

Efectos adversos a largo plazo del tratamiento con quimioterapia asociado a ácido trans retinoico en pacientes con leucemia promielocítica aguda

Late toxicities of treatment with chemotherapy associated with trans retinoic acid in patients with Acute Promyelocytic Leukaemia

Fazio P, Moirano M, Iarossi B, Bergna I, Zoppegno L, Riva E

HIGA General San Martín de La Plata

patriciagfazio@yahoo.com.ar

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN ORAL EN EL MARCO DEL XXIII CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA

Fecha recepción: 29/06/2018
Fecha aprobación: 27/11/2018



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 3: 255-260
Septiembre - Diciembre 2018

Palabras claves: Toxicidad, LPA, tratamiento.

Keywords: Toxicity, APL, treatment.

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es un sub-tipo de leucemia mieloblástica aguda (LMA) con características propias bien definidas y asociada a una traslocación cromosómica balanceada entre el cromosoma 15 y el 17 (t15;17) que resulta en un gen de fusión, el PML-RAR α . Representa el 5-10% de las LMA. La introducción del ácido trans-retinoico (ATRA) cambió el pronóstico de la LPA, considerándose actualmente una enfermedad con alta probabilidad de curación, sobrevida prolongada y baja tasa de recaída⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, la mortalidad inicial se ha mantenido estable, constituyendo la principal causa de falla terapéutica. La mayoría de las publicaciones excluyen a la mortalidad temprana en los análisis de sobrevida.

El tratamiento basado en la asociación de quimioterapia más ATRA consigue altos porcentajes de remisión completa (RC) en más del 80% de los pacientes⁽⁴⁾, con elevada sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE), pero también se observa una mortalidad en RC de 3 a 5% relacionada al uso de quimioterapia^(4,5); por este motivo los efectos adversos a largo plazo de la quimioterapia es uno de los puntos a mejorar en este grupo de pacientes. La asociación de trióxido de arsénico (ATO) más ATRA constituye una alternativa para disminuir las complicaciones de la quimioterapia⁽³⁾.

Objetivos

El objetivo del trabajo fue el análisis y la descrip-

ción de los efectos adversos a largo plazo asociados al tratamiento de la LPA y la evaluación de la toxicidad post consolidación, durante el mantenimiento y en el seguimiento post tratamiento, relacionadas al uso de quimioterapia más ATRA.

Durante el análisis se describen como mortalidad temprana aquélla comprendida desde el ingreso hasta el día 5 por coagulopatía por consumo, mortalidad en inducción desde el día 5 hasta el final de la inducción, y sobrevida real (SR) definida como el número de pacientes vivos a los 30 días, 12 y 60 meses (**Figura 4**), así como el impacto de los efectos adversos en una enfermedad con alta tasa de curación.

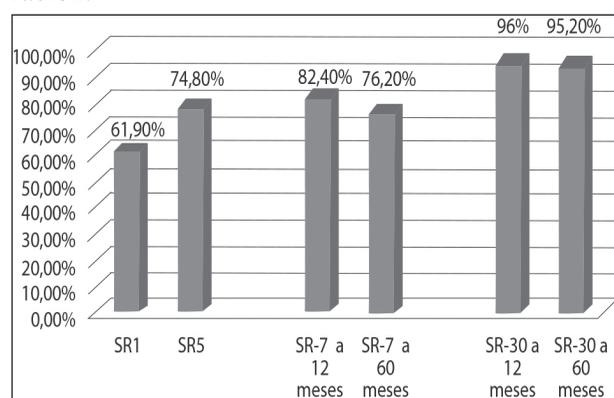


Figura 4. Sobrevida

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retro-prospectivo, de todos los pacientes ingresados a nuestra institución desde el 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2014 con diagnóstico de LPA, tratados con los protocolos PETHEMA 99, PETHEMA 05 y PETHEMA 2012. (**Figuras 1, 2 y 3** VER PÁGINAS 264 Y 265). Desde el año 2000 al 2007 el análisis se realizó en forma retrospectiva mediante la evaluación de los datos registrados en las historias clínicas; desde el año 2007 hasta el cierre del estudio los pacientes fueron evaluados sistemática y periódicamente mediante examen clínico, estudios de laboratorio, electrocardiograma, ecocardiograma y espirometría, según se detalla en **Tabla 1** (VER PÁGINA 265).

