

Enfoque terapéutico y experiencia argentina con ácido retinoico y trióxido de arsénico en adultos con leucemia promielocítica.

Therapeutic approach and argentine experience with retinoic acid and arsenic trioxide in adult patients with promyelocytic leukemia.

Sackmann, Federico

Fundaleu / GATLA

fsackmann@fundaleu.org.ar



LEUCEMIA
PROMIELOCITICA
(LPA) PEDIATRICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 95-100
Noviembre 2022

Palabras claves: leucemia promielocítica, ácido retinoico, trióxido de arsénico.

Keywords: promyelocytic leukemia, retinoic acid, arsenic trioxide.

La historia de la leucemia promielocítica (LPA) es una de las más impresionantes de la hematología. Se preguntarán por qué afirmo esto y contestaré de manera clara y contundente: en 60 años pasó de ser la leucemia más temible a ser la leucemia con mayor tasa de curación, por no decir que se curan casi todas. Y por si esto fuera poco, esto se logra sin quimioterapia.

La primera descripción de la LPA fue realizada en 1957 por un médico noruego, Leif Hillestad y sigue estando vigente. Relata 3 casos de pacientes con leucemia con un curso rápidamente fatal, un frotis de sangre periférica con predominio de promielocitos atípicos, tendencia al sangrado secundario a fibrinólisis y trombocitopenia y una eritrosedimentación normal posiblemente relacionado a una concentración plasmática de fibrinógeno reducida¹. En 1959 Jean Bernard publicó una serie de 20 pacientes con una descripción más detallada de los promielocitos atípicos que tenían gránulos citoplasmáticos

grandes que cubrían el núcleo y formaban los bastones de Auer². En 1976 el Comité FAB (French-American-British) le asignó un lugar específico en la clasificación, la LMA M3³. Y más tarde reconoció la LMA M3 variante cuyas células tenían un núcleo bilobulado y gránulos muy pequeños que no eran visibles con el microscopio óptico, pero eran positivos a la reacción de mieloperoxidasa; generalmente tenían recuentos de glóbulos blancos más altos y las mismas alteraciones de la coagulación⁴. La alteración citogenética que caracteriza a la LPA, fue descrita inicialmente como una deleción parcial del cromosoma 17⁵ y luego como una translocación balanceada recíproca entre el brazo largo de los cromosomas 15 y 17⁶. De esta manera, para mediados de 1980, la LPA se podía identificar no solo por sus características clínicas y morfológicas, sino por una alteración citogenética específica. Menos frecuentemente, hay pacientes que tienen características clínicas y morfológicas de LPA pero no se les detecta

la t(15,17) o PML-RARA y en cambio se les detecta traslocaciones que unen al RARA con otros genes distintos a PML^{7,8}.

Esta enfermedad necesitaba un tratamiento adaptado. Debía comenzar de manera urgente y debía ser agresivo, prestando especial atención a las alteraciones de la coagulación. De esta manera se lograba una remisión completa cercana al 75%, pero con una alta mortalidad temprana y también alta tasa de recaída en los primeros meses, con solo el 25% de los pacientes vivos a los 2 años.

En paralelo a la historia de la caracterización de la LPA, los estudios que demostraban la posibilidad de transformar células neoplásicas en células normales bien diferenciadas eran tomados con cierto escepticismo⁹. El dogma del estado irreversible de las células neoplásicas estaba profundamente anclado entre los médicos y científicos de ese momento y el único tratamiento posible era eliminar dichas células mediante quimioterapia, radioterapia o resección quirúrgica. Sin embargo, Christine Chomienne demostró que el ácido retinoico tenía un efector diferenciador específico sobre las células de la LPA¹⁰, siendo el ácido holo-trans-retinoico (ATRA) el derivado más potente.

