

# Influencia de los hallazgos citogenéticos y moleculares en el pronóstico y respuesta a tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda

## Influence of cytogenetic and molecular findings on prognosis and response to treatment of patients with acute myeloid leukemia

Belli C<sup>1#†</sup>; Correa W<sup>2,3#</sup>; González J<sup>4†</sup>; Ferrari L<sup>5†</sup>; Dick H<sup>3†</sup>; Cranco S<sup>6†</sup>; Moirano M<sup>7†</sup>; Rapán ML<sup>8†</sup>; Oliveira N<sup>9†</sup>; Kornblihtt L<sup>10†</sup>; Suero A<sup>11†</sup>; Navickas A<sup>12†</sup>; Giménez Conca AD<sup>12†</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET)/Academia Nacional de Medicina, Ciudad de Buenos Aires;

<sup>2</sup> Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires;

<sup>3</sup> Hospital Italiano de La Plata, La Plata;

<sup>4</sup> Hospital General de Agudos "Carlos Durand", Ciudad de Buenos Aires;

<sup>5</sup> FUNDALEU, Ciudad de Buenos Aires;

<sup>6</sup> Instituto "Alexander Fleming", Ciudad de Buenos Aires;

<sup>7</sup> Hospital Interzonal General de Agudos "San Martín", La Plata;

<sup>8</sup> Sanatorio "Sagrado Corazón", Ciudad de Buenos Aires;

<sup>9</sup> Hospital Nacional "A Posadas", El Palomar;

<sup>10</sup> Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires;

<sup>11</sup> Hospital "Cesar Milstein", Ciudad de Buenos Aires;

<sup>12</sup> Hospital de Alta Complejidad "El Cruce", Florencio Varela.

# En representación de la Subcomisión de Síndromes Mielodisplásicos, Sociedad Argentina de Hematología.

† En representación de la Subcomisión de Leucemias Agudas, Sociedad Argentina de Hematología.

cbelli@hematología.anm.edu.ar

Fecha recepción: 17/4/2020

Fecha aprobación: 24/4/2020

TRABAJO PRESENTADO EN SESIÓN PLENARIA EN MARCO DEL XXIV CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA.



ARTICULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 24 Nº 1: 9-20  
Enero - Abril 2020

**Palabras claves:** leucemia mieloide aguda, cariotipo, hallazgos moleculares, pronóstico, respuesta a tratamiento.

**Keywords:** acute myeloid leukemia, karyotypes, molecular findings, prognosis, treatment response.

## Resumen

La mayoría de las determinaciones moleculares detalladas según la ELN2017 resultan de difícil acceso en nuestro medio y el cariotipo mantiene su importancia al indicar el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide aguda. Nuestro objetivo fue evaluar la influencia del cariotipo y de los hallazgos moleculares disponibles en relación a la supervivencia global (SG) y respuesta al tratamiento.

Se realizó un análisis retrospectivo de 688 pacientes (pertenecientes a 11 instituciones, diagnosticados entre ene-13/jun-19), de los cuales 592 (86%) fueron evaluables. Los 196 pacientes con cariotipo alterado, 104 (55%) vinculables a síndromes mielodisplásicos, mostraron una distribución heterogénea según los nueve sistemas aplicados (adverso: rango 47%-CECOG-SWOG-MDACC hasta 99%-Keating). La mayoría de los sistemas fueron útiles para predecir SG, con superioridad para el definido por CECOG-SWOG-MDACC (intermedio 10 m vs adverso 6 m, HR1,6 p=0,007) y entre aquéllos que recibieron un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) (intermedio no alcanzada-NA vs adverso 14,5 m, HR2,5 p=0,053). En cuanto al tratamiento con agentes hipometilantes en 1ª línea (N 41), excluyendo o no a los que recibieron TCPH (N 4), ninguno fue útil para diferenciar SG (9 m), tasas de remisiones completas (RC) ni mejor respuesta. Al evaluar quimioterapia, los sistemas CECOG-SWOG-MDACC y ELN2010 fueron los mejores predictores censurando (13 vs 8 m, p=0,023 y 15 vs 8 m, p=0,018) o no hasta el TCPH (p=0,009 y p=0,005). Sin embargo, sólo el primero fue útil para diferenciar tasas de RC (51/70, 73% vs 28/54, 52%, p=0,023).

Finalmente, se compararon los hallazgos frente a la t(15;17) (N 77, SG NA) tomando la categorización del CECOG-SWOG-MDACC para los cariotipos alterados: CBF (N 65, SG NA) HR1,6 p=0,184; cariotipo-normal/*NPM1*+/*FLT3*- (N 26, SG NA) HR2,3, p=0,057; cariotipo-normal/*NPM1*-/*FLT3*- (N 102, SG 14 m) HR4,2, p<0,001; cariotipo-alterado/intermedio (N 101, 10 m) HR5,6, p<0,001; cariotipo-normal/*NPM1*-/*FLT3*+ (N 21, 9 m) HR6,1, p<0,001; cariotipo-alterado/adverso (N 88, 6 m) HR8,2, p<0,001 y cariotipo-normal/*NPM1*+/*FLT3*+ (N 12, SG 7 m) HR9,9, p<0,001 (*CEPBA* disponible en N 62, no evaluable). La mayoría de los riesgos se incrementaron al excluir los TCPH.

Los resultados obtenidos comprueban el buen pronóstico de los pacientes con t(15;17), rearrreglos *CBF* y de *NPM1*+ con cariotipo normal. Mientras que la detección de *FLT3*+ se asoció con un pronóstico adverso, independiente de *NPM1*+. El sistema definido por el CECOG-SWOG-MDACC, el cual considera de mal pronóstico a los cariotipos complejos y -5/-7, es el que mejor refleja los parámetros evaluados. Sin embargo, las alteraciones recomendadas por la ELN2010 reord3q, 5q-, t(6;9); 11q23v y 17p-, también influirían en la SG frente al tratamiento con quimioterapia en 1ª línea.

## Summary

The ELN2017 stratification has proved useful in predicting the outcome for acute myeloid leukemia (AML). However, some molecular determinations detailed are limited in use in our media and the karyotype remains an important factor regarding therapy. Our aim was to evaluate the predictive capacity of different cytogenetic and molecular findings on the outcome of patients with AML.