Se analizaron los efectos adversos reportados post consolidación, durante el período de mantenimiento y seguimiento post tratamiento. Los efectos adversos de la inducción y las consolidaciones no fueron tema de estudio de este trabajo.

Se evaluó la tasa de remisión completa molecular al final de la tercera consolidación y la SR a los 30 días

y a los 12 y 60 meses (**Figura 4**).

El método estadístico utilizado para el análisis de sobrevida fue el χ^2 .

Resultados

Fueron ingresados un total de 65 pacientes durante el período de estudio, los cuales fueron tratados con ATRA más quimioterapia. La relación femenino-masculino 1;1 (♀; ♂ 1,1). La edad promedio de la población fue de 42 años con un rango comprendido entre 18 y 55 años.

Respuesta al tratamiento y sobrevida

La SR evaluada desde el ingreso del paciente (día 1) hasta los doce meses (SR1) fue del 61,9%; la sobrevida real al año evaluada después del día 5 (SR5) fue del 74,8%, ambas relacionadas a la mortalidad temprana.

La sobrevida de los pacientes post inducción una vez alcanzada la remisión completa hematológica (SR30) fue del 96% a los 12 meses y del 95,2% a los 60 meses (**Figura 4**).

La curva de sobrevida disminuye luego de 60 meses de seguimiento en forma paulatina, debido a la mortalidad de los pacientes añosos, no relacionada a complicaciones de la enfermedad.

Efectos adversos

Fase de mantenimiento. Se estableció una mediana de seguimiento de 23 meses. Durante este período se observaron lesiones cutáneomucosas, alteraciones del hepatograma y alteraciones del metabolismo lipídico (**Figura 5**).

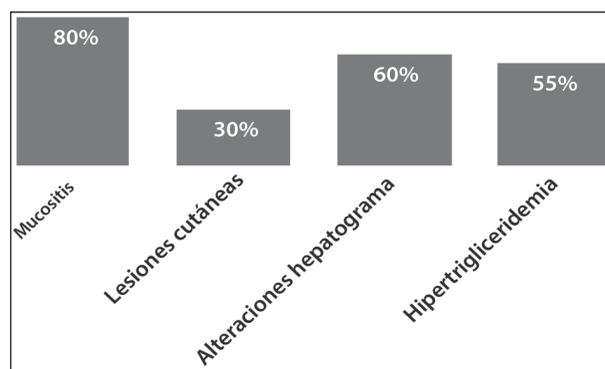


Figura 5. Efectos adversos durante el mantenimiento; mediana de seguimiento 23 meses

