

Evaluación de pacientes con leucemia mieloide aguda. Experiencia institucional.

Evaluation of patients with acute myeloid leukemia. Institutional experience.



ARTÍCULO ORIGINAL

Anci Alvarez CA, Hoffmann MP, Gisbert P, Gómez Centurión S, Matile C, Lascano S, Moreno A, Canosa V, Giordano L, Osay L, Salvatore A.

Hospital Luis Carlos Lagomaggiore.
Servicios de Clínica Médica y Hematología.
Timoteo Gordillo s/n. Capital. Mendoza. Código postal 5500. Argentina.

ancicynthiaantonella@gmail.com

Fecha recepción: 08/08/2018

Fecha aprobación: 24/04/2018

HEMATOLOGÍA
Volumen 23 n° 1: 8-12
Enero - Abril 2019

Palabras claves: Leucemia mieloide aguda, análisis citogenético, análisis de sobrevida, remisión, inducción, mortalidad.

Keywords : Acute myeloid leukemia; cytogenetic analyses; survival analyses; remission; induction; mortality.

Resumen

La dificultad para obtener mayor sobrevida en los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA), a pesar de la mejora en el manejo de las complicaciones y el mayor conocimiento de las alteraciones moleculares, nos obliga a poner nuestra atención en sus características y tratamiento. El objetivo fue evaluar aspectos citogenéticos, moleculares y supervivencia global de pacientes con LMA tratados en un hospital de tercer nivel de la provincia de Mendoza. Se realizó un estudio observacional, comparativo y retros-

pectivo y se incluyeron 22 casos de LMA asistidas entre 2010-2017. Características generales: edad media 49,4 ($\pm 17,6$) años, género femenino 54,5%, origen de *novo* 19 (86,4%) y riesgo intermedio 10 (58,8%). Recibieron inducción (7+3): 17 (77,3%), alcanzaron remisión completa 8 (47,1%) y remisión parcial 5 (29,4%). Tuvieron recaída post-consolidación 10 (76,9%). La supervivencia global fue 10 meses (3-17). La supervivencia discriminada fue para: riesgo bajo 7 meses, intermedio 11,5 (5-24,5), alto 3 (0-3). La mortalidad global fue 16 (72,7%).

La respuesta al tratamiento de inducción resultó ser la variable independiente de supervivencia $p=0,01$ (IC95% 0,001-0,42), en el modelo multivariado. En nuestra muestra las LMA predominaron en mujeres, con origen de *novo*, riesgo intermedio y la mortalidad global fue elevada. Alcanzaron remisión completa post-inducción la mitad, lo cual se asoció a una mayor supervivencia.

Abstract

The difficulty to obtain greater survival in patients with acute myeloid leukemia (AML), despite the improvement in the management of complications and the deeper knowledge of molecular alterations, forces us to pay attention to their characteristics and treatment. The objective was to evaluate cytogenetic, molecular aspects and global survival of patients with AML treated in a tertiary hospital in the Mendoza province. An observational, comparative and retrospective study was conducted and 22 cases of AML attended between 2010-2017 were included. General characteristics: mean age 49,4 (\pm 17,6) years, female gender 54,5%, de *novo* origin 19 (86,4%) and intermediate risk 10 (58,8%). They received induction (7 + 3): 17 (77,3%), reached complete remission 8 (47,1%) and partial remission 5 (29,4%). They had post-consolidation relapse 10 (76,9%). The global survival was 10 months (3-17). The survival discriminated by risk was: low 7 months, intermediate 11,5 (5-24,5) and high 3 (0-3). The global mortality was 16 (72,7%). The response to the induction treatment was the independent survival variable $p=0,01$ (95%CI 0,001-0,42), in the multivariate model. In our sample, AML predominated in women, de *novo* origin, intermediate risk and the global mortality was high. Half of the patients had complete post-induction remission, which was associated with a longer survival.

