

Biología y terapéutica de la leucemia promielocítica aguda

Miguel A. Sanz, Guillermo Martín



CONFERENCIA

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

Correspondencia: Dr. Miguel A. Sanz, Servicio de Hematología
Hospital Universitario La Fe, Av Campanar 21, 46009 Valencia, SPAIN
Teléfono & Fax: 34 96 386 8757, E-mail: msanz@uv.es

HEMATOLOGIA, Vol. 3 N° 2: 87-91
Mayo - Octubre, 1999

INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una entidad con características biológicas, clínicas y terapéuticas únicas que constituye, dentro de la Oncohematología, un modelo de integración de la investigación básica y de la aplicada a la clínica. Esta enfermedad que fue considerada hasta finales de los ochenta como la forma más temible y rápidamente mortal de leucemia mieloblástica aguda (LMA) se ha convertido, tras la introducción de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos, en el subtipo de mejor pronóstico y más frecuentemente curable. Dos hitos fundamentales ocurridos casi simultáneamente en los años 1988-1990 han contribuido a determinar este avance: 1) la identificación de la aberración molecular específica, y el consecuente desarrollo de métodos de diagnóstico genético de la enfermedad, y; 2) la introducción del ácido holo-trans retinoico (ATRA) en el tratamiento.

En esta revisión intentaremos revisar los avances más relevantes que se han producido en el diagnóstico y tratamiento de la LPA.

CARACTERIZACIÓN CITOLÓGICA Y MOLECULAR

A pesar de la relativa facilidad para el reconocimiento citológico de la enfermedad en su forma clásica, el tratamiento específico de la LPA debe instaurarse previa demostración de la alteración cromosómica específica t(15;17) o del gen de fusión PML/RAR α . La demostración de dicha alteración genética, además de establecer un diagnóstico de certeza de la variedad microgranular (M3v), sirve

para detectar casos morfológicamente típicos PML/RAR α negativos, así como variantes genéticas (PLZF/RAR α , NPM/RAR α y otras) que no son sensibles al tratamiento con ATRA.

La importancia del diagnóstico genético para establecer el tratamiento específico queda patente en los ensayos terapéuticos más recientes, con unas tasas de respuesta a la inducción con ATRA y quimioterapia del alrededor del 90% en los estudios en los que se exigió un diagnóstico genético, que contrastan con las inferiores en estudios basados en la inclusión de pacientes con diagnóstico exclusivamente morfológico. Debe resaltarse también la aportación de la biología molecular a un diagnóstico rápido de la enfermedad y por lo tanto un inicio precoz del tratamiento. Dado que existe un alto riesgo de muerte atribuible a hemorragia en los primeros días de diagnóstico a causa de la coagulopatía y teniendo en cuenta la eficacia del ATRA en el control de ésta, la rápida institución del tratamiento ha de considerarse crítico en el manejo en la LPA. En casos con morfología típica, y en ausencia de la posibilidad de confirmación genética rápida, es preciso iniciar cuanto antes el tratamiento con ATRA basándose en el diagnóstico morfológico, por las razones que acabamos de comentar. Será oportuno en todo caso enviar muestras del diagnóstico a laboratorios especializados para el análisis genético y, en ocasiones donde la RT-PCR o la citogenética excluyan la presencia de la alteración específica, suspender el ATRA y continuar el tratamiento con esquemas adaptados a la LMA.

Recientemente, se ha incorporado una nueva herramienta diagnóstica que por su alta sensibilidad y

Tabla 1

Diagnóstico Morfológico	Patrón de distribución de PML						
	N	Micromoteado			Moteado		
		N	Pos	Neg	N	Pos	Neg
LPA típica	28	28	28	0	0	-	-
Probable LPAv	16	9	8	0	7	0	7
LANL	25	0	-	-	25	0	15