Data was informative in 592 patients (pt) (from a retrospective cohort of 688 pt diagnosed in 11 Argentine centers between Jan/13-Jun/19). The overall survival (OS) concerning genetic data was different: t(15;17), 77 pt, not reached (NR); *CBF* rearrangements, 65 pt, NR; normal karyotype, 254 pt, 13 m, and abnormal karyotype, 196 pt, 8 m; p<0.001.

Regarding normal karyotype, combined data according to the ELN2010 showed differences in the outcome: *NPM1*+/*FLT3*-, 26 pt, NR; *NPM1*-/*FLT3*-, 102 pt, 14 m; *NPM1*-/*FLT3*+, 21 pt, 9 m; *NPM1*+/*FLT3*+, 12 pt, 7 m; p=0.025 (*CEPBA* available 62 pt, no evaluable).

Adverse karyotypes were heterogeneously distributed among 9 systems: 47% CECOG-SWOG-MDACC to 99% Keating-classification, and 104 (55%) with changes related to myelodysplastic syndromes. The CECOG-SWOG-MDACC showed superiority to differentiate between intermediate vs adverse for OS (10 vs 6 m, p=0.004; HR1.6, p=0.007, Cox's regression) and, in the limit, for those who undergone hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) (NA vs 15 m, p=0.033; HR 2.5, p=0.053). Regarding hypomethylating agents (41 pt) as first line therapy none was useful to differentiate OS (9 m), complete remission (CR) or best response. When chemotherapy was evaluated, the CECOG-SWOG-

MDACC and ELN2010 were similar censoring (13 vs 8 m,  $p=0.023$  and 15 vs 8 m,  $p=0.018$ ) or not censoring at HSCT (14 vs 8 m,  $p=0.009$ , and 16 vs 8 m,  $p=0.005$ ). However, only the first one made a difference in CR rates (73% vs 52%,  $p=0.023$ ), with a tendency for any therapy ( $p=0.057$ ).

Finally, all findings were compared, selecting  $t(15;17)$  as reference and applying the CECOG-SWOG-MDACC: *CBF HRI.6*  $p=0.184$ ; normal karyotype *NPM1+/FLT3-* HR2.3,  $p=0.057$ ; normal karyotype *NPM1-/FLT3-* HR4.2,  $p<0.001$ ; intermediate HR5.6,  $p<0.001$ ; normal karyotype *NPM1-/FLT3+* HR6.1,  $p<0.001$ ; normal karyotype *NPM1+/FLT3+* HR9.9,  $p<0.001$ , and adverse HR8.2,  $p<0.001$ . These HRs increased when excluding HSCT, especially for *FLT3+*.

Our results are in agreement with the favorable outcome of  $t(15;17)$ , *CBF* rearrangement and *NPM1+/FLT3-* in those with normal karyotype, whereas *FLT3+* was an adverse finding. Complex karyotypes, -5 and -7, according CECOG-SWOG-MDACC, were associated with shorter OS and lower CR. However, when  $rearr3q$ ,  $5q-$ ,  $t(6;9)$ ,  $11q23v$  and  $17p-$  were also included, according to ELN2010, they account for a shorter OS in those treated with chemotherapy.

## Introducción

La clasificación de los hallazgos citogenéticos y moleculares de acuerdo a las recomendaciones de la Red Europea de Leucemia (*European Leukemia Net*, ELN) 2017<sup>(1)</sup> para los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) ha sido validada en diversas series<sup>(2)</sup>. Este sistema incorpora, además de la detección de las mutaciones en *CEPBA* y en *NPM1*<sup>(3)</sup>, la relación alelo mutado/normal para las duplicaciones internas en tándem (DIT) del *FLT3* y la presencia de mutaciones en los genes *TP53*, *RUNX1* y *ASXL1*<sup>(1)</sup>, la mayoría de las cuales resultan de difícil acceso en nuestro medio y el cariotipo se mantiene como un parámetro importante al decidir el abordaje terapéutico.

La adjudicación del riesgo de las alteraciones citogenéticas, sobre todo de las de menor frecuencia, varía en diversos sistemas (Ver Anexo) dependiendo, mayoritariamente, del resultado planteado<sup>(1-11)</sup>. Sin embargo, la presencia de cariotipos complejos, que involucren más de 3 alteraciones citogenéticas, o la pérdida del cromosoma 7 se asocian invariable-

mente con un pronóstico desfavorable en todos los sistemas de predicción. La propuesta del Grupo B de Cáncer y Leucemia (CALGB) predeciría el éxito de la inducción, la recaída y la supervivencia global (SG) frente a esquemas similares de inducción con citarabina y daunorrubicina, incluyendo a la trisomía 8 como un hallazgo adverso<sup>(4)</sup>. Por su parte, los cariotipos que muestran valor pronóstico independiente para evaluar los resultados de las quimioterapias (QMT) basadas principalmente en citarabina, se reducen en un estudio entre el grupo Combinado Cooperativo de Oncología del Este (CECOG), del Sudoeste (SWOG) y el *M. D. Anderson Cancer Center* (MDACC)<sup>(5)</sup>. El grupo cooperativo Germano de LMA (AMLG) evaluó el éxito del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TACPH) en un grupo de pacientes de alto riesgo según un sistema definido previamente<sup>(6)</sup>. El sistema germano original evaluaba esquemas de inducción basados en citarabina y mitoxantrona seguidos o no de un trasplante autólogo<sup>(7)</sup>. El Consejo de Investigaciones Médicas del Reino Unido (MRC) también estableció su propia clasificación basada en los resultados de ensayos clínicos de una población de 5876 adultos jóvenes. Este sistema toma en consideración, entre otros hallazgos de alto riesgo, a los cariotipos complejos cuando presentan un mínimo de 4 alteraciones citogenéticas<sup>(8)</sup>. En el año 2015 se publicó un estudio colaborativo comparativo entre pacientes con LMA de novo (AML-10) y secundarios o con síndromes mielodisplásicos (SMD) de alto riesgo (CRIANT) que recibieron el mismo esquema de inducción y consolidación<sup>(9)</sup>. Los autores utilizaron el sistema de predicción de riesgo internacional IPSS<sup>(10)</sup> adaptado y una estadificación de riesgo según Keating y col., la cual clasifica como de riesgo adverso todos los cariotipos alterados con excepción de la pérdida del Y<sup>(11)</sup>.

