

Trasplante alogénico versus quimioterapia como terapia de postremisión en pacientes adultos de riesgo intermedio y desfavorable con leucemia mieloblástica aguda.

Allogenic transplantation versus chemotherapy as postremission therapy in intermediate and unfavorable risk adult patients with acute myeloid leukemia.

Dick, H.

Hospital Italiano La Plata - GALA (Grupo Argentino de Leucemias Agudas)

hernandick_29@yahoo.com.ar

Fecha recepción: 10/12/2021

Fecha aprobación: 13/12/2021

TRABAJO PRESENTADO EN SESION ORAL A PREMIO DURANTE EL XXV CONGRESO ARGENTINO DE HEMATOLOGÍA



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA

Volumen 25 n° 3: 26-33

Septiembre - Diciembre 2021

Palabras claves: leucemia mieloblástica aguda, quimioterapia, trasplante, consolidación.

Keywords: acute myeloid leukemia, chemotherapy, transplantation, consolidation.

Resumen

Comparamos retrospectivamente el trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (alo-TCPH) con la quimioterapia como terapia de postremisión en pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda (LMA) de riesgo intermedio o desfavorable. Identificamos una cohorte de pacientes de 16 a 65 años diagnosticados entre 2014 y 2020 en 19 centros argentinos. Comparamos la supervivencia libre de recaída (SLR), la supervivencia global (SG) y la incidencia acumulada de recaída (ICR) a los 3 años en pacientes con LMA en primera RC tratados con alo-TCPH vs quimioterapia como estrategia de postremisión y por subgrupos: pacientes mayores o menores de 50 años y por grupo de riesgo citogenético. En total, 306 pacientes lograron respuesta completa (RC). De éstos, 118 pacientes (39%) consolidaron con TCPH. En toda la cohorte de pacientes, el alo-TCPH demostró superioridad en

términos de SLR (HR ajustada: todos los pacientes, 0,49 (IC del 95%, 0,32 a 0,75) y SG (HR ajustada: todos los pacientes, 0,53 (95 % IC, .35-.85)); así como una menor ICR (HR ajustada: todos los pacientes, .26 (95% IC, .15-.47)) versus la consolidación con quimioterapia. Las diferencias fueron significativas en el análisis multivariado para SG, SLR y ICR en pacientes menores de 50 años y riesgo citogenético intermedio. En pacientes mayores de 50 años hay una tendencia no significativa a favor del trasplante, mientras que en pacientes con riesgo desfavorable se encuentran diferencias significativas a favor del trasplante en el análisis univariado.

Abstract

We retrospectively compared allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) with chemotherapy as a post-remission therapy of adult patients with intermediate or poor risk acute

myeloid leukemia (AML). We identified a cohort of patients aged 16 to 65 years diagnosed between 2014 and 2020 in 19 Argentinian centers. We compared relapse-free survival (RFS), overall survival (OS) and the cumulative incidence of relapse (CIR) at 3 years, in patients with AML in first CR treated with allo-HSCT vs chemotherapy as post-remission strategy and by subgroups: patients older or younger than 50 years and cytogenetic risk group. Overall, 306 patients achieved a CR1. Of these, 118 patients (39%) underwent HSCT. In the entire patient cohort, allo-HSCT demonstrated superiority in terms of relapse free survival (adjusted HR: all patients, .49 (95% CI, .32-.75) and overall survival (adjusted HR: all patients, .53 (95% CI, .35-.85)); as well as a lower incidence of relapse (adjusted HR: all patients, .26 (95% CI, .15-.47)) versus consolidation with chemotherapy. The differences were significant in the multivariate analysis for OS, RFS and CIR in patients under 50 years of age and intermediate cytogenetic risk. In patients older than 50 years there is a non-significant trend in favor of transplantation, while in patients with poor risk, significant differences were found in favor of transplantation in the univariate analysis.

Introducción

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (alo-TCPH) constituye la mejor estrategia terapéutica posterior a la obtención de la primera respuesta completa (RC) en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda (LMA)⁽¹⁾. Su capacidad de reducir el riesgo de recaída se fundamenta en la actividad de la quimioterapia utilizada en el esquema de acondicionamiento, así como en el efecto injerto vs leucemia. El aumento en la mortalidad relacionada al procedimiento debe ser considerado en relación a los resultados obtenidos con quimioterapia (QMT) como estrategia de consolidación⁽²⁾.