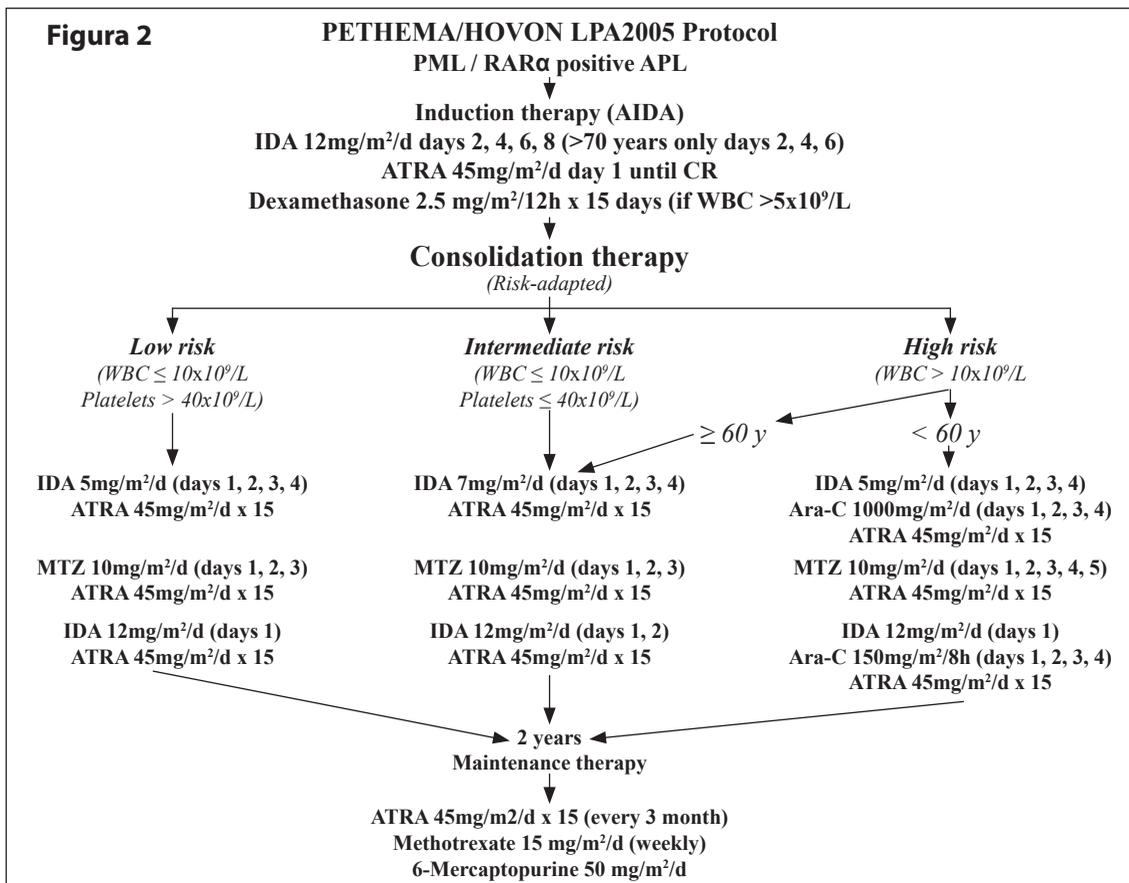
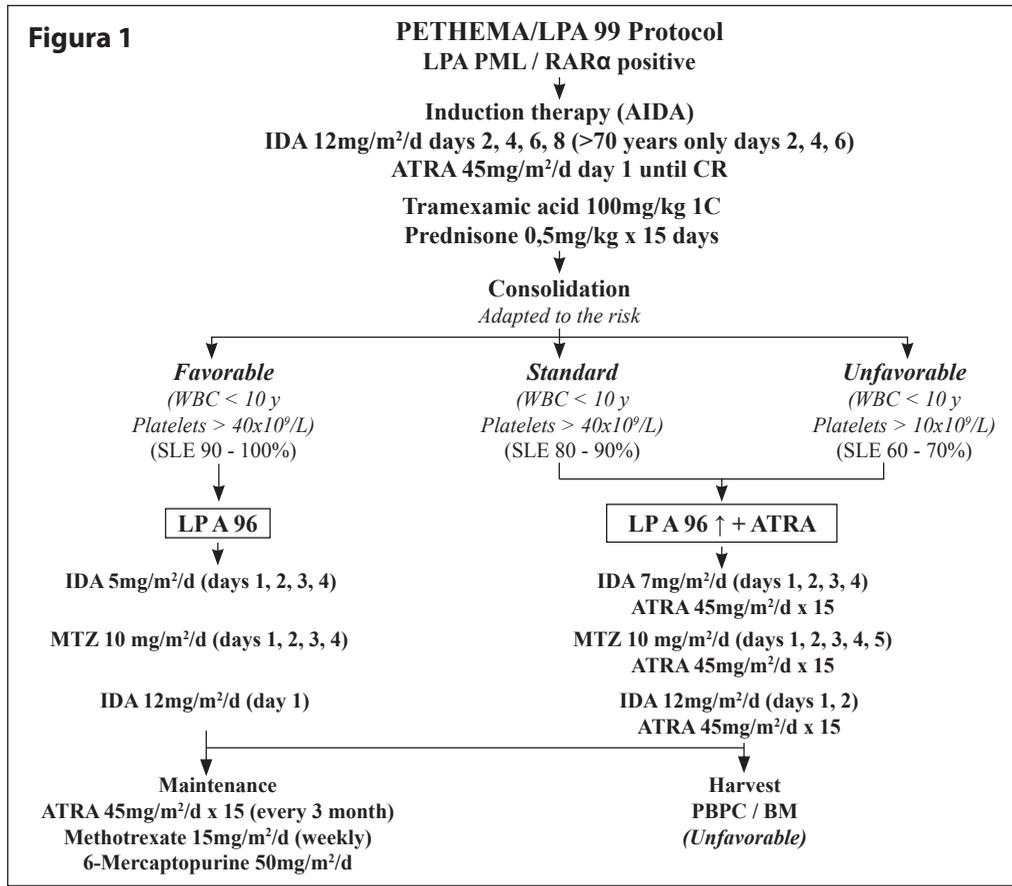