Dada la heterogeneidad de la distribución de las alteraciones citogenéticas, nuestro objetivo fue evaluar la influencia del cariotipo, los hallazgos moleculares y su distribución en diversos sistemas de clasificación de riesgo en relación a la sobrevida y respuesta al tratamiento.

## Métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de 688 pacientes, pertenecientes a 11 instituciones argentinas, diagnosticados entre ene-13/jun-19. Se aplicaron 9

sistemas de clasificación de riesgo<sup>(1,3-6,8,10,11)</sup>, incluyendo la categorización de los hallazgos vinculados a SMD de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2016<sup>(12)</sup>. El número de alteraciones fue evaluada de acuerdo al MRC<sup>(8)</sup> (1 alteración para las trisomías, monosomías, translocaciones balanceadas, 2 para las alteraciones desbalanceadas, por ejemplo: add(7)(q11.2) implica delección del brazo largo del cromosoma 7 con material agregado de origen desconocido).

Se aplicaron los test de Kaplan-Meier/log-rank, Regresión de Cox (Método avanzar por pasos y de entrada) y Chi2/Test exacto de Fisher. Los pacientes fueron evaluados hasta último seguimiento, censurando o no hasta la fecha del TCPH. El nivel de significancia estadística fue fijado en  $p < 0,05$ . Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el sistema SPSS versión 25.00 (SPSS, Chicago, USA). Los resultados se expresan según sea el caso, en mediana (Mdn) e intervalo de confianza (IC) 95% o porcentaje  $\pm$  error estándar.

## Resultados

Los 592 (86%) pacientes con resultados evaluables presentaron distribución similar de sexo (masculino: 51%), edad Mdn de 57 años (15-90), 28% mayores de 65 años y 40% con características vinculables a LMA secundaria. Con una Mdn de seguimiento de 8 meses (m) (rango: 0-73), la cual se incrementa a 18 m al considerar la cohorte viva (324 eventos de muerte, 55%), la SG fue de 11 m (IC95% 9-14).

La SG de la serie mostró diferencias significativas al evaluarla de acuerdo a la presencia de la  $t(15;17)/PML-RARA$ , de los reordenamientos  $CBF$ , del cariotipo normal o de otras alteraciones (Figura 1a,  $p < 0,001$ ). Los 77 pacientes con  $t(15;17)$  y los 65 con rearrreglos  $CBF$  no alcanzaron (NA) la Mdn, con  $81\% \pm 5\%$  y  $64\% \pm 7\%$  vivos a los 30 m, sin diferencias en la determinación por citogenética convencional (51 y 52) o por técnicas moleculares (26 y 13) en aquéllos con cariotipo normal o no evaluable ( $p > 0,05$ ).

En relación a los 254 pacientes con cariotipo normal (Mdn 13 m, IC95% 8-17 m, Figura 1a), 88 (35%) presentaban características vinculables con LMA secundaria. El  $CEPBA$  fue evaluado en 62 pacientes (24%), 8 de los cuales resultaron  $CEPBA+$  (13%) con una Mna NA vs 15 m para los  $CEPBA-$ ,  $p = 0,552$ . Además, 2 de los pacientes  $CEPBA+$  re-

sultaron  $FLT3+$  (dado el número reducido de los pacientes analizados, estos resultados no fueron considerados). El estudio  $NPM1$  fue evaluable en 164 ( $NPM1+$  24%, Mna  $9 \pm 7$  m vs  $13 \pm 3$  m,  $p = 0,579$ ) y el  $FLT3$  en 180 ( $FLT3+$  22%, Mna  $9 \pm 1$  m vs  $18 \pm 5$  m). Al dividir los 161 (61%) pacientes de acuerdo a la ELN2010<sup>(3)</sup> (ratio  $FLT3$  disponible sólo en 2 pacientes), la evolución hasta el último seguimiento fue diferente:  $NPM1+/FLT3-$  (26 pacientes, NA: 75% vivos a los  $9 \pm 2$  m) vs  $NPM1-/FLT3-$  (102 pacientes,  $14 \pm 3$  m) vs  $NPM1-/FLT3+$  (21 pacientes,  $9 \pm 2$  m) vs  $NPM1+/FLT3+$  (12 pacientes,  $7 \pm 0$  m),  $p = 0,025$  (Figura 1b).