En 1985 el doctor Wang Zhen Yi, mediante una beca otorgada por Air France, viajó de Shangai a Paris y en una reunión con hematólogos franceses diseñaron un esquema de tratamiento basado en ATRA. Como la medicación no estaba disponible en los países occidentales, las primeras experiencias clínicas fueron en China¹¹ donde 22 de los 23 pacientes con LPA tratados con ATRA 45 mg/m² alcanzaron la remisión completa. Luego, utilizando la medicación que era llevada por los estudiantes que viajaban de China a Paris se comenzó a usar en Francia¹² donde confirmaron las altas tasas de remisión sin aplasia ni alopecia como efectos adversos, pocas infecciones y rápida corrección de la coagulopatía. Estos resultados y la presión que ejerció la comunidad médica, impulsaron la fabricación de 2 millones de comprimidos de ATRA por la industria para ser utilizados en el tratamiento de LPA. La diferenciación de las células neoplásicas y la rápida corrección de las alteraciones de la coagulación fueron los 2 avances más importantes en el tratamiento de la LPA. A pesar de las altas tasas de remisión completa, la mayoría de los pacientes recaía a los pocos meses.

Basados en la sensibilidad de la LPA a los

antracíclicos^{13,14}, que podría estar mediado por la reducción en la expresión de MDR1 (multidrug resistance gene) comparado con otras leucemias¹⁵, Laurent Degos diseñó un tratamiento con ATRA hasta lograr la remisión, seguido de daunorrubicina administrada en consolidaciones. El primer estudio incluyó 26 pacientes con LPA utilizando ATRA hasta la remisión completa seguido de 3 consolidaciones con daunorrubicina y citarabina. Los resultados fueron claramente superiores comparados con un control histórico¹⁶ y motivaron el desarrollo del primer estudio randomizado con el mismo tratamiento, pero comparado con una rama control¹⁷. Este estudio debió suspenderse a los 18 meses porque la sobrevida libre de evento fue significativamente superior en la rama que recibía ATRA y fue el punto de inflexión en el tratamiento de la LPA cuando la sobrevida prolongada pasó de 25% a 75%.

El segundo estudio randomizado fue realizado en 1993 por el mismo Grupo Cooperativo Europeo. Comparó el tratamiento de pacientes con LPA basado en ATRA seguido de quimioterapia (el tratamiento de referencia) versus ATRA y quimioterapia concomitante, y demostró la superioridad del tratamiento simultáneo¹⁸. Con la incorporación del ATRA, se comenzó a ver un fenómeno que se denominó síndrome de diferenciación o síndrome ATRA¹⁹. Este fenómeno se debe a que cuando el ATRA revierte el bloqueo generado por el PML/RARA, se produce una sobrecarga de células mieloides diferenciadas que liberan citoquinas inflamatorias vasoactivas generando en mayor o menor medida fiebre, derrame pleural y/o pericárdico, infiltrados pulmonares, disnea, hipotensión arterial y fallo renal, que se puede dar con o sin leucocitosis. Si bien la evidencia es pobre, se recomienda la profilaxis con corticoides²⁰.

El panorama positivo generado por los resultados obtenidos con estos tratamientos originales fomentó el desarrollo de protocolos nacionales e internacionales liderados por distintos grupos cooperativos, entre los que se encontraban el Grupo Cooperativo Europeo que incluía a Francia, Bélgica y Suiza, el Intergrupo americano, el Grupo Cooperativo Japones, el Grupo Cooperativo Chino, el PETHEMA de España que enroló pacientes de Sudamérica, el Hovon de Holanda, el Grupo Italiano GIMEMA, entre los más reconocidos. Para esa época, el Grupo Italiano GIMEMA lanzó un protocolo de tratamiento basado

en ATRA e idarrubicina concomitante (AIDA) en inducción seguido de 3 consolidaciones²¹ y el Grupo Español (PETHEMA) introdujo el concepto de distintos grupos de riesgo de recaída²² y exploró la desintensificación del tratamiento durante las consolidaciones. El Intergupo americano liderado por Martin Tallman también evaluó distintas intensidades de consolidaciones y el rol del mantenimiento²³. Un meta-análisis de 10 estudios randomizados evaluó el rol del mantenimiento y no encontró beneficio en sobrevida global²⁴. Si el tratamiento incluye una consolidación intensiva con ATO y se obtiene una remisión molecular completa, el mantenimiento puede no ser necesario²⁵.

