

Primer caso de leucemia mieloide aguda tratado en Cuba con altas dosis de antraciclinas en la inducción

First case of acute myeloid leukemia treated in Cuba using high doses of anthracycline in induction

Dr. Calixto Hernández Cruz, Dr. Aramis Núñez Quintana, Dra. Yusaima Rodríguez Fraga, Dr. José Carnot Uría, Dr. Raysel Chávez Medina, Dr. Isbel Moya Pérez

Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana. Cuba.

RESUMEN

La leucemia mieloide aguda abarca un heterógeno espectro de enfermedades, de naturaleza maligna y clonal, que representan un reto formidable para la medicina moderna. Con la excepción de la leucemia promielocítica, los resultados terapéuticos alcanzados continúan siendo desalentadores. Recientemente han surgido datos que demuestran mejores resultados con el uso de altas dosis de antraciclinas en la inducción. Se presentó el primer caso en Cuba, en cuya inducción se utilizó la rubidomicina a 100 mg/m² por 3 d, más el arabinósido de citosina a 100 mg/m² por 7 d, ambos en infusión endovenosa continua. La evolución clínica es satisfactoria hasta el momento. Se revisó brevemente la literatura médica al respecto.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, inducción, altas dosis de antraciclinas.

ABSTRACT

The acute myeloid leukemia includes an heterogeneous spectrum of diseases of malignant and clonal origin representing a challenge of the current medicine. With the exception of the pro-myelocytic, the achieved therapeutical results continue being discouraging. Recently are available data demonstrating better results with the use of high doses of anthracycline in the induction. This is the first case in Cuba

where in induction it was used the 100 mg/m² rubidomicin plus 100 mg/m² for three days plus 100 mg/m² arabinoside for seven days, both in continuous intravenous infusion. The clinical course is satisfactory until now. Authors made a brief review of medical literature in this respect.

Key words: acute myeloid leukemia, induction, high dose of anthracycline.

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide aguda (LMA) abarca un heterógeno espectro de enfermedades, de naturaleza maligna y clonal, caracterizadas por la proliferación descontrolada de los precursores mieloides, lo que ocasiona afectación significativa de la hematopoyesis, infiltración e insuficiencia diversa del resto de los órganos de la economía. En el mundo se diagnostican, anualmente, alrededor de 300 000 casos¹ y representan 80 % del total de las leucemias agudas que afectan a los adultos.²

En general, el tratamiento de las LMA transcurre en 2 fases; una de *inducción*, cuyo objetivo es alcanzar la remisión completa (RC): ausencia de manifestaciones extramedulares de leucemia, valores hematológicos normales en sangre periférica y menos de 5 % de blastos en médula ósea, sin que ninguno de ellos tenga fenotipo leucémico; y otra de *consolidación*: mantener la remisión completa y eliminar, además, elementos celulares malignos residuales no detectables morfológicamente, esta fase puede incluir el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo o alogénico. Ambas fases influyen decisivamente en la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) que puedan alcanzar los pacientes afectados por LMA.

El tratamiento estándar de inducción comenzó a conformarse a finales de la década de los 60 del pasado siglo, cuando se observó que tanto el arabinósido de citosina (ara-C) como las antraciclinas provocaban respuestas terapéuticas de forma individual.³⁻⁵ Los estudios posteriores recomendaron que el esquema de inducción contemplara la rubidomicina a 45-60 mg/m² por 3 d, más el ara-C en infusión endovenosa continua (IEVC), a 100 mg/m² durante 7 d (3 + 7), con el que se debe lograr 60 % a 80 % de RC entre los pacientes menores de 60 años.^{6,7}

No obstante estos aparentes progresos registrados por la ciencia durante las últimas décadas, las LMA continúan representando un reto tremendo para la medicina moderna. Con excepción de la LMA promielocítica, los resultados terapéuticos alcanzados continúan siendo desalentadores, dos tercios de los adultos jóvenes aún mueren a consecuencia de la enfermedad,^{1,8} y ello ha generado constantes esfuerzos por mejorar el tratamiento, especialmente durante el período inicial que representa la inducción.