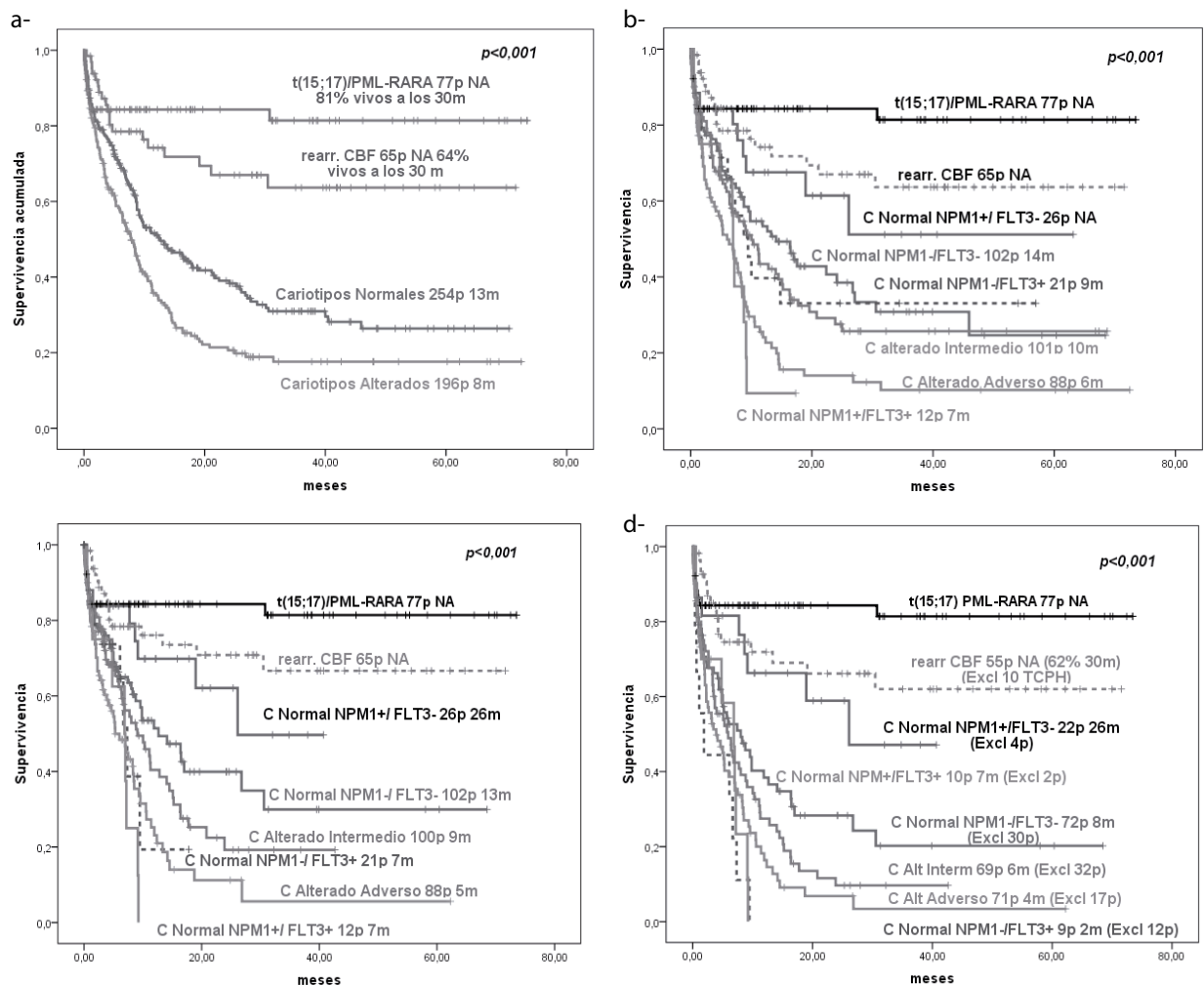
Los 196 cariotipos alterados (Mdn 8 m, IC95% 6-9 m, figura 1a), 104 (55%) vinculables a SMD, mostraron una distribución heterogénea según el sistema (adverso: rango 47% según CECOG-SWOG-MDACC hasta 99%, según Keating y col., Tabla 1). La mayoría de los sistemas utilizados fueron útiles para predecir SG, con una superioridad para el definido por CECOG-SWOG-MDACC (HR1,6  $p = 0,007$ ; intermedio vs adverso: 10 vs 6 m,  $p = 0,004$ ). Con respecto a aquéllos que recibieron un TCPH, el mismo sistema mostró superioridad límite (HR 2,5  $p = 0,053$ , intermedio vs adverso: NA vs 14,5 m,  $p = 0,033$ ) con respecto al IPSS, agrupando los riesgos bajo e intermedio a fines estadísticos ( $p = 0,041$ ).

Los pacientes con cariotipos alterados fueron evaluados en relación al tratamiento recibido en primera línea. En cuanto al tratamiento con agentes hipometilantes (AHM) (41 pacientes), incluyendo a los 4 pacientes que recibieron TCPH (Mna 9 m) o no (Mna 8 m), ninguno mostró diferencias significativas en relación a la SG, tasas de remisiones completas (RC 9/41, 22%) ni mejor respuesta (MR 21/41, 51%) (Tabla 1). Al evaluar QMT los sistemas CECOG-SWOG-MDACC y ELN2010 fueron los mejores predictores censurando (13 vs 8 m,  $p = 0,023$  y 15 vs 8 m,  $p = 0,018$ ) o no hasta el TCPH (14 vs 8 m,  $p = 0,009$ , y 16 vs 8 m,  $p = 0,005$ ). Sin embargo, sólo el primero fue útil para diferenciar tasas de RC (51/70, 73% vs 28/54, 52%,  $p = 0,023$ ), con una tendencia frente al empleo de cualquier tratamiento ( $p = 0,057$  test exacto de Fisher;  $p = 0,041$  según test de Chi2).

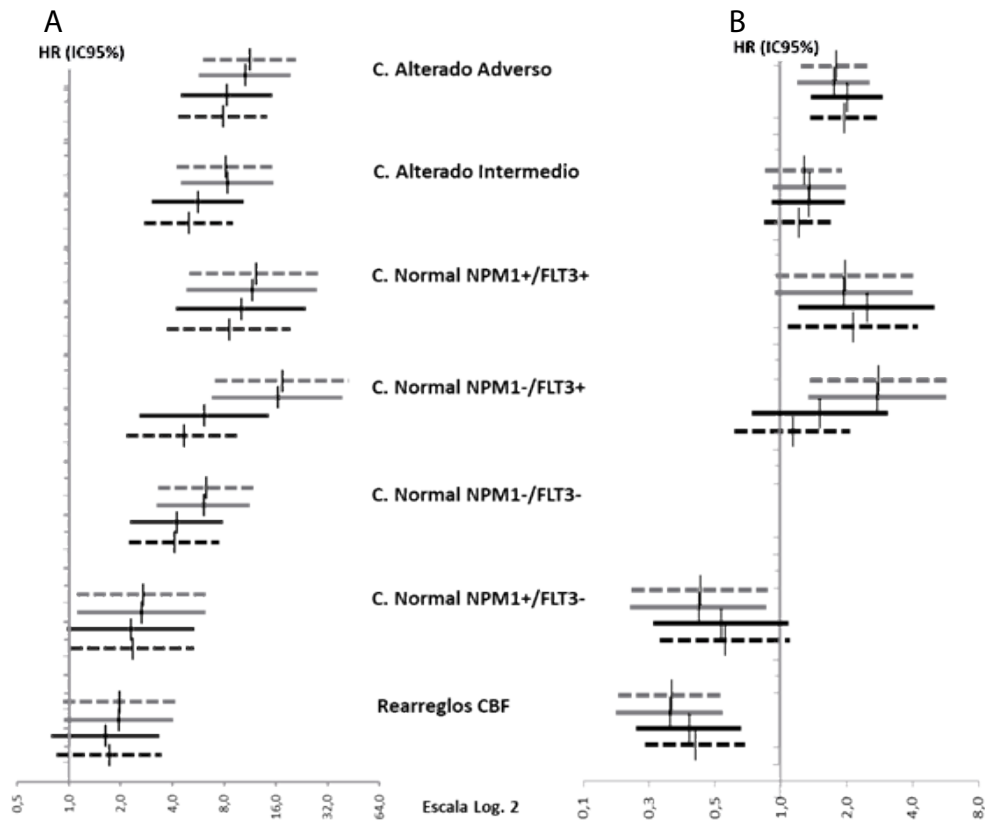
Finalmente, y en base a los resultados anteriores, se compararon los hallazgos frente a la  $t(15;17)$  tomando la categorización de riesgo del CECOG-