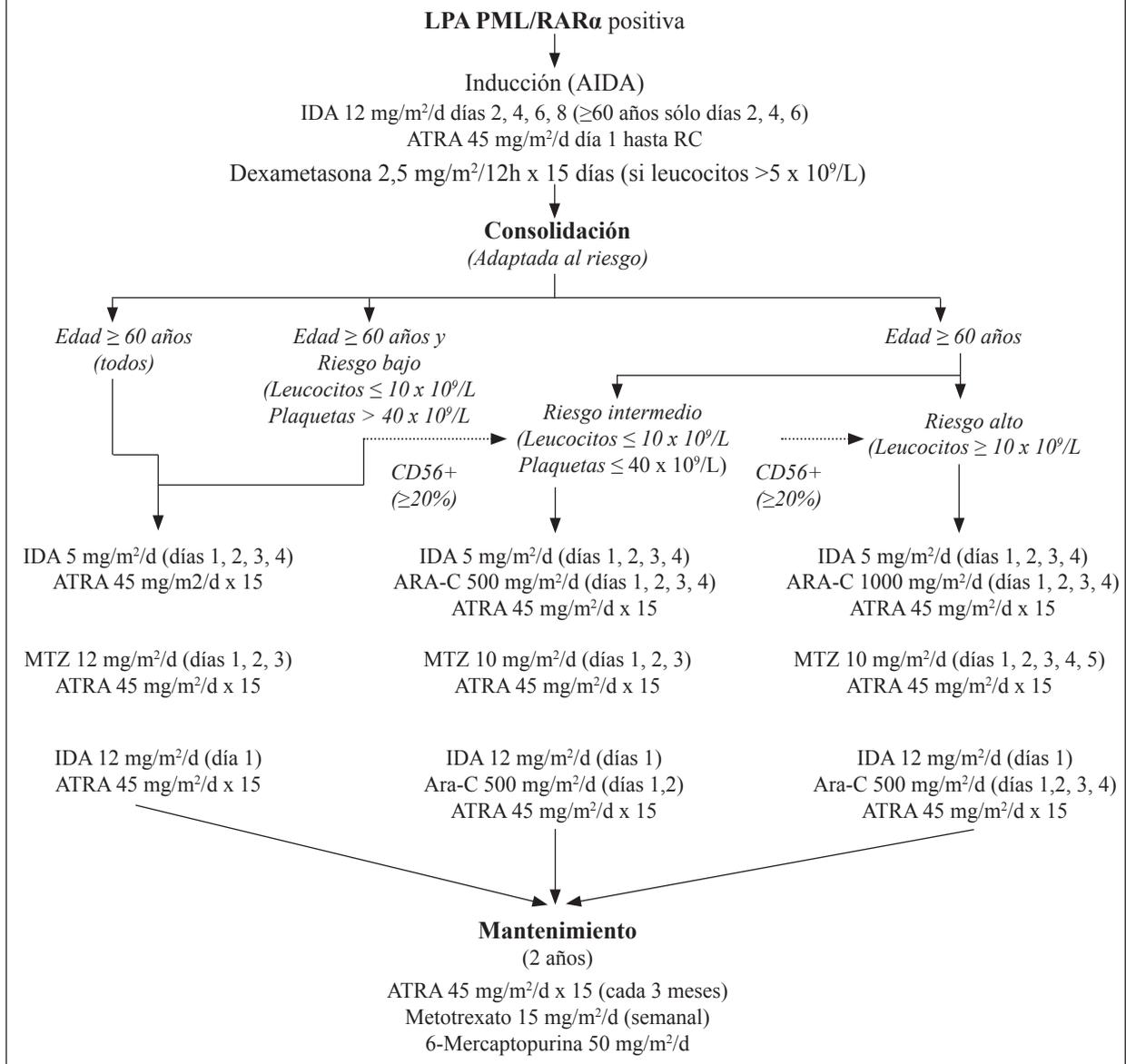


