



ARTÍCULO ORIGINAL

## Leucemia promielocítica aguda. Resultados del tratamiento en el Hospital Universitario de la UANL, Monterrey, México

Miguel Ángel Gómez-Guijosa,<sup>1\*</sup> César Homero Gutiérrez-Aguirre,<sup>1</sup> Olga Graciela Cantú-Rodríguez,<sup>1</sup> Alberto Carlos Heredia-Salazar,<sup>1</sup> David Gómez-Almaguer.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Hematología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Recibido: septiembre, 2009. Aceptado: septiembre, 2009.

### PALABRAS CLAVE

Leucemia promielocítica aguda; Leucemia mieloide aguda; ATRA.

### Resumen

**Introducción:** La leucemia promielocítica aguda es una de las variantes de las leucemias mieloides agudas, pero con un pronóstico mucho mejor respecto al resto, y cuya característica distintiva es la presencia de la alteración cromosómica t(15;17), lo que resulta en la fusión del gen de la leucemia promielocítica (PML) y el gen del receptor del ácido trans-retinoico alfa (RAR $\alpha$ ), siendo este último el objetivo molecular del tratamiento con ácido all-trans retinoico (ATRA).

**Objetivo:** Evaluar los resultados del tratamiento de pacientes con LPA atendidos en el Hospital Universitario de Monterrey

**Materiales y métodos:** Evaluamos de forma retrospectiva 18 pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia promielocítica aguda registrados en la base de datos del Departamento de Hematología del Hospital Universitario de Monterrey.

**Resultados:** Fueron tratados entre enero del 2003 y agosto del 2009, 18 pacientes con leucemia promielocítica aguda con antraciclina y ATRA, 12 hombres y 6 mujeres. La mediana de edad es de 27 años (12 a 50 años). La remisión completa fue lograda en el 77% de los casos, 11% de los pacientes murieron durante la inducción. La sobrevida global a 5 años en nuestro centro es de 70%, y 5% de los pacientes han recaído durante el seguimiento. El síndrome de ATRA se presentó en 2 pacientes (11%) sin muertes por esta causa.

**Conclusiones:** La leucemia promielocítica aguda es un tipo de leucemia con buen pronóstico, con curación en la gran mayoría de los pacientes

\*Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Gómez Guijosa. Servicio de Hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León. Avenida Francisco I. Madero y Avenida Gonzalitos s/n. Colonia Mitras Centro. C P 64460 Monterrey, Nuevo León, México. Teléfono: (+52 81) 8348 8510, 8675 6718. Correo electrónico: magg770214@yahoo.com.mx

**KEY WORDS**

Acute promyelocytic leukemia; Acute myeloid leukemia; ATRA.

### Acute promyelocytic leukemia: Results of treatment in the University Hospital of the UANL, Monterrey, Mexico

**Abstract**

**Background:** Acute promyelocytic leukemia (APL) is a distinct subtype of acute myeloid leukemia, but with better prognosis. Cytogenetically is characterized by a balanced reciprocal translocation between chromosomes 15 and 17, which results in the fusion between promyelocytic leukemia (PML) gene and retinoic acid receptor  $\alpha$  (RAR $\alpha$ ). This is the molecular objective of all-transretinoic acid (ATRA), the most important medication for treatment of acute promyelocytic leukemia.

**Objective:** To evaluate the results of treatment in APL in patients attending in Hospital Universitario de Monterrey

**Materials and methods:** We have retrospectively evaluated eighteen patients with de novo acute promyelocytic leukemia registered in database in Hematology Department of Hospital Universitario de Monterrey

**Results:** Eighteen patients with acute promyelocytic leukemia were treated between January 2003 and August 2009 with anthracycline and ATRA, 12 men and 6 women. Median age is 27 years (12 - 50 years). Complete remission was obtained in 77%, 11% of patients died during induction. Five years overall survival in our center is 70% and 5% of patients was relapsed. ATRA syndrome was developed in 2 patients (11%) without death by this cause.