SWOG-MDACC para los cariotipos alterados en términos de SG hasta último seguimiento (Figura 1b), censurando hasta la fecha del TCPH (Figura 1c) y excluyendo los pacientes que recibieron un TCPH (Figura 1d). En la tabla 2 y la figura 2A se detallan los cocientes de riesgo (HR) de acuerdo al modelo aplicado en comparación a la t(15;17). Estos cocientes se modifican según la fecha de último seguimiento considerada o al excluir los pacientes que recibieron un TCPH. En este último escenario se observan pequeñas variaciones, aunque significativas (HR 1,3; IC95% 1,2-1,4) en los cocientes de

riesgo si se utiliza el ELN2010 para la definición del riesgo adverso. También se evaluaron los mismos hallazgos excluyendo los pacientes con la t(15;17) y tomando como referencia a los cariotipos normales *NPM1-/FLT3-* (Tabla 3, figura 2B). En la figura 2B se puede observar el efecto protector de los reordenamientos *CBF* y de la *NPM1+/FLT3-* en cariotipos normales (HR<1); que la presencia de alteraciones citogenéticas intermedias poseen un riesgo adicional, pero sin diferencias significativas; y que la presencia de alteraciones citogenéticas adversas y del *FLT3+* se asocian con un riesgo mayor (HR>1).



**Figura 1.** Curvas de supervivencia según Kaplan-Meier a) de acuerdo a los hallazgos citogenéticos (evaluados hasta el último seguimiento). b-d) Modelo final incluyendo los hallazgos moleculares y tomando la categorización de riesgo del CEOG-SWOG-MDACC para los cariotipos alterados<sup>(5)</sup>: b) evaluados hasta el último seguimiento, c) evaluados hasta el último seguimiento o hasta la fecha del TCPH, d) excluyendo pacientes que recibieron un TCPH.



**Figura 2. Cocientes de riesgo de acuerdo a los modelos evaluados en términos de supervivencia global.** A) Tomando como grupo de referencia los pacientes con la  $t(15;17)$ . B) Tomando como grupo de referencia los pacientes con cariotipo normal  $FLT3^-/NPM1^-$ . Modelo incluyendo la categorización de riesgo para cariotipos alterados según el CEOG-SWOG-MDACC<sup>(5)</sup>: negro interlineado, hasta último seguimiento; negro línea continua, hasta último seguimiento o a la fecha del TCPH; gris línea continua, excluyendo pacientes sometidos a un TCPH. Modelo incluyendo la categorización de riesgo para cariotipos alterados según la ELN2010<sup>(3)</sup>: gris interlineado, excluyendo pacientes sometidos a un TCPH. Regresión según Cox; Método de entrada.

**Tabla 1.** Supervivencia global y respuesta a tratamiento en pacientes con cariotipo alterado subdivididos conforme a los sistemas de clasificación de riesgo

Cariotipo	Serie completa			TCPH			Tratamiento		Quimioterapia								Agentes hipometilantes								
	SG			SG			Tasa de RC	SG				SG#				Tasa									
	N	Mdn		N	Mdn			N	Mdn	N	Mdn	N	Mdn	N	Mdn	N	Mdn	N	Mdn	RC	MR				
	(%)																								
	196	7,8m		50	31,4m		91p, 47%	126	8,8	127	8,9	79	5,9		82p, 65%	41	9,1	37	8,2	9p, 22%	21p, 51%				
	m	p¶		m	p¶		% p*	m	p¶	m	p¶	m	p¶	% p*	m	m	%	%							
<b>CALGB</b>																	p=n.s.	p=n.s.	p=n.s.*	p=n.s.*					
<b>Interm</b>	58 (31)	11,2	n.s.	18	NA	n.s.	52	n.s.	41	14	n.s.	41	14,1	n.s.	23	7,7	n.s.	71	n.s.	9	9,1	9,1	11	44	
<b>Adverso</b>	131 (69)	7		31	19,6		44		84	8		83	8,3		56	5,2		61		31	9,1	28	7	23	55
<b>AMLCG</b>																									
<b>Interm</b>	73 (38)	9,1	n.s.	19	NA	n.s.	47	n.s.	51	12,8	n.s.	50	10,3	n.s.	33	6,2	n.s.	63	n.s.	13	11,1	12	11,1	15	39
<b>Alto</b>	119 (62)	7,5		31	14,7		48		77	8,5		77	8,5		48	5,2		66		27	7	25	6	22	59
<b>CECOG-SWOG-MDA</b>																									
<b>Interm</b>	101 (53)	10	0,004	32	NA	0,033	54	n.s.	70	14	0,009	69	12,8	0,023	41	7,7	n.s.	73	0,023	19	11,2	16	9,1	16	47
<b>Adverso</b>	88 (47)	6,1		17	14,5		39	0,057	54	7,5		54	7,5		38	4,6	0,067	53		22	7	21	7	27	54
<b>MRC</b>																									
<b>Interm</b>	80 (44)	9,1	0,016	23	NA	n.s.	53	n.s.	56	10,3	n.s.	55	10	n.s.	34	7,1	n.s.	70	n.s.	16	11,1	15	11,1	15	38
<b>Adverso</b>	110 (56)	6,4		27	14,5		43		70	8,4		70	8,1		45	5		60		24	7	22	7	22	63
<b>ELN 2010</b>																									
<b>Int-II</b>	79 (42)	11,1	0,007	24	NA	n.s.	51	n.s.	53	16,4	0,005	52	14,5	0,018	30	8,9	0,035	72	n.s.	16	11,1	15	11,1	13	44
<b>Adverso</b>	111 (58)	7		26	14,5		44		73	8		73	8		49	5		59		24	8,2	22	7	25	58
<b>IPSS</b>																									
<b>Bajo-Inter</b>	94 (50)	10,3	0,006	29	NA	0,041	53	n.s.	66	14	0,023	65	10,3	n.s.	40	7,7	0,046	71	n.s.	17	11,2	14	9,1	18	47
<b>Adverso</b>	96 (50)	6,4		21	14,5		41		59	7,5		59	8,3		39	4,6		56		24	7	23	7	25	54
<b>ELN 2017</b>																									
<b>Interm</b>	74 (39)	10,3	0,011	22	NA	n.s.	50	n.s.	49	16,4	0,011	48	14,1	0,029	28	6,6	n.s.	71	n.s.	16	11,1	15	11,1	13	44
<b>Adverso</b>	116 (61)	7,1		28	14,5		45		77	8,3		77	8		51	5,2		60		24	8,2	22	7	25	58
<b>Cariotipos relacionado a SMD</b>																									
<b>No</b>	86 (45)	10,3	0,011	27	31,4	n.s.	55	n.s.	64	14	0,036	63	12,8	n.s.	38	7,1	n.s.	70	n.s.	13	11,1	12	9,1	15	54
<b>Sí</b>	104 (55)	6,3		23	14,5		40		62	7,8		62	8,3		41	5,2		58		27	8,2	25	7	22	52