Los avances en el tratamiento de la LPA han ido acompañados por la aparición de diversas complicaciones severas, especialmente en el contexto de la intensificación de quimioterapia adaptada al riesgo durante la consolidación, como muerte relacionada a la mielosupresión estando en remisión completa^{26,27}, mielodisplasia secundaria^{28,29} o miocardiopatía por antracíclicos³⁰.

Si bien la capacidad anti-leucémica del trióxido de arsénico (ATO) se conocía desde 1890, y se lo ha utilizado para el tratamiento de pacientes con LPA en primera línea y recaídos en China desde la década del 70³¹, recién fue publicado en la literatura occidental en 1997³² donde la tasa de remisión completa en pacientes con LPA recaídos a ATRA-quimioterapia fue de 93%. Similar al ATRA, la diátesis hemorrágica se corrigió rápidamente, eliminando no solo la fibrinólisis primaria sino la coagulación intravascular diseminada (CID). Y al igual que el ATRA, el ATO indujo un síndrome de diferenciación secundario a la activación leucocitaria que producía una liberación de citoquinas proinflamatorias.

Estos resultados impresionantes con ATO rápidamente fueron reproducidos en occidente en un estudio piloto³³ y corroborados en otro estudio posterior multicéntrico donde 40 pacientes en primera o segunda recaída luego de ATRA +/- quimioterapia fueron tratados con ATO. La tasa de remisión completa fue del 85%, y 86% de los evaluados luego de la consolidación alcanzaron una remisión molecular completa. La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a los 18 meses fue de 66% y 56% respectivamente. No hubo muertes relacionadas al tratamiento³⁴.

Si bien inicialmente el ATO fue utilizado en

pacientes recaídos, rápidamente se la incorporó en primera línea. La combinación de ATO y ATRA tienen un efecto sinérgico, ya que el ATO actúa sobre la molécula de PML y el ATRA sobre el RARA del gen de fusión PML-RARA³⁵. Su utilización simultánea en primera línea en estudios no randomizados fue publicada por Shen Z-X (China)³⁶ y Elihu Estey (EEUU)³⁷. El grupo GIMEMA en colaboración con los grupos alemanes AMLSG y SAL desarrollaron un protocolo randomizado (APL 0406) que comparó ATO-ATRA con ATRA-quimioterapia en pacientes con diagnóstico reciente de LPA de riesgo bajo e intermedio y demostró una menor tasa de recaída y mejor sobrevida libre de eventos y sobrevida global en la rama ATO-ATRA³⁸. Este protocolo estaba restringido para pacientes de riesgo bajo o intermedio. Pero el Medical Research Council (MRC) de Reino Unido diseñó un estudio que incluyó a pacientes con LPA de cualquier riesgo y los randomizó a recibir ATRA/quimioterapia (AIDA) versus ATO-ATRA, donde los pacientes de riesgo alto podían recibir una dosis de gemtuzumab ozogamicin 6 mg/m² como citorreductor³⁹. A pesar de que la tasa de remisión completa fue similar en los 2 grupos, la sobrevida libre de eventos fue superior en la rama ATO-ATRA, aunque no hubo diferencias en la sobrevida global y la calidad de vida. Por otro lado, al no haber recibido quimioterapia convencional, además de haber tenido menor tasa de mielosupresión, podrían tener menor toxicidad a largo plazo (menor tasa de cardiopatía vinculada a los antracíclicos y de mielodisplasia relacionada al tratamiento).

Hasta el momento no existía en Argentina un grupo cooperativo que se interesara en el estudio de LPA en adultos. Entre 2013 y 2019, mi centro denunció pacientes al Pethema LPA 2012 y luego al Pethema LPA 2017. A su vez, ANMAT aprobó la utilización de ATO tanto en primera línea como en recaída en febrero de 2017.

