

Tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda y su enfoque en el paciente añoso

Miguel A. Sanz, Guillermo Martín



CONFERENCIA

Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

Correspondencia: Dr. Miguel A. Sanz, Servicio de Hematología,
Hospital Universitario La Fe, Av Campanar 21, 46009 Valencia, España
E-mail: msanz@uv.es

HEMATOLOGIA, Vol. 3 N° 2: 73-75
Mayo - Octubre, 1999

Aunque la LMA se presenta en todas las edades, más de la mitad de los pacientes con esta enfermedad tienen una edad superior a 60 años, y su incidencia parece incrementarse a medida que mejoran las expectativas de vida.

Pese a que en los últimos años, la intensificación de la quimioterapia y el trasplante de precursores hematopoyéticos han mejorado los resultados de los pacientes con LMA, especialmente de los más jóvenes, los resultados terapéuticos en pacientes con edad avanzada no han sido tan satisfactorios, tanto en términos de obtención de la remisión como en la supervivencia libre de enfermedad. En este hecho están implicados tanto factores inherentes al huésped como características biológicas de las células leucémicas. Así, los pacientes con edad avanzada tienen una menor tolerancia a la quimioterapia intensiva y a sus previsible complicaciones, añadiéndose el problema de presentar a menudo enfermedades asociadas cardíacas, pulmonares o renales crónicas, así como una menor capacidad regenerativa de su médula ósea. Por otro lado, la LMA de estos pacientes se asocia más frecuentemente con anomalías citogenéticas desfavorables y con una mayor incidencia de LMA secundarias a síndromes mielodisplásicos (Tabla 1). Estas circunstancias hacen que sólo la mitad de los pacientes reciben quimioterapia intensiva y, de los tratados, tan solo el 40-50% de los pacientes alcanzan una remisión completa, debido a un incremento tanto de la mortalidad infecciosa (15-35%) como de las resistencias (10-45%). Es pues en estos pacientes donde cobra una especial importancia una acción sincronizada y equilibrada de una quimioterapia antileucémica óptima, generalmente "intensiva", y de unas medidas de soporte profilácticas

Tabla 1. Factores asociados a LMA de edad avanzada

Referidas al paciente

- Peor estado físico
- Enfermedades asociadas
- Menor reserva medular
- Eliminación más lenta de fármacos

Referidas a las características biológicas de la LMA

- Antecedentes hematológicos (especialmente SMD)
- Menor incidencia de M3
- Mayor incidencia de M0, M5 y M6
- Mayor incidencia de mielodisplasia trilineal
- Menor incidencia de alteraciones citogenéticas favorables: t(15;17), t(2;21) ó inv(16)
- Mayor incidencia de anomalías citogenéticas desfavorables: cariotipos complejos, del(7q)/-7, del(5q)-5, anormal 3q.
- Más frecuente afectación de progenitores inmaduros
- Mayor expresión de P-glicoproteína

y terapéuticas de las complicaciones derivadas del tratamiento citotóxico.

Existe una gran controversia sobre el tratamiento óptimo de los pacientes mayores. Resulta difícil obtener conclusiones de las series publicadas con quimioterapia intensiva debido a la selección de pacientes, con exclusión de los pacientes con edad muy avanzada, con enfermedades concomitantes, etc., que no suele reflejarse apropiadamente. Así, en una serie de 263 pacientes mayores de 60 años diagnosticados de LMA en nuestro servicio entre Enero de 1979 y Diciembre de 1998, el porcentaje de pacientes tratados fue del 67% (174 pacientes), pero en pacientes con edad comprendida entre 60 y 65 años fue

del 91%, una proporción similar a la de los pacientes con edad inferior a 60 años, mientras que no fue tratado ningún paciente con edad superior a 80 años (Tabla 2).

La primera consideración sobre el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con LMA es la conveniencia de ser sometidos a una quimioterapia intensiva o es preferible un tratamiento de soporte. Actualmente, la opinión mayoritaria es que, si es posible, el tratamiento de elección en pacientes con LMA y edad avanzada es la administración de quimioterapia intensiva. En un estudio aleatorizado (Löwenberg et al. 1989) se comparó una estrategia de "esperar y ver" (cuidados de soporte) con una quimioterapia de inducción estándar. En este estudio, el tratamiento de soporte fue la opción más desfavorable, no sólo en términos de supervivencia, sino que también requirieron periodos de hospitalización más prolongados y tuvieron una peor calidad de vida. En general, se estima que los pacientes con LMA y edad avanzada tienen una probabilidad de RC del 50% (Tabla 3). La quimioterapia más empleada ha sido la

combinación clásica de una antraciclina, daunorrubicina (DNR) o idarrubicina (IDA), o bien mitoxantrone (MTZ), asociados con Ara-C en un régimen 3x7. En nuestra serie la tasa de RC global fue del 46%, y del 60% y 59% en los pacientes tratados con DNR+Ara-C y MTZ+Ara-C, respectivamente.