Figura 3**Recomendaciones PETHEMA LPA 2012****Tabla 1.** Seguimiento de los pacientes tratados con los protocolos de quimioterapia + ATRA

	30 días	60 días	90 días	6 meses	1 año
Examen físico	X				
Laboratorio	X				
ECG			X		
Ecocardiograma				X	
Espirometría					X

Mucositis en el 80% de los casos principalmente queratitis y queratitis grado 1 y 2; lesiones cutáneas entre las cuales se destacaron acné, forúnculos y fotosensibilidad en el 30% de los casos, sólo un paciente con lesiones por fotosensibilidad asociado a metotrexato debió suspender temporalmente el tratamiento, el resto requirió manejo sintomático y seguimiento.

Con respecto a la toxicidad hepática, se observó en el 60% de los pacientes. Las alteraciones reportadas fueron las siguientes: aumento de transaminasas hasta 5 veces el valor de referencia, hiperbilirrubinemia hasta 2 mg/dl y elevación de fosfatasa alcalina, no fue necesario suspender el tratamiento en ningún paciente.

La hipertrigliceridemia se describió en el 55%, la misma requirió tratamiento con dieta, estatinas y fibratos según el caso.

Efectos adversos post tratamiento. El tiempo medio de seguimiento fue de 7 años (rango 2-14). Los efectos secundarios fueron divididos en dos grupos: neoplasias secundarias y complicaciones no neoplásicas.

Neoplasias secundarias. Tres pacientes desarrollaron LMA secundaria no LPA. La citomorfología FAB fue M1 y M2, coincidente con el nuevo fenotipo hallado en ambos casos (HLA DR + CD34+ MPO +) con citogenético negativo para t(15;17) y biología molecular negativa para PML/RAR α . Este valor corresponde al 4.6% de los pacientes. Uno de los pacientes con LMA presentó además un adenocarcinoma pancreático sincrónico y recientemente un paciente desarrolló un carcinoma tiroideo.

Como tratamiento de rescate dos los pacientes recibieron esquemas para LMA con citarabina + antraciclinas y ambos fueron refractarios. El restante, portador del adenocarcinoma pancreático sincrónico, recibió tratamiento paliativo. La sobrevida promedio fue de 3 meses.

Complicaciones no neoplásicas. Un caso de insuficiencia cardíaca congestiva, que se presentó en un paciente portador de LPA secundaria que había recibido en su infancia tratamiento para leucemia linfoblástica aguda, fue tratado con antraciclinas en ambos esquemas quimioterápicos. Actualmente se encuentra en remisión completa y con tratamiento para su patología cardiológica.

No se observaron casos de vasculopatía periférica sintomáticas, por hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia relacionadas al uso de ATRA.

