

Comentarios y conclusiones de la mesa sobre Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Síndromes Mielodisplásicos (SMD)

Pavlovsky S (Coordinador), Goldztein S y Lanari E
(Secretarios), Basso A, Cicchetti G, Egozcue JM,
Fernandez I, Gutierrez J, Nucifora E, Perez Polo L,
Raña R y Santos MI.



ARTICULO
ESPECIAL

*Primera Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Hematología Realizada
en colaboración con E.S.O.-Buenos Aires, 26 de marzo de 1998.*

HEMATOLOGIA, Vol. 2 N° 2: 75-76
Mayo - Agosto

1) Papel de los factores estimulantes de colonias granulocíticas o granulocito-macrófagos en el tratamiento de inducción y de consolidación en LMA y SMD:

Su empleo en inducción debería reservarse para el tratamiento de pacientes añosos (65 años o más). Cuando se trata de inducir la remisión en jóvenes, el uso de factores no es unánime. Su indicación es más frecuente en pacientes con infección inicial o en aquellos en los que se espera una aplasia posquimioterapia más prolongada (LMA-SMD). Se los emplea más libremente ante la ausencia del riesgo de estimular el clon leucémico, dependiendo de las características del paciente y de la disponibilidad de los fármacos. El metaanálisis de trabajos publicados sobre el tema, realizado por el AML Collaborative Group 1996, muestra una diferencia estadísticamente no significativa a favor de su uso en el tratamiento de inducción. Esta diferencia no se traduce en un aumento de la sobrevida a los 5 años.

En la consolidación se los emplea con mayor liberalidad, con el fin de acortar el período de aplasia y sus complicaciones infecciosas.

2) ¿Existen ventajas de un antraciclínico sobre otros, a equidosis, para el tratamiento de inducción en LMA?

Trabajos publicados a partir de 1991 indicaron ventaja de Idarrubicina (IDA) a dosis 12-13 mg/m² vs Daunomicina (DNR) a 45 mg/m². El AML Collaborative Group 1996 analizó los resultados de IDA vs DNR en 1053 pacientes y demostró una tendencia favorable para IDA en los mayores de 60 años. No obstante el mismo grupo no pudo demostrar diferencias significativas entre IDA (12 mg/m²), DNR (45 mg/m²) y Mitoxantrona (12 mg/m²) asociados a Citarabina. Recientemente el grupo pediátrico BFM no encontró diferencias entre IDA y

DNR a equidosis 1/5 (12 mg IDA vs 60 mg DNR).

Hay trabajos en curso que tratan de dar respuesta a esta cuestión. Si bien existen preferencias individuales, en el momento actual parece ser indistinto el empleo de IDA 12 mg/m², DNR 60mg/m² o Mitoxantrona 12 mg/m². El mayor número de remisiones obtenidas con el primer ciclo de IDA no se ha traducido en un aumento de la sobrevida de estos pacientes.

3) ¿Deben emplearse altas dosis de citarabina como consolidación en pacientes mayores de 65 años?

No se emplea en forma sistemática. Su uso se reserva para pacientes que, a pesar de la edad, se encuentran en muy buen estado general y tienen pronóstico favorable a juzgar por el estudio citogenético. Esta conducta se basa en trabajos como el de R.J.Maya (N. Engl. J. Med. 331:896,1996), quien comparó los resultados obtenidos con cuatro cursos de consolidación con diferentes dosis: a) 200 mg/m²; b) 400 mg/m² y c) 3 g/m². Con las dosis a) y b) los pacientes no presentaron toxicidad neurológica y tuvieron una sobrevida libre de enfermedad similar (14% a 4 años). Con la dosis de 3 g/m² se observó toxicidad neurológica en 32% de los pacientes y no se prolongó la sobrevida. Asimismo Bloomfield et al (Blood 84, sep 1°, 111a 1994) demostraron que las altas dosis de citarabina benefician especialmente a los pacientes con buen pronóstico citogenético, t(8;21) e inv16. Estas formas "favorables" se presentan con escasa frecuencia en pacientes de edad avanzada.

4) Indicación del trasplante de células progenitoras hemopoyéticas (CPH), autólogas o alogénicas, en LMA. ¿En primera remisión? ¿En segunda remisión?