Interm: intermedio; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; SG: supervivencia global; Mdn: mediana; RC: remisiones completas; MR: mejor respuesta; N: número de pacientes; n.s.: no significativo. ¶ Kaplan-Meier/Log Rank; \* Test exacto de Fisher; # Hasta último seguimiento o fecha de TCPH; ¥ excluyendo TCPH.

**Tabla 2.** Modelo final para supervivencia global evaluando los hallazgos citogenéticos y moleculares disponibles en comparación a los pacientes con t(15;17)

Hallazgos	SG		SG (Cens. TCPH)		SG (excl. TCPH)		SG* (excl. TCPH)	
	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>
t(15;17)/PML- <i>RARA</i> (Ref)								
Rearr. <i>CBF</i>	1,7	0,136	1,6	0,184	1,9	0,081	1,9	0,081
C. Normal <i>NPM1+/-FLT3-</i>	2,3	0,044	2,3	0,057	2,6	0,029	2,6	0,029
C. Normal <i>NPM1-/FLT3-</i>	4,1	<0,001	4,2	<0,001	5,8	<0,001	5,8	<0,001
C. Normal <i>NPM1-/FLT3+</i>	4,6	<0,001	6,1	<0,001	15,5	<0,001	15,6	<0,001
C. Normal <i>NPM1+/-FLT3+</i>	8,5	<0,001	9,9	<0,001	11	<0,001	11,1	<0,001
C. Alterado intermedio	5	<0,001	5,6	<0,001	8	<0,001	7,5*	<0,001
C. Alterado adverso	7,8	<0,001	8,2	<0,001	10,1	<0,001	10,2*	<0,001

Cens: censurando; excl: excluyendo; HR: *Hazard Ratio*; regresión según Cox, método de entrada. SG: supervivencia global; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.\* Modelo tomando en consideración la clasificación de la ELN 2010 para los cariotipos alterados.

**Tabla 3.** Modelo final para supervivencia global evaluando los hallazgos citogenéticos y moleculares disponibles en comparación con los pacientes con cariotipo normal *NPM1-/FLT3-*

Hallazgos	SG		SG (Cens. TCPH)		SG (excl. TCPH)		SG* (excl. TCPH)	
	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>	HR	<i>p</i>
Rearr. <i>CBF</i>	0,42	0,001	0,38	0,001	0,32	<0,001	0,32	<0,001
C. Normal <i>NPM1+/-FLT3-</i>	0,57	0,098	0,53	0,081	0,43	0,022	0,43	0,021
C. Normal <i>NPM1-/FLT3-</i> (ref)								
C. Normal <i>NPM1-/FLT3+</i>	1,14	0,669	1,50	0,264	2,80	0,005	2,81	0,005
C. Normal <i>NPM1+/-FLT3+</i>	2,14	0,028	2,47	0,014	1,97	0,064	1,98	0,062
C. Alterado intermedio	1,22	0,28	1,33	0,141	1,38	0,101	1,29	0,227
C. Alterado adverso	1,95	<0,001	2,00	<0,001	1,77	0,003	1,80	0,002

Cens: censurando; excl: excluyendo; HR: *Hazard Ratio*; regresión según Cox, método de entrada. SG: supervivencia global; TCPH: trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.\* Modelo tomando en consideración la clasificación de la ELN 2010 para los cariotipos alterados.



**Anexo: Distribución de los cariotipos en relación a los sistemas de riesgo aplicados**

Alteración Citogenética	Sistemas de riesgo								
	CALGB (SG) 2002	AMLCG 2006	MRC 2010	CECOG-SWOG-MDACC 2010	ELN 2010	IPSS 1997 (2015)	Keating y col., 2003 (2015)	ELN 2017	OMS 2017
idic(Xq)									
-Y									
Alt 3q21q26.2									
alter. (3q) otras [1;3 o 3;21]	Rayado diagonal	Rayado diagonal							
t(3;5)(q21 25;q31~35)			Rayado diagonal						
add(5q)									
del(5q)									
-5									
t(5q32)			Rayado diagonal						
7q11.2			Rayado diagonal						
10q21			Rayado diagonal						
12p13.2									
17p13.2					Rayado diagonal				
t(6;9)(q23;q34)									
-7									
add(7q)									Rayado diagonal
del(7q)									
+8									
del(9q)									
t(9;22)(q34;q11)									
+11									
del(11q)									
t(11q23v) [6q27; 10p11~13]									
t(2;11)(p21;q23.3)									
t(11;16)(q23.3;p13.3)									
t(9;11)(p21~22;q23)									
t(11;19)(q23;p13)									
Alt (12p)									
+13									
-13/del(13q)									
-17									
Alt (17p)/17p-i(17q)			Rayado diagonal		Rayado diagonal			Rayado diagonal	
del(20q)									
+21									
Cariotipos Monosomales NC									Rayado diagonal
Cariotipos Complejos 3 alt									
Cariotipos Complejos ≥4 alt									

Blanco: Riesgo Favorable; Gris: intermedio; Negro: Adverso; Rayado diagonal: reordenamientos no especificados cuyos puntos de ruptura involucran alteraciones de riesgo adverso.

