con el TOA se logra eliminar el clon de células iniciadoras de la leucemia (LICs) <sup>5</sup>, al eliminar dicho clon, se está eliminando la enfermedad mínima residual causante de las recaídas de la enfermedad.

La SLEv y SG a los 60 meses en los pacientes tratados con TOA es similar (89,26 %) (figura) y superior a la reportada por Ghavamzadeh que fue de 64,4±4 %. Esto se debe a que no se presentaron recaídas en el período estudiado, no así en los tratados con el protocolo LPM–03 en el que 9 pacientes recayeron después de haber logrado la RH completa.

La SLE a los 60 meses fue de 100 % en los pacientes tratados con el protocolo LPM–TOA porque ninguno de los enfermos tratados ha tenido algún tipo de recaída, mientras que en los tratados con el protocolo LPM–03 recayeron 9 pacientes, todos adultos, al analizar ambas curvas si hubo significación estadística (p=0.001).



**Figura.** Supervivencia global en pacientes con LPM. Comparación entre el protocolo LPM - TOA y el LPM – 03

## CONCLUSIONES

Con estos resultados nuestro país muestra cifras de SLEv y SG a los 5 años del diagnóstico comparables con los de los países más desarrollados a nivel mundial.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hernández-Padrón C, Gil-Agramonte M, Espinosa-Martínez E, González-Otero A, Arencibia-Núñez A, Hernández-Ramírez P. Tratamiento de la leucemia promielocítica al inicio de la enfermedad con trióxido de arsénico (ARSENIN®). Informe preliminar. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2011;27(2):267-70.
2. Long ZJ; Hu Y; Li XD; He Y; Xiao RZ; Fang ZG; Wang DN; Liu JJ; Yan JS; Huang RW; Lin DJ; Liu Q. ATO/ATRA/Anthracycline-Chemotherapy Sequential Consolidation Achieves Long-Term Efficacy in Primary Acute Promyelocytic Leukemia. PLoS ONE 2014;9(8):e104610.
3. Alimoghaddam K. A Review of Arsenic Trioxide and Acute Promyelocytic Leukemia. IJHOSCR. 2014;8(3):44- 54.
4. Coombs CC; Tavakkoli M; Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future Blood Cancer Journal 2015;5(e304).
5. dos Santos GA; Kats L; Pandolfi PP. Synergy against PML-RARa: targeting transcription, proteolysis, differentiation, and self-renewal in acute promyelocytic leukemia. J Exp Med. 2013;210 (13):2793-802.