A partir de 2020, el Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) diseñó una guía de tratamiento para pacientes adultos con LPA. Se confeccionó el esquema de tratamiento utilizando lo aprendido de la participación del Pethema LPA 2012-Pethema LPA 2017, basados en el protocolo pediátrico del GATLA LPAP-18 y las guías de ELN⁴⁰. La guía consiste en un tratamiento de inducción con ATRA y ATO a las dosis habituales a todos los pacientes con diagnóstico de LPA agregando 2 o 3 dosis

de idarrubicina a aquellos pacientes de alto riesgo. Luego de alcanzada la remisión completa constatada por una evaluación morfológica de la médula ósea, se continúa con 4 consolidaciones mensuales de ATO, separadas por un mes de descanso entre cada una y 7 bloqueos quincenales de ATRA en paralelo. Aquellos pacientes de riesgo alto deberán recibir quimioterapia intratecal como profilaxis de SNC previo al inicio de la primera consolidación. La evaluación molecular deberá ser al final de la 4ta consolidación de ATO. La guía también contempla recomendaciones para los estudios diagnósticos, el manejo de los eventos adversos característicos de ATRA y ATO y el seguimiento. Los pacientes de alto

riesgo deberán repetir el estudio molecular cada 3 meses el primer año y cada 6 meses durante el 2do año. Mas allá de esto no es necesario repetir el estudio molecular para control. Aquellos pacientes de bajo riesgo, una vez obtenida la remisión molecular completa al final de la consolidación, no requieren repetir el estudio. También se confeccionó un consentimiento informado para registrar los datos de los pacientes tratados bajo esta guía y las hojas de captura.

En la 4ta Jornadas latinoamericanas de la SAH se presentarán los datos obtenidos al momento. Todos los hematólogos del país están invitados a participar de este registro.

Conflictos de interés: El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand.* 1957;159:189–194
- Bernard J, Mathé G, Boulay J, y col. Acute promyelocytic leukemia: a study made on 20 cases. *Schweiz Med Wochenschr.* 1959;89:604–608
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G y col. Proposals for the classification of acute leukemias. *Br J Haematol.* 1976;33:451–458.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y col. A variant form of hypergranular promyelocytic leukemia. *Br J Haematol.* 1980;44:169–170.
- Golomb HM, Rowley J, Vardiman J y col. Partial deletion of long arm of chromosome 17: a specific abnormality in acute promyelocytic leukemia? *Arch Intern Med.* 1976;136:293–296.
- Rowley J, Golomb HM, Dougherty C. The 15/17 translocation: a consistent chromosomal change in acute promyelocytic leukemia. *Lancet.* 1977;1:549–550.
- Chen SJ, Zelent A, Tong JH y col. Rearrangements of the retinoic acid receptor alpha and promyelocytic leukemia zinc finger genes resulting from t(11;17)(q23;q21) in a patient with acute promyelocytic leukemia. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2260–7.
- Wells RA, Catzavelos C, Kamel-Reid S. Fusion of retinoic acid receptor α to NuMA, the nuclear mitotic apparatus protein, by a variant translocation in acute promyelocytic leukaemia. *Nat Genet [Internet].* 1997;17(1):109–13.
- Paran M, Sachs L, Barak Y y col. In vitro induction of granulocyte differentiation in hematopoietic cells from leukemic and non-leukemic patients. *Proc Natl Acad Sci.* 1970;67:1542–1549.
- Chomienne C, Balitrand N, Abita JP. Inefficacy of the synthetic aromatic retinoid etretinate and its free acid on the in vitro differentiation of leukemic cells. *Leuk Res.* 1986;10:1079–1081.
- Huang ME, Yu-Chen Y, Shu-Rong C y col. Use of all trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1988;72:567–572.
- Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT y col. All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood.* 1990;76:1704–1709.
- Avvisati G, Mandelli F, Petti MC y col. Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia: a pilot study of the Italian cooperative group GIMEMA. *Eur J Haematol.* 1990;44(4):257–260.
- Bernard J, Weil M, Boiron M y col. Acute promyelocytic leukemia: results of treatment by daunorubicin. *Blood.* 1973;41(4):489–496.
- Paietta E, Andersen J, Racevskis J, y col. Significantly lower P-glycoprotein expression in acute promyelocytic leukemia than in other types of acute myeloid leukemia: immunological, molecular and functional analyses. *Leukemia.* 1994;8(6):968–73.
- Fenaux P, Castaigne S, Dombret H y col. All trans retinoic acid followed by intensive chemotherapy gives a high complete remission rate and may prolong remissions in newly diagnosed acute promyelocytic leu-