El trasplante alogénico de CPH en primera remisión debe ofrecerse siempre a los pacientes menores de 30 años con LMA de pronóstico desfavorable, que tengan donante histoiéntico relacionado.

En los mayores de 30 años los criterios de tratamiento no son uniformes, y se condicionan a las características del paciente y a los protocolos de la Institución. Esta variabilidad se debe a que los trabajos que comparan los resultados de la consolidación sólo con quimioterapia, con trasplante alogénico y con trasplante autólogo, no dan respuesta definitiva a la cuestión (Gale, R.P.: *Leukemia* 10:1687, 1996 - IBMTR/ABMTR 8/97). Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Comparison of Allogeneic vs Chemotherapy for AML patients 16 - 50 years old in CR1 (IBMTR & GAMLCCG)

% Events	CHEMO	Allo BMT	p value
No. Pts.	196	901	-
% TRM at 5 yrs	7±4	43±7	<.0001
% Relapse at 5 yrs	63±8	24±4	<.0001
% OSV at 5 yrs	42±9	48±5	= .24
% LFS at 5 yrs	35±6	46±4	= .01

Gale RP et al, *Leukemia* 10: 1687, 1996

Tabla 2. Allogeneic vs. autologous bone marrow transplants for AML in CR1 (1989 - 1994)

	Allo BMT	Auto BMT	p value
No. Pts.	807	272	
Median age in yrs (range)	29 (<1-55)	23 (1-65)	.03
Conditioning Regimen % TBI±Cy/BU+Cy	46/54	9/91	.0001
CR1 to BMT, median time in mo. (range)	3.5 (0.3-26.3)	3.5 (0.7-12.8)	.66
Follow-up time for living pts (range)	26 (1.6-70.7)	24.4 (28-70)	.86
% TRM at 3 yrs	22±3	11±5	.0003
% Relapse at 3 yrs	24±4	44±7	.0001
% LFS at 3 yrs	59±4	49±7	.02

Gale RP et al, *Leukemia* 10: 1687, 1996

Con respecto al trasplante de CPH en segunda remisión se considera que la quimioterapia sólo permite obtener remisiones de corta duración en la LMA. Por ese motivo, el trasplante alogénico con donante histoiéntico relacionado para menores de 30 años y el autotrasplante para los restantes, parecen ser las opciones más aconsejables en la actualidad.

5) En LMA-M3 ¿Cuándo y cómo se debe emplear al ácido transretinoico (ATRA)? ¿En la inducción, en la consolidación, en el mantenimiento? ¿Asociado a quimioterapia? ¿Cuál?

En M3 hay consenso en utilizar el ATRA en dosis de 30 ó 45 mg/m²/día para inducir la remisión. El Grupo Argentino, en su primera experiencia, utilizando ATRA solamente obtuvo 88% de remisiones completas. Trabajos internacionales, que incluyen gran número de pacientes, muestran que la inducción con ATRA más quimioterapia (principalmente antraciclínicos) produce remisiones más prolongadas, especialmente en pacientes con características desfavorables. Aún no se sabe si esto se traducirá en mayor número de curaciones. Tabla 3.

El ATRA no ha sido empleado como consolidación. Existen numerosos trabajos en curso que estudian su utilidad en el mantenimiento de la remisión.

Tabla 3. Resultado del tratamiento con ATRA + quimioterapia vs. quimioterapia solo (grupos históricos ó randomizados) en leucemia promielocítica aguda.

Tratamiento	No.Pts.	No.RC.	%RC	%SLE 2 años
ATRA+				
quimioterapia	1889	1670	88	70-78%
Quimioterapia	392	283	72	20-42%

P. Fenaux et al. (*APL* '89, '91, '93); S.R. Frankel (*MSKCC*); R. Ohno (*JALSG*); G. Avvisati (*GIMEMA/ASEOP*); M.S. Tallman (*USA Intergroup study*); A. K. Burnett (*UK, MRC ATRA trial*) M.A. Sanz (*PETHEMA*); E. Nucifora (*Argentina*).

Simposio LPA, Roma 11/97; ASH San Diego 12/97

Los comentarios y conclusiones de la mesa sobre Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica de la Primera Reunión Científica de la Sociedad Argentina de Hematología. Realizada en colaboración con E.S.O. - Buenos Aires, 26 de marzo de 1998; serán publicados próximamente como artículo especial de la Subcomisión de Pediatría de la S.A.H.