Los pacientes de riesgo favorable (ELN2017) no se benefician del alo-TCPH en primer RC por el riesgo bajo de recaída comparado con el riesgo de mortalidad asociado al procedimiento⁽³⁾, excepto en caso de enfermedad residual medible positiva (ERM+) post 2 ciclos de inducción. Los pacientes con riesgo desfavorable (ELN2017) tienen alto riesgo de recaída (70-90%), por lo que se indica el alo-TCPH para mejorar la sobrevida⁽⁴⁾. Aquéllos de riesgo interme-

dio (ELN2017) son considerados para alo-TCPH en la actualidad, aunque la negatividad de la EMR puede redefinir la estrategia de consolidación.

Al decidir consolidar con alo-TCPH debe haber un beneficio en la sobrevida libre de recaída de al menos el 10% comparado con la quimioterapia⁽³⁾.

No hay publicaciones en Argentina comparando ambos métodos de consolidación en LMA en primera RC.

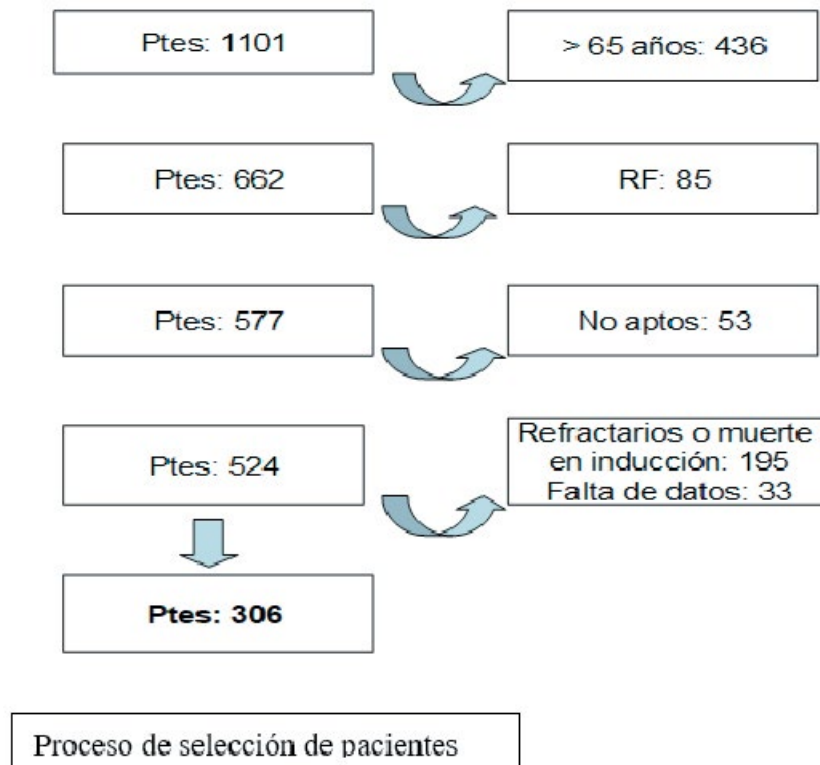
Los objetivos del trabajo fueron:

- Evaluar sobrevida libre de recaída (SLR), sobrevida global (SG) y la incidencia acumulativa de recaída (ICR) a 3 años, en pacientes con LMA en primera RC con riesgo citogenético intermedio (RI) y riesgo citogenético desfavorable (RD) tratados con alo-TCPH vs QMT como estrategia de postremisión.
- Evaluar la SLR, SG e ICR a 3 años, del alo-TCPH vs QMT como estrategia de postremisión por subgrupos: pacientes mayores o menores de 50 años y en aquéllos de RI o RD.

Material y métodos

Se analizó retrospectivamente una cohorte de 1101 pacientes con LMA no promielocítica de 19 centros de Argentina en el período comprendido entre enero 2014 a diciembre 2020. Se evaluaron pacientes de 16 a 65 años, con citogenético de RI y RD (según MRC), en RC morfológica posterior a tratamiento intensivo con quimioterapia (esquema 7/3 y dosis altas de citarabina en caso de requerir 2 líneas de inducción). Un total de 306 pacientes cumplía con estos criterios y fueron analizados en el estudio. Los pacientes recibieron consolidación con dos a cuatro ciclos de QMT con altas dosis de citarabina +/- antraciclinas) o 1 ciclo de QMT seguido de alo-TCPH (relacionado histoiéntico, no relacionado o haplo-iéntico; con acondicionamiento mieloablativo o de intensidad reducida) de acuerdo a la disponibilidad de donante y al riesgo citogenético. El seguimiento comenzó el día +60 de obtenida la respuesta completa. El acondicionamiento, la profilaxis para EICH y los cuidados de soporte se realizaron de acuerdo a los protocolos de cada centro de trasplante.