**Conclusions:** Acute promyelocytic leukemia is good prognosis leukemia, with cure in most of patients.

## Introducción

La leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde a una de las variantes más frecuentes de las leucemia mieloblásticas agudas (LMA). Es la única variedad de LMA considerada hasta el momento como de pronóstico favorable, por la gran respuesta que presenta al tratamiento con quimioterapia y ácido holo-transretinoico (ATRA). Fue descrita por primera ocasión en 1957 por Hillestad, y hasta 1973 Bernard demostró que las células leucémicas eran sensibles a quimioterapia a base de citarabina y antraciclinas, pero sólo lográndose obtener remisiones completas en 50%. A finales de 1970 se inició el estudio del ácido retinoico en leucemias, observándose diferenciación de las células malignas hacia formas maduras, y en 1985, en Shanghai, China, se utilizó por primera vez el ATRA, logrando remisión completa en una paciente refractaria a quimioterapia. A partir de dicha fecha el tratamiento y el pronóstico de la LPA dieron un giro importante y es actualmente el tipo de LMA con mejor tasa de curación.<sup>1</sup>

La LPA se caracteriza morfológicamente por la presencia de una médula ósea invadida por promielocitos anormales, frecuentemente con gran contenido de gránulos y cuerpos de Auer en su citoplasma. Las características clínicas habituales son pancitopenia, y una tendencia a sangrados anormales, y cuadro de coagulación intravascular diseminada (CID); estos dos últimos parámetros son considerados los responsables de la mayor parte de las muertes tempranas en esta patología, y son el principal

reto a superar ante la sospecha de LPA. En 1977, Rowley de la Universidad de Chicago, reportó la translocación cromosómica entre los cromosomas 15 y 17.<sup>1</sup> La translocación t(15;17)(q22;q21) da como resultado el gen PLM-RAR $\alpha$ , que es el blanco molecular del ATRA, el cual induce la diferenciación de los promielocitos hacia sus formas maduras.

El tratamiento actual de la LPA incluye la combinación de ATRA y quimioterapia con base en antraciclinas, lo cual produce remisiones completas de hasta 90% a 95%. Una vez que se logra la remisión completa, se dan 2 a 3 ciclos de quimioterapia como consolidación con antraciclinas y ATRA, para posteriormente, durante 1 a 2 años, proporcionar mantenimiento con quimioterapia con base en metotrexate, 6-mercaptopurina y ATRA. Con este esquema de tratamiento se logra supervivencia a cinco años en aproximadamente 80% a 90% de los casos, lo cual depende de diversas características al diagnosticarse, siendo el nivel de leucocitos el principal predictor de supervivencia, y la cifra de leucocitos y de plaquetas los principales factores predictores de riesgo de recaídas a largo plazo, conocidos como el *score* de Sanz.<sup>2</sup> En el presente estudio se analizan los resultados del tratamiento de los pacientes con LPA en nuestro centro en los últimos años.

## Material y métodos

Se hizo una revisión de los expedientes de los pacientes diagnosticados con LMA desde el 1º de enero de 2003 hasta el 15 de agosto de 2009, y se incluyeron en el estudio

aquellos pacientes que correspondieron al grupo de LPA. Se determinó en cada caso la fecha del diagnóstico, la edad, el sexo, la citometría hemática al establecer el diagnóstico, los tiempos de coagulación, y se analizó la respuesta al tratamiento en estos pacientes, determinando remisiones completas y supervivencia global durante el periodo de seguimiento.

## Resultados

Desde el 10 de enero de 2003 hasta agosto de 2009 se diagnosticaron 120 pacientes con LMA, de los cuales 18 (15%) fueron casos de LPA. Fue el tercer tipo más frecuente de LMA después de la LMA M2 (35%) y de la LMA M4 (25%). Se presentó de forma más frecuente en hombres en una relación 2 a 1 (12 hombres y 6 mujeres), y la mediana de edad de presentación fue de 27 años (12 a 50 años). La incidencia de casos por año fue de cuatro en 2003, tres en 2004, dos en 2005, 2006, 2007 y 2008, así como tres casos en los primeros ocho meses de 2009.