- mia: a pilot study on 26 cases. *Blood*. 1992;80:2176–2181.
17. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S y col. Effect of all trans retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Result of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood*. 1993;82:3241–3249.
 18. Fenaux P, Chastang C, Chevret S y col. A Randomized Comparison of All Transretinoic Acid (ATRA) Followed by Chemotherapy and ATRA Plus Chemotherapy and the Role of Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia. *Blood*. 1999;94(4):1192–200.
 19. Frankel SR, Eardley A, Lauwers G y col. The “retinoic acid syndrome” in acute promyelocytic leukemia. *Ann Intern Med*. 1992;117:292–6.
 20. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2014;123(18):2777–82.
 21. Avvisati G, Lo Coco F, Diveiro D y col. AIDA (all-trans retinoic acid + idarubicin) in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: a Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) pilot study. *Blood*. 1996;88:1390–1398.
 22. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G y col. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000;96(4):1247–1253.
 23. Tallman MS. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood*. 2002;100(13):4298–4302.
 24. Muchtar E, Vidal L, Ram R y col. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD009594.
 25. Coutre SE, Othus M, Powell B y col. Arsenic trioxide during consolidation for patients with previously untreated low/intermediate risk acute promyelocytic leukaemia may eliminate the need for maintenance therapy. *Br J Haematol*. 2014;165(4):497–503.
 26. Burnett AK, Hills RK, Grimwade D y col. Inclusion of chemotherapy in addition to anthracycline in the treatment of acute promyelocytic leukaemia does not improve outcomes: results of the MRC AML15 trial. *Leukemia* 2013;27(4):843–851.
 27. Lengfelder E, Haferlach C, Saussele S y col. High dose ara-C in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long-term results of the German AMLCG. *Leukemia*. 2009;23(12):2248–2258.
 28. Ojeda-Urbe M, Schneider A, Luquet I y col. Therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML) with poor-risk cytogenetics in two patients with persistent molecular complete remission of acute promyelocytic leukemia. *Eur J Haematol*. 2012;89(3):267–272.
 29. Garcia-Manero G, Kantarjian H, Kornblau S y col. Therapy-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia in patients with acute promyelocytic leukemia (APL). *Leukemia* 2002;16(9):1888.
 30. Pellicori P, Calicchia A, Lococo F y col. Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol. *Congest Heart Fail*. 2012;18(4):217–221.
 31. Zhang T, Sun H, Hu H. Treatment of acute promyelocytic leukemia with Ailing number one combination therapy: a study of 73 cases. *Heilongjiang J Tradit Chin Med*. 1981;4:40–44.
 32. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH y col. Use of arsenic trioxide (As₂O₃) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*. 1997;89(9):3354–3360.
 33. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG y col. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1341–1348.
 34. Soignet SL, Frankel SR, Douer D y col. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2001;19(18):3852–3860.
 35. Lallemand-Breitenbach V, Guillemain MC, Janin A y col. Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med*. 1999;189: 1043–1052.
 36. Shen Z-X, Shi Z-Z, Fang J y col. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(15):5328–5335.

37. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A y col. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:3469–3473.
38. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M y col. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369:111–121.
39. Burnett AK, Russell NH, Hills RK y col. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1295–1305.
40. Sanz M, Fenaux P, Tallman S y col. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133:1630-1643.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.