## Discusión

La categorización de riesgo propuesta por la ELN en 2017<sup>(1)</sup> fue presentada como una actualización del esquema original propuesto en 2010<sup>(3)</sup>. La opinión de expertos y la evidencia recolectada de la literatura y de diferentes trabajos presentados en congresos de relevancia entre los años 2013 y 2016 muestran el avance en el conocimiento de la biología de la enfermedad a través de la individualización de genes de relevancia clínico-pronóstica.

Una de las observaciones que resultan del presente trabajo confirma que ciertas determinaciones requeridas para la aplicación tanto de la ELN2017 como de su predecesora se encuentran limitadas en nuestro medio. El acceso a la identificación de hallazgos como el cálculo del ratio de las DIT-*FLT3*<sup>(13)</sup>, las mutaciones en *CEPBA*, *TP53*, *ASXL1* requiere que los laboratorios especializados tengan equipos de electroforesis capilar y/o de secuenciación, ya sea de primera generación o tecnologías más avanzadas que permiten el estudio de múltiples genes. Si bien la determinación cualitativa de la mayoría de las mutaciones en *FLT3* y en *NPM1* demanda un equipamiento de biología molecular estándar<sup>(14-17)</sup>, ambos resultados estaban disponibles para menos de dos tercios de los pacientes con cariotipo normal. Los resultados obtenidos confirman la importancia de estas determinaciones con un mejor pronóstico de aquéllos con *NPM1*+/*FLT3*<sup>(18)</sup> y un pronóstico muy adverso para aquellos portadores *FLT3*+, sobre todo al excluir los pacientes sometidos a TCPH. Sin embargo, esta corta sobrevida fue similar entre aquellos *FLT3*+ acompañados o no por *NPM1*+, lo cual coincide con diversos estudios publicados y revisados oportunamente<sup>(18)</sup>. Los hallazgos sugerirían que no podríamos subdividir nuestros escasos pacientes *FLT3*+/*NPM1*+ de acuerdo al *ratio* a fin de individualizar un subgrupo de mejor expectativa: la alta tasa de mortalidad (10/12) durante el período evaluado y un único paciente con una supervivencia mayor a 10 meses, el cual fue sometido a TCPH. Se espera que con la incorporación de inhibidores de *FLT3* desde 2018 cambie la historia de estos pacientes frente al uso de QMT convencional<sup>(19)</sup>.

El establecimiento del cariotipo se sostiene como mandatorio al momento del diagnóstico, ya que permite detectar alteraciones recurrentes o asociadas a SMD, de acuerdo a la clasificación de la OMS 2016<sup>(12)</sup> y, además, clasificar estos hallazgos según

su riesgo<sup>(1-11)</sup>. El resultado citogenético fue evaluable en el 82% de los pacientes y, al complementar los hallazgos por biología molecular (RT-PCR) o FISH, se logró elevar el porcentaje a 86%. De acuerdo a lo esperado, se confirmó el buen pronóstico de los pacientes con la t(15;17) y los rearrreglos *CBF*. Además, el sistema definido por el CECOG-SWOG-MDACC, el cual considera de pronóstico adverso a los cariotipos complejos y las pérdidas totales del 5 o 7<sup>(5)</sup>, es el que mejor reflejó los parámetros evaluados. Estos hallazgos influyeron en la SG, censurando o no hasta el TCPH, SG en pacientes trasplantados, tasas de RC a QMT primera línea y a cualquier tratamiento. En la serie original de 6283 pacientes tratados con esquemas basados en citarabina, estos cariotipos se asociaron una menor chance de alcanzar una remisión completa e, independientemente, a menor supervivencia global<sup>(5)</sup>. Sin embargo, la aplicación de la ELN2010<sup>(3)</sup> permitió identificar 23 pacientes adicionales con reordenamientos 3q21-26, 5q-, t(6;9), t11q23v (exceptuando la t(9;11)) y 17p- asociados con una supervivencia más corta frente al tratamiento con QMT en primera línea, aunque las tasas de RC no mostraron diferencias significativas. Con respecto a los cambios en relación al cariotipo propuestos por la ELN2017<sup>(1)</sup>, se incorporaron 4 pacientes con t(9;22) y 1 con cariotipo monosomal no complejo, disminuyendo el impacto del riesgo adverso frente a los parámetros evaluados. La utilización de terapia diana y la tasa de trasplante en el primer grupo, según la recomendación, puede haber influenciado los resultados obtenidos<sup>(1,12)</sup>. Los cariotipos monosomales no complejos (< 3 alteraciones), que, a su vez excluyan los cromosomas 5, 7 y 17, conformarían un grupo muy poco frecuente. La frecuencia de estos cariotipos se incrementa con su complejidad<sup>(21-22)</sup> y si se excluyen las alteraciones en los cromosomas 5 y 17 se pierde su influencia negativa frente al TACPH<sup>(23)</sup>.

Estos resultados poseen las limitaciones asociadas a trabajos retrospectivos y, además, están restringidos a centros participantes de las subcomisiones de la SAH pertenecientes a la Región Metropolitana y La Plata. Sin embargo, se complementan con otras seis comunicaciones presentadas en el Congreso de la SAH, Mendoza 2019<sup>(23-28)</sup>, basadas en la misma recopilación de datos, y muestran el esfuerzo conjunto por evidenciar la realidad de nuestro medio. Particularmente, en el presente trabajo se comprobó el impacto de las alteraciones en relación a aquéllos con

cariotipo normal en términos de SG, con un descenso del riesgo en aquellos *CBF+* o *NPM1+/FLT3-* y un incremento en aquellos con cariotipos adversos y con *FLT3+*, sobre todo en aquellos *NPM1-/FLT3+* que no recibieron un TCPH.