Los parámetros de la citometría hemática al hacer el diagnóstico mostró una mediana de Hb de 7.3 g/dL (4.6 a 14.6 g/dL), la mediana de leucocitos fue de 2 300/  $\mu$ L (800 a 18 900/  $\mu$ L), y la mediana de plaquetas de 24 800/  $\mu$ L (4 000 a 150 000/  $\mu$ L). Del total de pacientes, 12 se presentaron con leucopenia menor a 4 000/  $\mu$ L, y sólo tres con leucocitosis mayores a 10 000/  $\mu$ L. Los otros tres pacientes presentaron cifra de leucocitos en rangos de 4 000 a 10 000/  $\mu$ L. En relación con los niveles de hemoglobina, sólo dos pacientes cursaron con niveles de más de 10 g/dL, y el resto con anemia por debajo de dicho nivel, de los cuales seis presentaron niveles inferiores a 6 g/dL de Hb. Las cifras de plaquetas fueron mayores a 100 000/  $\mu$ L en dos pacientes, menores de 40 000/  $\mu$ L en 13, y los tres restantes presentaron cifra de plaquetas de 40 000 a 100 000/  $\mu$ L al ser diagnosticados. Considerando los parámetros de la citometría hemática al diagnosticarlos como factores pronósticos, cinco pacientes (27%) fueron de bajo riesgo (leucocitos < 10 000/  $\mu$ L y plaquetas > 40 000/  $\mu$ L), 11 (62%) de riesgo intermedio (leucocitos < 10 000/  $\mu$ L y plaquetas < 40 000/  $\mu$ L) y, finalmente, dos de ellos (11%) de riesgo alto (leucocitos > 10 000/  $\mu$ L).

Los parámetros de la coagulación en el momento del diagnóstico evidenciaron a nueve pacientes (50%) quienes cursaron con tiempos de coagulación prolongados, sin cumplir los criterios de la CID, pero que requirieron de apoyo con plasma fresco congelado para evitar el desarrollo de dicha complicación.

En una paciente de 22 años de edad se encontró antecedente de tratamiento previo con quimioterapia para cáncer de ovario dos años y siete meses antes del diagnóstico de la LPA. Al resto de los pacientes no se le encontró una patología o antecedente previo de importancia que fuera considerado como factor de riesgo de la LPA.

Todos los pacientes recibieron tratamiento de inducción a la remisión con base en ATRA a una dosis de 25 a 45 mg/m<sup>2</sup> por día hasta lograr la remisión completa, y quimioterapia con antraciclinas por tres días, en días alternos. Las antraciclinas que se utilizaron fueron doxorubicina en

15 pacientes, daunorrubicina en uno, y, en dos, mitoxantrola. Dos pacientes fallecieron sin completar el tratamiento de inducción a la remisión (11%), en ambos casos la muerte fue secundaria a eventos hemorrágicos, en uno a nivel pulmonar, y en el otro, cerebral. Se trató de un paciente de riesgo intermedio y de otro de riesgo alto. Ambos fueron determinados con la CID. No hubo muertes por otras causas durante la inducción a la remisión. Dos pacientes (11%) desarrollaron síndrome de diferenciación, antes llamado síndrome de ATRA, y requirieron manejo en terapia intensiva, pero con adecuada respuesta al tratamiento con esteroides, sin mortalidad por esta causa.

Con el tratamiento de inducción se logró obtener remisión completa en 14 pacientes (77%), quienes fueron los únicos evaluados para la respuesta al tratamiento de quimioterapia (remisión completa de 100% de los evaluados). En los otros cuatro pacientes no se evaluó la respuesta debido a los dos que fallecieron durante los primeros días de tratamiento secundario a CID; un paciente se trasladó a otra institución al final de la tercera dosis de antraciclina; otro no acudió a seguimiento y valoración de la respuesta, sino hasta seis meses después cuando cursó nuevamente con manifestaciones clínicas por la LPA, y falleció finalmente por sepsis pulmonar. La mediana de la duración de la remisión fue de 574 días (114 a 2 343 días).