Las variables categóricas fueron comparadas por test chi² y las continuas por test de Mann-Whitney. La SG se calculó desde la fecha de RC hasta la fecha de muerte por cualquier causa. La SLR se definió como el tiempo desde la RC hasta la fecha de recaída o



muerte de cualquier causa. Las funciones de SG y SLR se estimaron con el método de Kaplan-Meier y su comparación se evaluó mediante la prueba de log-rank. Para evaluar los efectos independientes sobre la SG y SLR en un análisis multivariado se proyectó un estudio de regresión múltiple de Cox. La tasa de recaída fue estimada con incidencia acumulada de eventos competitivos y prueba de Gray, considerando recaída como evento de interés y muerte como evento competitivo.

Resultados

La muestra fue de 306 pacientes, de los cuales 188 (61%) y 118 (39%) recibieron QMT y alo-TCPH como estrategia de postremisión. De los 118 alo-TPH fueron histoidénticos relacionados 54 (45.8%), no relacionados 10 (8.40%) y haploidénticos 54(45.8%). Con respecto a las características de los pacientes en el grupo alo-TCPH, los pacientes eran más jóvenes, con más LMA secundarias, de riesgo citogenético adverso y flt3-ITD+ (Tabla 1). La mediana de seguimiento fue de 15.2 meses.

Los resultados del análisis de SG, SLR, ICR global y por subgrupos acorde a edad y riesgo citogenético a 3 años se muestran en la figura 1.

El análisis multivariado se informa en la tabla 2.

Discusión

La LMA es la indicación más importante para alo-TCPH. La decisión de realizar o no un alo-TCPH se ve obstaculizada por la falta de estudios aleatorizados comparando estrategias de posremisión en LMA en primera RC.

No hay estudios en Argentina comparando la terapia de posremisión en LMA.

En la muestra analizada de 306 pacientes con LMA en primera RC, el trasplante alogénico demostró superioridad en términos de SLR y SG así como menor ICR versus la consolidación con quimioterapia. Las diferencias fueron significativas en el análisis multivariado para SG, SLR e ICR en menores de 50 años y riesgo citogenético intermedio. En mayores de 50 años existe una tendencia no significativa a favor del trasplante, mientras que en pacientes con RD se encontraron diferencias significativas a favor del trasplante en el análisis univariado.

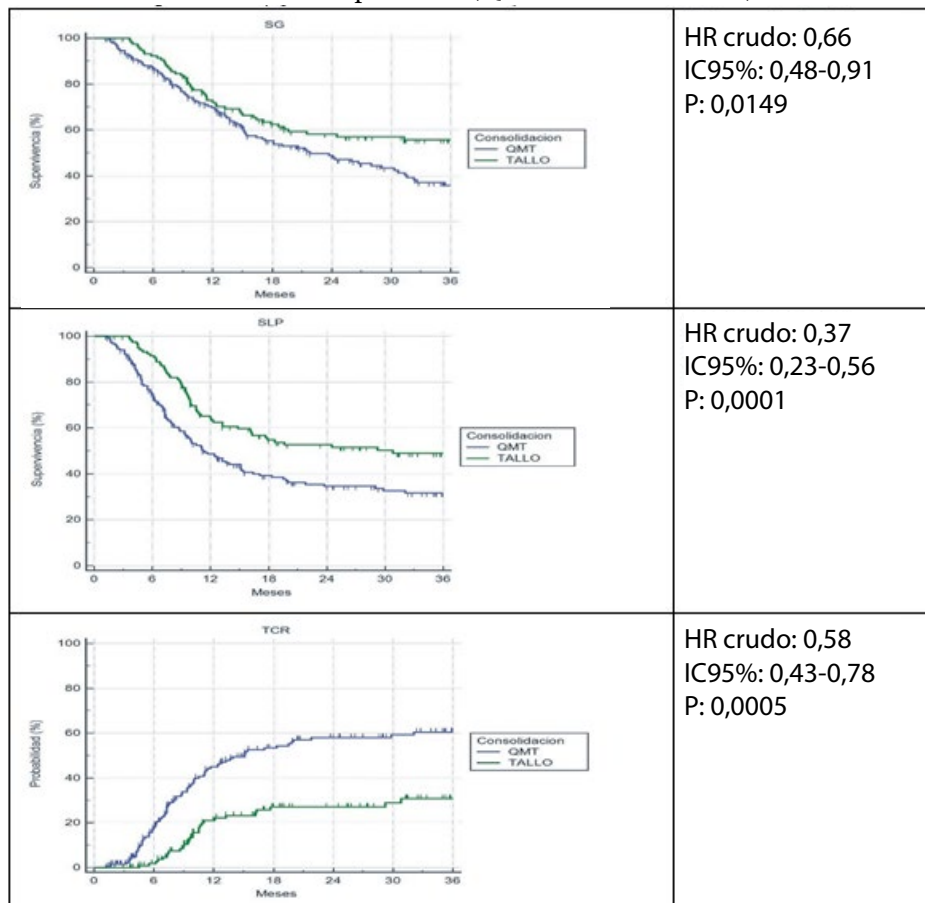
Es para tener en cuenta que el 45.8% de los pacientes asignados a alo-TCPH recibieron trasplante haploidéntico.