En este contexto han surgido recientes datos que sugieren las altas dosis de rubidomicina (AD-R) en la inducción, como una posibilidad, para lograr mejores resultados.^{9,10}

Se presenta el primer caso en nuestro país tratado con altas dosis de antraciclínicos (rubidomicina) en la inducción, y cuya evolución clínica ha resultado satisfactoria hasta el momento.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 37 años de edad, blanca, con APP de asma bronquial, que en junio de 2010 comienza a presentar sangrados vaginales abundantes y equimosis en piel, fue valorada en su provincia de origen donde se detecta, en hemograma, pancitopenia y se comprueba la existencia de LMA mediante medulograma. Es referida hacia nuestro servicio para continuar tratamiento. La reevaluación morfológica e inmunofenotípica practicada posteriormente halla una LMA tipo M7 (megacarioblástica). El estudio ecocardiográfico inicial resultó normal, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 72 %. Se inicia tratamiento de inducción el 12 de julio de 2010 con empleo de altas dosis de rubidomicina, 160 mg (100 mg/m²) por 3 d, más el ara-C a 160 mg (100 mg/m²) por 7 d, ambos en IEVC. Tres semanas después de concluida la quimioterapia se aprecia recuperación hematológica. Durante el período de aplasia fue apoyada oportunamente con hemoderivados (concentrados de plaquetas y hematíes) y con antibioticoterapia de amplio espectro. No se registraron indicios de disfunción cardíaca alguna. El 13 de agosto de 2010 se constata la RC. El ecocardiograma evolutivo informó FEVI de 75 %, previo al tratamiento de consolidación, que comenzó el 8 de septiembre de 2010 y consistió en el empleo de altas dosis de ara-C, a razón de 3 g/m² (6 dosis en total). El 27 de septiembre de 2010 es dada de alta médica luego de superar la aplasia posquimioterapia. El 20 de octubre de 2010 ingresa para un segundo ciclo de consolidación (ecocardiograma con FEVI de 60,9 %), se administran iguales dosis de ara-C que en el ciclo anterior. El 9 de noviembre de 2010 es egresada luego de recuperarse hematológicamente. En diciembre de 2010 se reevalúa para TPH, se concluye que se mantiene en RC, con ecocardiograma normal (FEVI 68,6 %) y que está apta para este proceder. En enero de 2011 se realiza el TPH de médula ósea, de tipo antólogo, exitosamente. El régimen condicionante empleado fue con altas dosis de ciclofosfamida y etopósido más radioterapia corporal total. En la actualidad, después de 10 meses de seguimiento pos-TPH, la paciente se mantiene en RC y con estudios ecocardiográficos normales.

DISCUSIÓN

Por la extraordinaria influencia que tiene en los resultados posteriores, es que al tratamiento de inducción se le ha prestado tanta atención en los últimos años. Alcanzar la RC es un paso imprescindible para continuar de forma exitosa el resto del tratamiento planificado y lograr eventualmente la cura del paciente.

En los años 80, el grupo norteamericano *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) estableció la efectividad de aplicar rubidomicina a 45 mg/m² por 3 d más ara-C, a 100 mg/m², en IEVC por 7 d.^{11,12} La dosis de rubidomicina en la actualidad se aplica mayoritariamente a 60 mg/m².⁶ Quedaba claro que el ara-C en IEVC era superior a su administración en bolos, y que 200 mg/m² no ofrecía ninguna ventaja

adicional; asimismo, la rubidomicina mostró ser menos tóxica que la adriamicina, y que cualquier dosis menor a los 45 mg/m² de rubidomicina conducía a inferiores resultados. Finalmente, la administración de rubidomicina por 2 d más ara-C por 5 d (esquema "2+5"), también se traducía en un porcentaje menor de RC.

Durante los últimos años han sido exploradas otras alternativas de inducción que incluyen la sustitución de la rubidomicina por idarubicina,¹³⁻¹⁶ aclarubicina,¹⁷ amsacrine¹⁸ y mitoxantrone.¹⁹ Ninguna ha demostrado superioridad a la rubidomicina en dosis equivalentes, en términos de SG.

La incorporación de altas dosis de ara-C en la inducción también ha sido ensayada por grupos norteamericanos y australianos, empleando 6 a 8 dosis de ara-C a 2 o 3 g/m².²⁰⁻²³ El porcentaje de RC obtenido no fue mejor al mostrado por el 3+7, en tanto se evidenció incremento de la toxicidad.