Los 14 pacientes que lograron remisión completa continuaron con quimioterapia de consolidación y mantenimiento. En esta última etapa dos fallecieron, uno por neumonía y el otro por pancreatitis severa. Dos pacientes más se perdieron durante el mantenimiento. Sólo un paciente de los 14 (5%) ha presentado recaída, la cual se presentó durante el mantenimiento. Actualmente se encuentran seis (33%) pacientes en vigilancia sin tratamiento, y tres más en quimioterapia de mantenimiento.

Actualmente no se logra la mediana de supervivencia global o libre de enfermedad, y se cuenta con una mediana de seguimiento de 482 días (rangos de 3 a 2373 días).

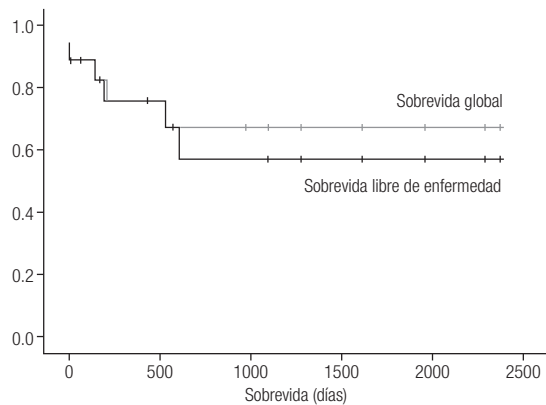
## Discusión

La leucemia promielocítica aguda es actualmente el subtipo con mejores pronósticos de todas las LMA, gracias a la llegada del ATRA en 1985, y al descubrimiento del trióxido de arsénico como otra opción terapéutica desde 1990 para los pacientes con recaída o que fallan al tratamiento con ATRA y quimioterapia.

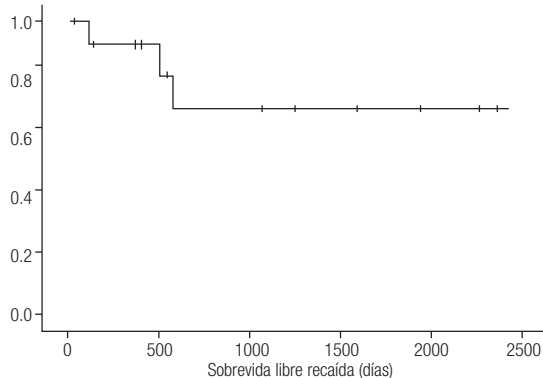
En nuestro centro se consideró que fue la forma más frecuente de LMA en 1998, abarcando 27.8% de todas las LMA,<sup>3</sup> pero en el momento actual en esta revisión se encontró que ocupa el tercer lugar en frecuencia, y constituye 15% de todas las LMA, detrás de la LMA M2 y de la M4. Recientemente el Hospital General de México presentó su experiencia en el tratamiento de LPA, mostrando que en dicho centro sigue siendo la variedad más frecuente de LMA, con 30.6%,<sup>4</sup> mientras que en un reporte brasileño de 157 pacientes de 12 centros, alcanza 28.2% de todas las LMA.<sup>5</sup>

Llama la atención que en nuestro centro la relación hombre mujer fue de 2 a 1, lo cual no sucede en los otros

**Figura 1.** Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en leucemia promielocítica aguda



**Figura 2.** Sobrevida libre de recaída en leucemia promielocítica aguda



centros mencionados arriba, aunque son pocos los casos presentados en nuestra unidad como para considerarlos como una tendencia que va a prevalecer en los siguientes años. Otro dato importante en nuestra estadística es que la mediana de edad al diagnosticarlos fue a los 27 años, siendo varios años menos en relación con los dos reportes previos (35.5 años en el Hospital General de México y 36 años en Brasil), incluso también menor que si se le compara con reportes internacionales del grupo español PTHEMBA, del grupo Frances-Suizo-Belga, y del Intergupo de Norteamérica.<sup>6,7</sup> Un dato compatible en los tres centros latinoamericanos, de acuerdo con el puntaje de Sanz, es que los pacientes de riesgo intermedio ocupan más de 50% de los casos (62% en nuestro centro), similar a los reportes de los otros grupos de estudio de LPA. La cifra de leucocitos y plaquetas que observamos al hacer el diagnóstico en nuestros pacientes fue similar a la observada en los centros referidos.