Tres meta-análisis reportaron SG superior en el grupo alo-HSCT en los grupos con citogenético intermedio⁽⁴⁾, en el grupo con citogenético adverso⁽⁵⁾ y en ambos grupos⁽⁶⁾. En estos estudios la mayoría son

Tabla 1. Características de los pacientes

Características n (%)	Consolidación posremisión		P
	Quimioterapia	Trasplante alogénico	
Pacientes	188 (61)	118 (49)	
Edad media-rango	46,7 (17-65)	44,7 (17-65)	0,0943
Femeninos	86 (46)	64 (54)	0,1838
Masculinos	102 (54)	54 (46)	
Leucocitos media-rango	18700 (100-360000)	12000 (952-500000)	0,0377
LMA de novo	148 (79)	84 (71)	0,173
LMA secundaria	40 (21)	34 (29)	
Riesgo intermedio n217	139 (88)	78 (75)	0,0108
Riesgo desfavorable n43	18 (12)	25 (25)	
FLT3-ITD positivo n54	28 (19)	26 (25)	0,2906
FLT3-ITD negativo n195	119 (81)	76 (75)	
EMR positiva n85	52 (30)	33 (29)	0,9823
EMR negativa n201	121 (70)	80 (71)	

Figura 1. Resultados: SG, SLR e ICR en la cohorte total a 3 años
Muestra: 306 pacientes (QMT: 188; TCPH: 118)



Resultados: SG, SLR e ICR en riesgo intermedio a 3 años
 Muestra: 217 pacientes (QMT: 139; TCPH: 78)

	<p>HR crudo: 0,78 IC95%: 0,53-1,15 p 0,22</p>
	<p>HR crudo: 0,67 IC95%: 0,48-0,96 p 0,03</p>
	<p>HR crudo: 0,4 IC95%: 0,26-0,62 p 0,0003</p>

Resultados: SG, SLR e ICR en riesgo desfavorable a 3 años
 Muestra: 43 pacientes (QMT: 25; TCPH: 18)

	<p>HR crudo: 0,38 IC95%: 0,16-0,89 p 0,0124</p>
	<p>HR crudo: 0,4 IC95%: 0,18-0,89 p 0,0130</p>
	<p>HR crudo: 0,37 IC95%: 0,15-0,93 p 0,0203</p>

Resultados SG, SLR e ICR en menores de 50 años a 3 años
Muestra: 171 pacientes (QMT: 98; TCPH: 73)

	<p>HR crudo: 0,63 IC95%: 0,49-0,99 p 0,05</p>
	<p>HR crudo: 0,52 IC95%: 0,34-0,80 p 0,003</p>
	<p>HR crudo: 0,32 IC95%: 0,19-0,52 p 0,0001</p>

Resultados SG, SLR e ICR en mayores de 50 años a 3 años
Muestra: 171 pacientes (QMT: 98; TCPH: 73)

	<p>HR crudo: 0,78 IC95%: 0,49-1,24 p 0,31</p>
	<p>HR crudo: 0,72 IC95%: 0,49-1,11 p 0,16</p>
	<p>HR crudo: 0,5 IC95%: 0,29-0,85 p 0,02</p>

Tabla 2. Resultados de SG, SLR e ICR comparando alo-TCPH vs QMT (HR ajustado)
HR ajustado por edad, riesgo citogenético, flt3+/-, EMR al final de inducción +/-, recuento de leucocitos, de novo o secundaria.