Aproximadamente un 15-35% de los pacientes con LMA no entran en RC por fallecimiento debido a complicaciones durante la fase de aplasia postquimioterápica. La atenuación de dosis en estos pacientes, con el objeto de disminuir las complicaciones, es también causa permanente de debate. Aunque algunos estudios muestran que la reducción de dosis quimioterapia puede reducir la mortalidad precoz en la inducción, también parece mermarse el efecto antileucémico. Estas observaciones soportan la noción de que el balance entre beneficios y riesgos de la quimioterapia en pacientes con edad avanzada es particularmente delicado.

En los últimos años ha existido un considerable interés sobre el potencial papel de los factores de crecimiento hematopoyético (FCH), como G-CSF y GM-CSF, en el tratamiento de la LMA. Los FCH se han utilizado en la LMA con diferentes objetivos. Por un lado, se ha intentado potenciar el efecto de la quimioterapia citotóxica, mediante el reclutamiento de células quiescentes al ciclo celular utilizando los FCH antes y durante la quimioterapia. Aunque los estudios *in vitro* han proporcionado una base muy sólida para esta indicación, los resultados hasta el momento no han podido demostrar un beneficio claro de su uso clínico en esta indicación. Sin embargo, existe una experiencia más amplia en la utilización de los FCH para acortar la neutropenia de los ciclos de quimioterapia de la LMA. El uso de FCH en esta indicación ha demostrado ser seguro, no incrementando el crecimiento leucémico ni la tasa de recaídas, proporciona una significativa reducción de la neutropenia, y de los días con tratamiento antibiótico y de hospitalización. Sin embargo, este beneficio no se ha acompañado de una mayor tasa de respuesta ni de supervivencia. Su uso, no obstante, se recomienda por algunos autores para los pacientes con edad avanzada, en los que, como se ha comentado anteriormente, la mortalidad en la fase de aplasia es un problema crítico.

Una vez en RC, se plantea una nueva dificultad sobre la terapia postremisión más idónea para los pacientes con edad avanzada. La mayoría de los estudios indican la duración media de la RC en estos pacientes es corta (6 a 8 meses) y la mediana de supervivencia de 9 a 12 meses, quedando una fracción inferior al 20% de pacientes con supervivencia a largo plazo. Los tratamientos de consolidación a dosis altas, con ciclos repetidos, pueden tener un alto cos-

Tabla 2. Pacientes tratados según grupos de edad en LMA >60 años en el H. U. La Fe (N = 263).

Grupos de edad (Años)	% Tratados
60-65	91
66-70	83
71-75	64
76-80	31
>80	0

Tabla 3. Resultados de Inducción a la remisión en pacientes de edad avanzada con LMA.

	N	Edad	Quimioterapia	RC (%)
Keating et al (1981)	59	>60	RVcr	49
Kahn et al (1984)	40	>70	DAT	28
Rees et al (1986)	315	>60	DAT	48
Rees & Gray (1987)	176	>60	DAT	43
Arlin et al (1990)	99	>60	DA/MA	41
Liu Yin et al. (1991)	104	>60	MA	58
Mayer et al (1994)	346	>60	DA	47
Dombret et al (1995)	173	>65	DA	59
Stone et al. (1995)	388	>60	DA	53
García Laraña (1997)	93	>60	IA	63
Löwenberg et al (1998)	242	>60	DA	47
	247		MA	38
H. U. La Fe	174	>60	DA	60
			MA	59
			DAV	47

R=Rubidazona; Vcr=Vincristina; D=Daunorrubicina; A=Ara-C; T=Thioguanina; M=Mitoxantrone; I=Idarrubicina; V=Etopósido.

te tóxico e incrementar el número de muertes en RC, por lo que los protocolos terapéuticos generalmente incluyen 1 ó 2 ciclos de quimioterapia en esta fase, sin más tratamiento adicional o con un mantenimiento convencional con dosis bajas. En pacientes hasta 65 años, e incluso en pacientes seleccionados de más edad, cabe plantearse estrategias terapéuticas hasta fechas recientes reservadas a pacientes jóvenes, como el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. La importante reducción de la toxicidad y de la morbimortalidad de este procedimiento, especialmente del trasplante autólogo de progenitores de sangre periférica, ha permitido ampliar la edad de indicación de este procedimiento en la LMA y en otras neoplasias.