especificidad, así como por su bajo costo, tiene un futuro muy prometedor para el diagnóstico genético precoz de la LPA. Se trata de los ensayos inmunocitoquímicos o de inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos anti-PML. El empleo del anticuerpo PG-M3 desarrollado por B. Falini ha permitido identificar con excelente especificidad y sensibilidad a las LPA con diagnóstico confirmado por RT-PCR. Éstas se caracterizan, utilizando el anticuerpo antiPML, por un patrón micromoteado que no se observa en células normales ni en el resto de las LMA. En nuestra institución hemos llevado recientemente a cabo un estudio en una serie de 69 LMA (Tabla 1) en el que se confirma que el anticuerpo monoclonal anti-PML (amablemente suministrado por B. Falini) tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de LPA. Comparada con la RT-PCR, esta técnica ofrece la ventaja de su simplicidad, bajo coste y rapidez de realización (2-3 horas), por lo que es muy útil para el diagnóstico rápido en espera de los resultados moleculares, siempre necesarios para una eventual monitorización de la enfermedad residual mínima.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Varias décadas antes de demostrarse la respuesta de la célula promielocítica al ATRA, Bernard y cols resaltaron la especial susceptibilidad de la LPA a la daunorrubicina. En la década de los ochenta varios grupos europeos confirmaron la eficacia de este fármaco y extendieron la observación de esta susceptibilidad a otras antraciclinas como idarrubicina o a mitoxantrone. Sin embargo fue una publicación del grupo de Shangai en 1988, con la primera serie de enfermos tratados con ATRA, la que supuso un hito histórico en el tratamiento de la LPA. La eficacia del ATRA, que produce una diferenciación de los promielocitos leucémicos sin inducir aplasia medular, fue posteriormente confirmada por varios grupos en Europa, América y Japón. Sin embargo, a pesar de los excelentes resultados en términos de remisiones completas, se observó que los pacientes

tratados sólo con ATRA persistían RT-PCR positivos y recaían en hematológicamente poco tiempo después. Por ello, en los últimos años diversos estudios cooperativos han investigado el empleo en primera línea de distintas combinaciones de ATRA y quimioterapia.

Tras la observación de la superioridad de ATRA seguido de quimioterapia (ATRA→CHT) respecto a esquemas de CHT de inducción convencional en una comparación histórica, el grupo europeo APL91 activó un estudio aleatorizado para comparar quimioterapia y ATRA→CHT. El protocolo fue interrumpido prematuramente al comprobarse que la supervivencia era significativamente mejor en el grupo ATRA→CHT. Estos resultados fueron confirmados posteriormente en 1997 por el Intergroup de EEUU. Otros estudios ensayaron diversas combinaciones de ATRA y quimioterapia para evaluar su administración simultánea o secuencial (ATRA+CHT vs. ATRA→CHT). Los resultados del grupo Europeo APL93, así como los del MD Anderson Cancer Center, del británico MRC, del italiano GIMEMA y del español PETHEMA indican que la combinación simultánea de ATRA y quimioterapia produce más altas tasas de remisión (85-95%) y SLE (70-90%), quedando definitivamente demostrada la superioridad de la combinación simultánea en el estudio aleatorizado APL93. Tres estudios entre los mencionados arriba (MD Anderson, GIMEMA y PETHEMA) demostraron además que la combinación de ATRA e idarrubicina es tan eficaz como los esquemas que incluyen citarabina en la inducción a la remisión. En el estudio del grupo PETHEMA, cuyos resultados en la inducción a la remisión se resumen en la Tabla 2, la supresión de la citarabina también en la fase de consolidación se asoció a una muy escasa toxicidad (Tabla 3), manteniendo una elevada actividad antileucémica, lo que sugiere un probable papel escaso de este fármaco en el control de la enfermedad. De hecho, en nuestra serie la supervivencia global y la supervivencia libre de evento a los dos años fueron $82\% \pm 4\%$ y $79\% \pm 4\%$, respectivamente, mientras que la supervivencia libre de enfermedad fue $92\% \pm 3\%$.

Tabla 2. Características basales de los pacientes con LPA y resultados de la inducción