Analizando la respuesta al tratamiento, observamos que en nuestro centro la tasa de remisión completa

obtenida fue de 77%, siendo más baja respecto al grupo español y al grupo europeo. En comparación con el grupo americano, la respuesta lograda fue similar (73%), pero los pacientes no recibieron antraciclinas en la inducción a la remisión, lo cual no es comparativo con nuestro centro. En cambio en el Hospital General de México las remisiones completas logradas también fueron similares (71%). En este último centro la baja tasa de remisión completa fue debida a una alta mortalidad durante la inducción, y en nuestro centro tanto por la muerte de dos pacientes, como por la pérdida de otros dos (traslado a otra institución en un caso y dejar de acudir a seguimiento en el otro).

El grupo brasileño no reporta tasa de remisión completa, pero sí una mortalidad durante la inducción de 32.1%, lo cual teóricamente permite predecir una remisión completa inferior a 70%. Nuestra mortalidad durante la inducción a la remisión fue baja (11%), comparándola con los grupos brasileño y del Hospital General de México (32.1% y 29%, respectivamente), pero mayor en relación con los grandes grupos europeos.

La sobrevida actual en nuestra población se mantiene en meseta en alrededor de 70% (figuras 1 y 2), muy inferior respecto a los grupos europeos, pero no diferente a lo reportado por los grupos latinoamericanos. Esto probablemente debido a las dificultades económicas de los países en desarrollo, y sobre todo de las instituciones de atención a población abierta, en la cual el paciente se ve en la gran dificultad de soportar económicamente sus tratamientos, lo que lleva al abandono del mismo o al retraso en los ciclos de quimioterapia y falta de apego al ATRA, todo lo cual influye de forma importante en la mortalidad y, sobre todo, en las tasas de respuesta, lo que hace que estas estadísticas sean inferiores a las de los países con gran potencial económico.

La incorporación reciente del trióxido de arsénico al tratamiento de esta leucemia hace pensar que en un futuro cercano el uso de quimioterapia podría ser innecesario; el reto estriba en el aspecto económico, ya que el medicamento es de alto costo y habrá que esperar para decidir la dosis, y la secuencia, entre otros asuntos, para su incorporación rutinaria al tratamiento de esta leucemia.<sup>8</sup>

En nuestra institución los avances son notables en esta variante de leucemia; la curación es ya una realidad en la mayoría de los casos; sin embargo, la leucemia promielocítica aguda sigue siendo una patología con un gran reto en el diagnóstico y en la administración del tratamiento de forma temprana, para disminuir la mortalidad secundaria a los trastornos hemorrágicos y CID. En esta patología no estamos lejos de poder obtener la curación en todos los pacientes.

## Referencias

1. Wang Z, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: From highly fatal to highly curable. *Blood* 2008;111:2505-15.
2. Tallman MS, Altman JK. Curative strategies in acute promyelocytic leukemia. *Hematology* 2008:391-9.

3. Almaguer-Gaona C, Cantú-Rodríguez OG, Hernández-Garza NE, Gómez-Almaguer D. Leucemia aguda. Observaciones epidemiológicas en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. *Med Univ* 1998;1:15-7.
4. Ramos- Peñafiel CO, Castellanos Sinco- H, Montaña E, Martínez Murillo C, Lavielle P, García Vidrios V. Experiencia del tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (LAP) en el Hospital General de México: protocolo LAP 2001. *Revista de Hematología* 2009;10 (Supl 2):57.
5. Henriques R, Morais RA, Ribeiro F, De Mattos E, De Oliveira C, Fagundes E. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica* 2007;92:1431-2.
6. Adés L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): A comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008;111:1078-84.
7. Tallman M, Andersen J, Schiffer C, Appelbaum F, Feusner J, Woods W et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: Long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood* 2002;100:4298-302.
8. Shen ZH, Shi ZZ, Fang J, et al. 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;101:5328-35.