Las tentativas de elevar las tasas de respuestas adicionando otras drogas como 6-tioguanina, etopósido, fludarabina, topotecan y moduladores de la resistencia multidroga también han fallado en general.²⁴⁻²⁹

También se ha estudiado la sensibilización de las células leucémicas mediante los factores de crecimiento hematopoyéticos (factores estimulantes de colonias granulocíticas y granulo-monocíticas) para aumentar la citotoxicidad de la quimioterapia. Los resultados reportados hasta ahora no son unánimes en cuanto a los posibles beneficios.³⁰⁻³³ Asimismo, la terapia diana (con anticuerpos monoclonales, inhibidores FLT3, agentes hipometilantes), dirigida contra conocidas alteraciones moleculares y genéticas, aunque promisorias, aún no se ha evaluado lo suficiente como para ser recomendada en los inicios de la enfermedad.⁶

Por estos resultados limitados se ha comenzado a estudiar el uso de las AD-R, como novedosa estrategia de intensificación de la inducción, que puede potencialmente conducir a mejoras en términos de RC, SLE y SG.^{9,10} Estudiosos del tema, como *Rowe*, apuntan que la rubidomicina a razón de 45 mg/m² no puede seguir siendo la dosis recomendada,¹ y aún no se ha aclarado cuál sería la dosis máxima posible, que alcance mejores resultados con un perfil de toxicidad seguro.

En un reporte reciente de *Hugo F. Fernández* y otros³⁴ donde se comparan las AD-R, a 90 mg/m², con las dosis estándar, se obtuvieron más altos porcentajes de RC (70,6 % vs. 57,3 %) y superior SG (23,7 vs. 15,7 meses), con tasas de eventos adversos similares en ambas ramas.

Estudios del grupo CALGB han señalado la seguridad de la administración de la rubidomicina a 95 mg/m² acompañado de tasas de RC altas.³⁵

Los investigadores del grupo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) también reportan resultados positivos en 657 pacientes entre 17 y 60 años, comparando 45 y 90 mg/m² de rubidomicina, consiguen mejores tasas de RC (57 % vs. 70 %) y de SG (15,7 meses vs. 23,7 meses).³⁴

El riesgo del empleo de dosis altas de antraciclínicos es la aparición de la cardiotoxicidad, que se relaciona, fundamentalmente, con los picos agudos del citostático en sangre y con la exposición a la dosis total indicada.³⁶ Basado en este precepto se han ensayado las AD-R, incluso en pacientes ancianos. El grupo europeo *Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group/Swiss Group for Clinical Cancer Research* (HOVON/SAKK) dio a conocer, en el año 2009, sus resultados con el uso de la rubidomicina a 90 mg/m² sin registrarse efectos adversos significativos, y con mejoría de los porcentajes de RC y SG obtenidos.³⁷

Estos resultados alentadores, acompañados de un perfil de toxicidad dentro de lo esperado, y del hecho de que los antraciclínicos tienen su papel más importante durante la inducción (pues ni en la consolidación ni en los regímenes condicionantes pre-TPH se emplea habitualmente, lo que permite no pasar de las dosis totales de 500 mg/m², a partir de las cuales se conoce aumenta exponencialmente su cardiotoxicidad), nos motivó a emplear las AD-R, en dosis de 100 mg/m² por 3 d, en pacientes menores de 60 años, afectados por leucemia mieloide aguda no promielocítica mediante infusión endovenosa continua, para evitar concentraciones sanguíneas elevadas de la droga de forma abrupta y evitar la aparición del daño cardíaco. Esta decisión fue tomada como parte de un proyecto más amplio aprobado en el Consejo Científico de la institución, para seguir explorando las posibilidades de este tipo de intensificación de la inducción.

La paciente aquí referida ha tenido una evolución hematológica muy favorable y las rigurosas evaluaciones ecocardiográficas a las que ha sido sometida han resultado satisfactorias. Con la presentación de este caso, se abre un nuevo camino en nuestro medio, en la investigación de nuevas posibilidades terapéuticas en la atención de pacientes afectados por LMA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 2009(1):396-405.
2. Lichtman MA, Liesveld JL. Leucemia mielógena aguda. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. *Hematología*, Williams. 6a ed. Madrid: Marbán Libros, S.L; 2005.p.1047-83.
3. Freireich EJ. Arabinosyl cytosine: a 20-year update. *J Clin Oncol*. 1987;5:523-4.
4. Coltman Jr CA, Freireich EJ, Pendleton O. Adult acute leukemia studies utilizing cytarabine: early Southwest Oncology Group trials. *Med Pediatr Oncol*. 1982;10(Suppl. 1):173-83.
5. Weil M, Glidewell OJ, Jacquillat C. Daunorubicin in the therapy of acute granulocytic leukemia. *Cancer Res*. 1973;33:921-8.
6. Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Burnett MS, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010;115:453-74.
7. Hernández C. Leucemia mieloide aguda. Diagnóstico, estudio y tratamiento. En: Rodríguez H, Negrín JA. *Manual de Prácticas Médicas*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". 2da. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2008.
8. Hernández C, Pérez D, Carnot J, de Castro R, Muñio J, Martínez CA, et al. Tratamiento con quimioterapia de la leucemia mieloide aguda en el Hospital "Hermanos Ameijeiras." *Experiencia de 20 años de trabajo*. *Rev Cubana Med*. 2006;45(1).
9. Fernández HF, Rowe JM. Induction therapy in acute myeloid leukemia: intensifying and targeting the approach. *Cur Op Hematol*. 2010;17(2):79-84.