Característica	Mediana (Rango)	N	(%)	RC	(%)	P
Edad	42 (1-74)					
≤15		7	(6)	5	(71)	
16-40		49	(40)	45	(92)	
41-60		46	(37)	44	(96)	0.007
61-70		13	(11)	11	(85)	
>70		8	(6)	4	(50)	
Sexo						
Hombres		71	(58)	61	(86)	NS
Mujeres		52	(42)	48	(92)	
Fiebre		41	(33)	33	(80)	NS
Organomegalia		9	(7)	8	(89)	NS
Coagulopatía		77	(63)	70	(91)	NS
Hemorragia		92	(75)	80	(87)	NS
Cutanea		74	(60)			
Mucosa		62	(50)			
SNC		2	(2)			
Otra		20	(16)			
Leucocitos ($\times 10^9/L$)	1.9 (0.4-210)					
≤3.5		78	(64)	71	(91)	
3.5-10		15	(12)	13	(87)	0.02
10-50		20	(16)	19	(95)	
>50		10	(8)	6	(60)	
Hemoglobina (g/dL)	9.3 (4.4-13.1)					
≤10		78	(63)	68	(87)	NS
>10		45	(37)	41	(91)	
Plaquetas ($\times 10^9/L$)	21 (1-161)					
≤10		23	(19)	18	(78)	
11-50		76	(63)	69	(91)	NS
>50		22	(18)	21	(95)	
Subtipo FAB						
Típica		100	(81)	90	(90)	NS
Variante		23	(19)	19	(83)	
Citogenética (n=94)						
Normal		4	(4)	4	(100)	
t(15;17)		68	(72)	58	(88)	NS
t(15;17),+8		10	(11)	10	(100)	
t(15;17), más otra anomalía		9	(10)	9	(100)	
Other		3	(3)	3	(100)	
PML/RARα (n=121)						
BCR1/BCR2		68	(56)	60	(88)	NS
BCR3		53	(44)	47	(89)	

Abreviatura: NS, no significativa

Otro hallazgo importante, derivado de algunos de los estudios mencionados anteriormente, es el beneficio de una terapia de mantenimiento. Tres estudios aleatorizados (Intergroup, APL93 y GIMEMA) demuestran una significativa diferencia de SLE a favor del mantenimiento con ATRA con o sin quimioterapia con metotrexate y mercaptopurina, comparados con la simple observación. Del estudio APL93 tam-

bién parece derivarse un beneficio adicional de la quimioterapia con metotrexate y mercaptopurina.

MONITORIZACIÓN DE LA REMISIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

La amplificación por RT-PCR del producto de fusión génica PML/RAR α permite de identificar una

Table 3. Toxicidad hematológica durante la consolidación

	CONSOLIDACIÓN #1 N=99	CONSOLIDACIÓN #2 N=95	CONSOLIDACIÓN #3 N=92
Días hasta PMN >1'10⁶/L			
No neutropenia	71 (72)	6 (6)	77 (83)
<15 días	10 (10)	5 (5)	7 (8)
>15 días	18 (18)	84 (89)	8 (9)
Días hasta Plaquetas >50'10⁹/L			
No trombocitopenia	81 (82)	18 (19)	82 (89)
<15 días	10 (10)	9 (10)	5 (6)
>15 days	8 (8)	67 (71)	5 (5)
Episodios de fiebre	14 (14)	63 (66)	7 (8)

célula neoplásica entre 10^3 - 10^5 células normales y es, por tanto, considerada el método de elección para el estudio de la enfermedad residual mínima en la LPA. Tras la inducción, aproximadamente un 40-50% de los enfermos siguen siendo PCR-positivos a pesar de haber obtenido la remisión clínica. En los estudios de monitorización sistemática llevados a cabo por los grupos GIMEMA, MRC y PETHEMA, este dato no parece tener valor pronóstico, ya que no se observaron diferencias de SLE entre pacientes con diferenciación lenta (PCR-positivos tras la inducción) y diferenciación rápida (PCR-negativos). Tras la consolidación, la gran mayoría (hasta un 95%) de los enfermos tratados en dichas series alcanzan lo que se llama remisión molecular. La demostración del reordenamiento en cualquier momento evolutivo tras la consolidación predice una recaída clínica en una mediana de tiempo de 3 meses.

La experiencia en terapéuticas de rescate o de segunda línea tras recaídas de tratamientos modernos de primera línea en la LPA es muy limitada. No obstante, se considera que el pronóstico de las LPA en recaída es mejor que en cualquier otra forma de LMA, manteniéndose incluso un potencial curativo. El uso de ATRA para reinducir la remisión es recomendable y tiene altas probabilidades de éxito si la recaída se produce después de un cierto tiempo de su última administración (más de 6 meses). La obtención de una segunda remisión molecular tras ATRA y quimioterapia es crítica para una supervivencia a largo plazo. El trasplante autólogo en segunda remisión molecular parece tener un papel importante en prolongar la remisión. En cambio, el papel del trasplante alogénico en la LPA es cada vez menor.