En los pacientes que no son tributarios de quimioterapia intensiva o que recaen tras un tratamiento, especialmente si presentan datos morfológicos o citogenéticos de mal pronóstico, debe optarse por un tratamiento de soporte más conservador, recurriendo a quimioterapia a dosis bajas sólo para controlar los recuentos periféricos. Una pequeña proporción de pacientes, que muestra un patrón proliferativo "lento" ("smoldering AML"), podría beneficiarse y tener supervivencias más prolongadas con tratamiento de soporte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brincker H. Estimate of overall treatment results in acute nonlymphocytic leukemia based on age-specific rates of incidence and of complete remission. *Cancer Treat Rep* 1985;69:5-11.
2. Cartwright RA & Staines A. Acute leukemias. Epidemiology of Haematological Diseases, Part I (ed. by A.T. Fleming). *Bailliere's Clin Haematol* 1992; 5:1-26.
3. Stasi R, Vendetti A, Del Poeta G et al. Intensive treatment for patients age 60 and older with de novo acute myeloid leukemia. Analysis of prognostic factors. *Cancer*. 1996;77:2476-2488.
4. Willman CL. Immunophenotyping and cytogenetics in older adults with acute myeloid leukemia: significance of expression of the multidrug resistance gene-1 (MRD1). *Leukemia*.1996;10 (Suppl 1):S33-S35.
5. Baudard M, Marie JP, Cadiou M, Vigié F and Zittoun R. Acute myelogenous leukaemia in the elderly: retrospective study of 235 consecutive patients. *Br J Haematol* 1994;86:82-91.
6. Hernandez-Boluda JC, Sierra J, Esteve J, Nomdedeu B and Montserrat E. Treatment of elderly patients with AML: results of an individualized approach. *Haematologica*. 1998;83:34-39.
7. The Toronto Leukemia study group. Results of chemotherapy for unselected patients with acute myeloblastic leukemia: effect of exclusions on interpretation of results. *Lancet*.1986;i:786-788.
8. Wahlin A, Hörnsten P & Jonsson H. Remission rate and survival in acute myeloid leukemia: impact of selection and chemotherapy. *Europ J Haematol* 1991;46:240-247.
9. Leoni F, Ciolli S, Nozzoli C et al. Idarubicin in induction treatment of acute myeloid leukemia in the elderly. *Haematologica*. 1997;82 (suppl 5):13-18.
10. Johnson PRE, Hunt LP & Lui Yin A. Prognostic factors in elderly patients with acute myeloid leukaemia: development of a model to predict survival. *Br J Haematol* 1993;85:300-306.
11. Johnson PRE, Ryder WDJ & Lui Yin A. Validation of a model to predict survival in elderly with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1995;90:954-956.
12. Keating MJ, Mc Credie KB, Benjamin RS et al. Treatment of patients over 50 years of age in acute myelogenous leukemia with a combination of rubidizone and cytosine arabinoside, vincristine and prednisone (ROAP). *Blood* 1981; 58:584-590.
13. Kahn SB, Begg CB, Mazza JJ et al. Full dose versus attenuated dose daunomycin, cytosine arabinoside and 6-thi-guanine in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol* 1984;2:865-870.
14. Rees JKH, Gray RB, Hayhoe FGJ. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukemia trial. *Lancet* 1986;ii:1236-1241.
15. Rees JKH, Gray RB. Comparison of 1 + 5 DAT and 3+10 DAT followed by COAP or MAZE consolidation therapy in the treatment of acute myeloid leukemia: MRC ninth AML trial. *Sem Oncol* 1987;14:32-36.
16. Arlin Z, Case DC, Moore J, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990; 177-183.
17. Liu Yin JA, Johnson PRE, Davies JM, et al. Mitoxantrone and cytosine arabinoside as first-line therapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol* 1991; 79:415-420.
18. 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.
19. Dombret H, Chastang C, Fenaux P et al. A controlled study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients after treatment for acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:1678-1683.
20. Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332:1671-1677.
21. Löwenberg B, Suci S, Archimbaud E, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin 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. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:872-881.
22. García-Laraña J, Díaz-Mediavilla J, Artacho MC, et al. Tratamiento de la leucemia aguda mieloblástica en pacientes de edad avanzada. *Haematologica* (Ed. Esp) 1987; 82 (suppl 1): 102-107.