Durante el tiempo de seguimiento no se observó neumonitis ni fibrosis pulmonar asociadas a la utilización de metotrexato por períodos prolongados durante el mantenimiento.

Discusión

Dado que un número alto de pacientes son curados con la terapia actual, la mortalidad temprana y la toxicidad a largo plazo son los problemas a resolver⁽⁶⁾. Dentro de las toxicidades tardías asociadas al uso de quimioterapia se describen segundas neoplasias y cardiotoxicidad. Estas complicaciones asociadas al uso de antraciclinas han sido bien caracterizadas y continúan siendo causa de morbimortalidad en pacientes con LPA no recaídos⁽⁷⁾.

Entre los tumores secundarios se destacan las neoplasias mieloides relacionadas a la terapia previa, éstos aparecen luego de un tratamiento exitoso para LPA y, si bien no son frecuentes, han sido documentados en un 2.2%⁽⁸⁾. Esto podría ser el resultado de un clon preexistente no detectado o la evolución de un nuevo clon emergente como resultado de la toxicidad de la quimioterapia⁽⁹⁾.

La cardiotoxicidad es un efecto bien estudiado relacionado con el uso de antraciclinas que se manifiesta típicamente con miocardiopatía crónica con disfunción diastólica y sistólica progresivas⁽⁷⁾.

El desarrollo de segundas neoplasias y la cardiotoxicidad en una enfermedad con altas tasas de curación y larga sobrevida plantea la necesidad de estrategias de tratamiento sin quimioterapia para esta población, donde la terapia de diferenciación ha demostrado ser el pilar de tratamiento. Los esquemas actuales con ATRA + ATO sin quimioterapia en riesgo intermedio y bajo han mostrado igual efectividad con menor toxicidad a largo plazo⁽³⁾.

Conclusiones

Durante el seguimiento de nuestra población en el período de mantenimiento no registramos toxicidades significativas que requirieran suspensión, así como tampoco un aumento de la toxicidad a largo plazo por la utilización de ATRA.

En el período postratamiento, tres pacientes desarrollaron neoplasias mieloides secundarias con clones diferentes al diagnóstico, sin t(15;17) y PML-

RAR α negativo, que corresponde a una incidencia de neoplasias mieloides secundarias de 4,6%, mayor a la descrita en la literatura que es del 2.2%⁽⁸⁾.

Las estrategias para poder identificar las potenciales complicaciones a largo plazo del tratamiento para LPA deben incluir un plan de seguimiento sistematizado para la detección precoz de las mismas, en pacientes que recibieron quimioterapia durante el tratamiento por una enfermedad altamente curable.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

- Mandelli D, Diverio G, Avvisati et al. Molecular remission in PML/RAR α positive acute promyelocytic leukemia in combined all-trans retinoid acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*. 1997; 90(3):1014-1021.
- Sanz MA, Martin G et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RAR α positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA Group. *Blood*. 1999; 94(9):3015-3021.
- Lo Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al. Retinoic Acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013; 369(2):111-121.
- Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monotherapy: long-term outcome of the LPA 99 multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*. 2008; 112(8):3130-3134.
- Ades L, Guerci A, Raffoux E et al; European APL Group. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood*. 2010;115(9):1690-1696.
- Abedin S, Altman JK. Acute promyelocytic leukemia: preventing early complications and late toxicities. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):10-15.
- Pellicori P, Calicchia A, Lococo F, Cimino G, Torromeo C. Subclinical anthracycline cardiotoxicity in patients with acute promyelocytic leukemia in long-term remission after the AIDA protocol. *Congest HeartFail*. 2012;18(4):217-221.
- Montesinos P, González JD, González J et al. Therapy-related myeloid neoplasms in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans-retinoic acid and anthracycline-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3872-3879.
- Gaut D, Sasine J, Schiller G. Secondary clonal hematologic neoplasia following successful therapy for acute promyelocytic leukemia (APL): A report of two cases and review of the literature. *Leuk Res Rep*. 2018 Apr 16;9:65-71.