#### Agradecimientos:

Se agradece a las instituciones participantes miembros de las Subcomisiones de SMD y LA de la SAH: Hospital Italiano de Buenos Aires, Hospital Italiano de La Plata, Hospital General de Agudos “Carlos Durand”, FUNDALEU, Instituto “Alexander Fle-

ming”, Hospital Interzonal General de Agudos “San Martín”, Sanatorio “Sagrado Corazón”, Hospital Nacional “A Posadas”, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Hospital “Cesar Milstein”, Hospital de Alta Complejidad “El Cruce”.

Si bien el trabajo no posee financiamiento específico, CB cuenta con subsidios de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica (PICT-0480 y PID-044) y del Consejo Nacional de Ciencia y Técnica (PIP 056).

**Conflictos de interés:** El Dr Santiago Cranco declara haber recibido honorarios por parte de Pfizer y Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. La Dra. Alicia Navickas declara haber recibido honorarios de parte de Abbie por concepto de actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

#### References

1. Döhner H, Estey E, Grimwade D y col. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129:424-47.
2. Harada Y, Nagata Y, Kihara R y col. Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. *Leuk Res*. 2018;66:20-7.
3. Döhner H, Estey EH, Amadori S y col. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115:453-74.
4. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK y col. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100:4325-36.
5. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X y col. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 2010;28:1766-71.
6. Stelljes M, Beelen DW, Braess J y col. Allogeneic transplantation as post-remission therapy for cytogenetically high-risk acute myeloid leukemia: landmark analysis from a single prospective multicenter trial. *Haematologica*. 2011;96:972-9.
7. Büchner T, Berdel WE, Schoch C y col. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2006; 24:2480-9.
8. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV y col. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010; 116:354-65.
9. Oosterveld M, Suciú S, Muus P y col. Specific scoring systems to predict survival of patients with high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) and de novo acute myeloid leukemia (AML) after intensive antileukemic treatment based on results of the EORTC-GIMEMA AML-10 and intergroup CRIANT studies. *Ann Hematol*. 2015; 94:23-34.
10. Greenberg P, Cox C, LeBeau M y col. International International Scoring System for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997; 89: 2079-88.
11. Keating S, Suciú S, de Witte T y col. The stem cell mobilizing capacity of patients with acute myeloid leukemia in complete remission correlates with relapse risk: results of the EORTC-GIMEMA AML-10 trial. *Leukemia*. 2003; 17: 60-7
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL y col, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 2017 Revised 4th Edition, Lyon, IARC press, 2017.

13. Murphy KM, Levis M, Hafez MJ y col. Detection of FLT3 internal tandem duplication and D835 mutations by a multiplex polymerase chain reaction and capillary electrophoresis assay. *J Mol Diagn.* 2003; 5: 96-102.
14. Kiyoi H, Naoe T, Nakano Y y col. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. *Blood.* 1999; 93: 3074-80.
15. Yamamoto Y, Kiyoi H, Nakano Y y col. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood.* 2001; 97:2434-9.
16. Ottone T, Ammatuna E, Lavorgna S, Noguera NI, Buccisano F, Venditti A, Gianni L, Postorino M, Federici G, Amadori S, Lo Coco F. An allele-specific RT-PCR assay to detect type A mutation of the nucleophosmin-1 gene in acute myeloid leukemia. *J Mol Diagn.* 2008;10:212-216.
17. Calvo KL, Ojeda MJ, Ammatuna E y col. Detection of the nucleophosmin gene mutations in acute myelogenous leukemia through RT-PCR and polyacrylamide gel electrophoresis. *Eur J Haematol.* 2008; 82: 69-72.
18. Mrozek K, Marcucci G, Paschka P y col. Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood.* 2007; 109: 431-48.
19. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL y col. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 2017; 377: 454-64.
20. Haferlach C, Alpermann T, Schnittger S y col. Prognostic value of monosomal karyotype in comparison to complex aberrant karyotype in acute myeloid leukemia: a study on 824 cases with aberrant karyotype. *Blood.* 2012; 119: 2122-5.
21. Breems DA, van Putten WL, de Greef GE y col. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4791-7.
22. Middeke JM, Beelen D, Stadler M y col. Outcome of high-risk acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: negative impact of *abl(17p)* and *-5/5q-*. *Blood.* 2012; 120: 2521-8.
23. Gonzalez J, Villaverde N, Kantor G y col. Diagnóstico y tratamiento de las Leucemias Mieloides Agudas (LMA) según el tipo de sistema de salud. *Hematología.* 2019; 23 (S2): 69.
24. Gimenez Conca A, Basquiera A, Perusini A y col. Enfermedad residual medible post induccion por citometria de flujo en Leucemia Mieloides Aguda no promielocítica. Estudio colaborativo. *Hematología.* 2019; 23 (S2): 34.
25. Mela Osorio M, Belli C, Ferrari L y col. Impacto de la respuesta a agentes hipometilantes o quimioterapia intensiva en la sobrevida de pacientes con LMA mayores de 65 años. *Hematología.* 2019; 23 (S2): 34.
26. Belli CB, Dick H, Giménez Conca AD. Influencia de la progresión leucémica en el pronóstico de los pacientes con síndromes mielodisplásicos y experiencia nacional en leucemias mieloides agudas secundarias. *Hematología.* 2019; 23 (N Extraordinario): 161-70.
27. Perusini A, Basquiera A, Gimenez Conca A y col. Mortalidad temprana en Leucemia Mieloides Aguda: Experiencia Multicéntrica. *Hematología.* 2019; 23 (S2): 49.
28. Gimenez Conca A, Perusini A, Basquiera A y col. Análisis de supervivencia global en Leucemias Agudas no promielocíticas. Datos de una base colaborativa. *Hematología.* 2019; 23 (S2): 49.



**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.