10. Rowe JM. Is there a role for intensifying induction therapy in acute myeloid leukaemia (AML)? *Best Prac & Res Clin Haematol.* 2009;22:509-15.
11. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B. *Blood.* 1981;58:1203-12.
12. Preisler H, Davis RB, Kirshner J. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood.* 1987;69:1441-9.
13. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(7):1103-11.
14. Wiernik PH, Banks PLC, Case DC Jr. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1992;79(2):313-9.
15. Berman E, Heller G, Santorsa J. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood.* 1991;77(8):1666-74.
16. Mandelli F, Petti MC, Ardia A. A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia: a multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA. *Eur J Cancer.* 1991;27(6):750-5.
17. Hansen OP, Pedersen-Bjergaard J, Ellegaard J. Aclarubicin plus cytosine arabinoside versus daunorubicin plus cytosine arabinoside in previously untreated patients with acute myeloid leukemia: a Danish national phase III trial. *Leukemia.* 1991;5(6):510-6.
18. Berman E, Arlin ZA, Gaynor J. Comparative trial of cytarabine and thioguanine in combination with amsacrine or daunorubicin in patients with untreated acute nonlymphocytic leukemia: results of the L-16M protocol. *Leukemia.* 1989;3(2):115-21.
19. Arlin Z, Case DC Jr, Moore J. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia.* 1990;4(3):177-83.
20. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 1996;88(8):2841-51.
21. Bishop JF, Matthews JP, Young GA. Randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood.* 1996;87(5):1710-7.
22. Cassileth PA, Lee SJ, Litzow MR. Intensified induction chemotherapy in adult acute myeloid leukemia followed by high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (E4995). *Leuk Lymphoma.* 2005;46(1):55-61.

23. Petersdorf SH, Rankin C, Head DR. Phase II evaluation of an intensified induction therapy with standard daunomycin and cytarabine followed by high dose cytarabine for adults with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study (SWOG-9500). *Am J Hematol.* 2007;82(12):1056-62.
24. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D. Etoposide in acute non lymphocytic leukemia. *Blood.* 1990;75(1):27-32.
25. Hann IM, Stevens RF, Goldstone AH. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML10). *Blood.* 1997;89(7):2311-8.
26. Estey EH, Thall PF, Cortes JE. Comparison of idarubicin ara-C-, fludarabine araC-, and topotecan ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood.* 2001;98(13):3575-83.
27. Ossenkoppele GJ, Graveland WJ, Sonneveld P. The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients. *Blood.* 2004;103(8):2908-13.
28. Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T, Craig JIO, Burnett AK. Fludarabine and cytosine are less effective than standard ADE chemotherapy in high-risk acute myeloid leukemia, and addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood.* 2006;107(12):4614-22.
29. List AF, Kopecky KJ, Willman CL. Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood.* 2001;98(12):3212-20.
30. Estey EH. Growth factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2001;14(1):175-87.
31. Lowenberg B, van Putten W, Theobald M. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;349(8):743-52.
32. Thomas X, Raffoux E, de Botton S. Effect of priming with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in younger adults with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a trial by the Acute Leukemia French Association (ALFA) Group. *Leukemia.* 2007;21(3):453-61.
33. Buchner T, Berdel WE, Hiddemann W. Priming with granulocyte colony stimulating factor-relation to high-dose cytarabine in acute myeloid leukemia. *Engl J Med.* 2004;350(21):2215-6.
34. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009 Sep 24;361(13):1301-3.

35. Kolitz JE, George SL, Dodge RK. Dose escalation studies of cytarabine, daunorubicin, and etoposide with and without multidrug resistance modulation with PSC-833 in untreated adults with acute myeloid leukemia younger than 60 years: final induction results of Cancer and Leukemia Group B Study 9621. *J Clin Oncol.* 2004;22: 4290-301.

36. Pérez C, Agustí MA, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin(Barc).* 2009;133(8): 311-3.

37. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, Van PW. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2009;361:1235-48.

Recibido: 7 de noviembre de 2011.

Aprobado: 1 de diciembre de 2011.

Dr. *Calixto Hernández Cruz*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana. La Habana, Cuba. CP 10 300. calixtohdez@infomed.sld.cu