En los años más recientes se han incorporado al arsenal terapéutico una serie de nuevos fármacos, como el trióxido de arsénico (As_2O_3), y derivados del

ATRA, como el 9-cis RA y el ATRA liposómico. El As_2O_3 produce una parcial diferenciación y es un potente inductor de apoptosis en células de LPA. Los resultados preliminares publicados en China y en EEUU con el As_2O_3 en pacientes pluritratados y resistentes al ATRA son muy esperanzadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Diverio D, Lo Coco F. Molecular genetics of acute promyelocytic leukemia. *Rev Clin Exp Hematol* 1997; 2:45-58.
- Falini B, Flenghi L, Fagioli M, et al. Immunocytochemical diagnosis of acute promyelocytic leukemia (M3) with the anti-PML monoclonal antibody PG-M3. *Blood* 1997; 90:4046-4053.
- Lo Coco F, Diverio D, Pandolfi PP, Biondi A, Rossi V, Avvisati G, Rambaldi A, Arcese W, Petti MC, Meloni G, Mandelli F, Grignani E, Masera G, Barbui T, Pelicci PG. Molecular evaluation of residual disease as a predictor of relapse in acute promyelocytic leukemia. *Lancet* 1992; 340:1437-1438.
- Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RARa positive acute promyelocytic leukemia by combined All-trans retinoic acid and Idarubicin (AIDA) therapy. *Blood* 1997; 90:1014-1021.
- Diverio D, Rossi V, Avvisati G, et al. Early detection of relapse by prospective RT-PCR analysis of the PML/RARa fusion gene in patients with acute promyelocytic leukemia enrolled in the GIMEMA-AIEOP multicenter "AIDA" trial. *Blood* 1998; 92:784.
- Meloni G, Diverio D, Vignetti M, Avvisati G, Capria S, Petti MC, Mandelli F. Autologous bone marrow transplantation for acute promyelocytic leukemia in second remission: Prognostic relevance of pre-transplant minimal residual disease assessment by reverse transcription polymerase chain reaction of the PML/RARa fusion gene. *Blood* 1997; 90:1321-1325.
- Sanz MA, De la Rubia, Bonanad S, Barragán E, Sempere A, Martín G, Martínez JA, Jiménez C, Cervera J, Bolufer P, Sanz GF. Continued molecular remission after a PML/RARa-positive autologous peripheral blood stem cell transplantation in acute promyelocytic leukemia in second remission. *Leukemia* 1998; 12: 992-995.
- Sanz MA, Jarque I, Martín G, Lorenzo I, Martínez J, Rafecas J, Pastor E, Sayas MJ, Sanz G, Gomis F. Acute promyelocytic leukemia. Therapy results and prognostic factors. *Cancer* 1988; 61:7-13.

9. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S et al. and the European APL 91 Group. Effect of all-transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. **Blood** 1993; 82:3241-3249.
10. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. **N Engl J Med** 1997;337:1201-8.
11. Frankel SR, Eardley A, Heller G, et al. All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of the New York study. **Ann Int Med** 1994; 120:278-286.
12. Kanamuru A, Takemoto Y, Tanimoto M, Murakami H, Asou N, Kobayashi T, Kuriyama K, Ohmoto E, Sakamaki H, Tsubaki K, Hiraoka A, Yamada O, Oh H, Saito K, Matsuda S, Minato K, Ohno R and the Japan Adult Leukemia Study Group: All-trans retinoic acid for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. **Blood** 85:1202,1995.
13. Burnett AK, Grinwade D, Solomon E, et al. Presenting White Blood Cell Count and Kinetics of Molecular Remission Predict Prognosis in Acute Promyelocytic Leukemia Treated With All-Trans Retinoic Acid: Result of the Randomized MRC Trial. **Blood** 1999; 93:4131-4143.
14. Fenaux P, Chastang C, Sanz M, et al. A randomized comparison of ATRA followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. **Blood** (en prensa).
15. Estey E, Thall PE, Pierce S, Kantarjian H, Keating M. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia without cytarabine. **J Clin Oncol** 1997; 15:483-490.
16. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As_2O_3) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. **Blood** 1997; 89:3354-3360.
17. Sanz MA, Martín G, Rayón C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARA-positive acute promyelocytic leukemia. **Blood** (en prensa).
18. Sanz MA, Diverio D, Barragán E, Martín G, Bolufer P, Lo Coco F. Progresos diagnósticos y terapéuticos en la leucemia promielocítica aguda. Leucemias. En: Progresos Biológicos y Terapéuticos (Ed Diaz-Rubio E). Editorial You & Us, Madrid, 1998, pp 85-102.