	SG			SLP			ICR		
	HR ajustado	IC 95%	p	HR ajustado	IC 95%	p	HR ajustado	IC 95%	p
Población global n306									
alo-TCPH(n118) vs QMT (n188)	0,53	0,35-0,85	0,0067	0,49	0,32-0,75	0,0012	0,26	0,15-0,47	<0,0001
Edad >50 n135									
alo-TCPH (n45) vs QMT (n90)	0,61	0,31-1,2	0,1582	0,63	0,33-1,19	0,1592	0,34	0,14-0,83	0,0185
Edad <50 n171									
alo-TCPH (n73) vs QMT (n98)	0,51	0,27-0,96	0,0380	0,41	0,22-0,75	0,0045	0,24	0,11-0,51	0,0002
Riesgo intermedio n217									
alo-TCPH (n78) vs QMT (n139)	0,59	0,36-0,97	0,0404	0,51	0,32-0,82	0,0061	0,22	0,11-0,44	<0,0001
Riesgo desfavorable n43									
alo-TCPH (n25) vs QMT (n18)	0,33	0,08-1,31	0,1200	0,35	0,09-1,26	0,1109	0,3	0,06-1,43	0,1344

pacientes que se trasplantaron en la década del 90 y extrapolarlos a la actualidad para comparación se dificulta debido al uso restringido de donantes histoi-dénticos no emparentados, sin trasplantes haploidén-ticos, el número limitado de trasplantes de intensidad reducida y la edad más joven de los pacientes.

El valor del trasplante fue difícil de confirmar debido al número limitado de pacientes en cada estudio, muchos pacientes asignados a alo-TCPH no lo pudieron realizar como así también pacientes asignados a quimioterapia en primer RC pueden haberse beneficiado de un trasplante en segunda RC.

Más recientemente se ha comparado TCPH (incluyendo trasplante de intensidad reducida y no relacionado) vs QMT en poblaciones seleccionadas de diferentes edades, Sin embargo no demostraron claramente un beneficio en la SG dentro de los subgrupos citogenéticos⁽⁷⁻⁹⁾.

Ostgard y col utilizaron el Registro Danés de Leucemia Aguda para evaluar 1031 pacientes de RI y RD,

menores de 70 años entre el 2000 y 2014, de los cuales el 19% recibió alo-TCPH en 1ª RC. Los pacientes asignados a trasplante eran más jóvenes, con menos comorbilidades pero con más pacientes con cariotipo adverso. Con una mediana de seguimiento de 2.2 años la ICR fue menor y la SG y SLR fue más prolongada en los que recibieron alo-TCPH en los subgrupos de riesgo intermedio o adverso, como también en los mayores o menores de 60 años⁽¹⁰⁾.

Avances recientes permiten el trasplante haploidén-tico o discordante en aquellos pacientes sin donante histoi-déntico o que requieren trasplante de urgencia⁽¹¹⁻¹⁵⁾.

Los resultados presentados en nuestro trabajo confirman el beneficio del trasplante en este grupo de pacientes, debiendo siempre basarse la indicación en el riesgo individual de cada caso, teniendo en consideración características propias del paciente así como de la enfermedad que permitan definir con precisión el riesgo y beneficio del procedimiento.

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

Bibliografía

1. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ y col. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Blood*. 2011;117:2307-18.
2. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127:62-70.
3. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF y col. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012;9:579-90.
4. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck Lf y col. Results of a HOVON/ SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007;109:3658-3666.
5. Yanada M, Matsuo K, Emi N y col. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*. 2005;103:1652-1658.
6. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ y col. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009;301:2349-2361.
7. Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N y col. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission *Biol Blood Marrow Transplant*, 17 (2011), pp. 401-411.
8. Estey E, de Lima M, Tibes R et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) *Blood*, 109 (2007), pp. 1395-1400.
9. Mohty M, de Lavallade H, El-Cheikh J et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia: long term results of a “donor” versus “no donor” comparison *Leukemia*. 2009;23:194-196.
10. Østgård LSG, Lund JL, Nørgaard JM et al. Impact of allogeneic stem cell transplantation in first complete remission in acute myeloid leukemia: a national population-based cohort study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24:314-323.
11. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3447-3454.
12. Huang XJ, Liu DH, Liu KY et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2006;38(4):291-297.
13. Lu DP, Dong L, Wu T et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood*. 2006;107(8):3065-3073.
14. Huang XJ, Chang YJ. Unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(2):197-204.
15. Rizzieri DA, Koh LP, Long GD et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution. *J Clin Oncol*. 2007;25(6):690-697.



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.