Introducción

La LMA consiste en la proliferación clonal de células precursoras anormales de estirpe mieloide en distintos grados de diferenciación⁽¹⁾. En su evolución compromete diferentes órganos y sistemas, la infiltración de la médula ósea ocasiona citopenias, pudiendo desencadenar la muerte principalmente por hemorragias o infecciones^(1,2).

En EEUU representa el 80% de las leucemias agudas en adultos, con una incidencia de 1,5 a 3 casos

nuevos/100.000 habitantes/por año, y aumenta con la edad⁽³⁾. En nuestro país no contamos hasta el momento con registros de incidencia⁽⁴⁾.

En los últimos años, los avances terapéuticos específicos han sido limitados especialmente en aquéllos con peor estado funcional (*performance status PS*) y mayor número de comorbilidades⁽⁵⁾, siendo un desafío la selección de quiénes deberían recibir tratamiento quimioterápico intensivo. Sin embargo, las mejoras en el manejo clínico de las complicaciones han llevado a una mayor supervivencia de los pacientes⁽⁶⁾.

El cariotipo es uno de los factores pronósticos más importantes para determinar el tratamiento a instaurar, clasifica a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto. Una limitación es que la mayoría categoriza como riesgo intermedio⁽⁷⁾. Se deberían evaluar otros factores que discriminen riesgo para optimizar las terapias disponibles⁽⁶⁾.

En el presente estudio se evalúan las características citogenéticas y moleculares de los casos de LMA, su respuesta al tratamiento convencional y la supervivencia global.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, comparativo y retrospectivo. Se registraron 38 pacientes con LMA de *novo* o secundaria, asistidos en el Hospital L. C. Lagomaggiore de Mendoza (complejidad tercer nivel), entre enero 2010-junio 2017.

Se definió LMA por la presencia de infiltración blástica de médula ósea $>20\%$ o la existencia de $t(8;21)$, $t(15;17)$, $inv(16)$, $t(16;16)$ o la presencia de eritroleucemia. Se definió hiperleucocitosis al recuento de leucocitos mayor a $30.000/mm^3$.

Los criterios de exclusión fueron: LMA promielocítica y falta de datos del seguimiento.

El estado general de los pacientes fue medido por *PS* diseñada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). La clasificación de riesgo según el *Medical Research Council*. Comorbilidad por índice de comorbilidad de Charlson (ICC). El tiempo de seguimiento fue definido por la fecha desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa o por la fecha del último contacto con el paciente.

Se definió remisión completa (RC) a la presencia de menos de 5% de blastos en médula ósea y ausencia de enfermedad extramedular luego del tratamiento; asociado a neutrófilos $>1.000/mm^3$, plaquetas

>100.000/mm³ e independencia de soporte transfusional de glóbulos rojos, mientras que se consideró remisión parcial (RP) cuando no se cumplía alguna de estas condiciones. Se definió enfermedad mínima residual (EMR) a la presencia de <0,01% de blastos en médula ósea y/o ausencia de alteraciones moleculares.

El análisis estadístico se realizó con *MedCalc* obteniéndose medidas de tendencia central, de dispersión (IC95%), *chi*² y test de *Student*, criterio de significación error $\alpha < 5\%$, modelo regresión logística (ingresando variables con $p < 0,2$) informando razón de productos cruzados (OR). También se realizó el análisis de regresión de Cox y curvas de supervivencia por método de Kaplan Meier.

Resultados

Se registraron 38 LMA, 16 fueron excluidas (10 falta de datos y 6 promielocíticas).

Ingresaron al análisis 22 LMA. Características generales: edad media 49,4 ($\pm 17,6$) años, mayores de 60 años 9 (40,9%), 54,5% mujeres, PS ≥ 2 : 5 (25%) y ICC ≥ 3 : 12 (70%).

LMA de *novo* 19 (86,4%): M2 7 (37%), M4 6 (31,6%), M1 4 (21%) y M0 2 (10,4%). Tuvieron hiperleucocitosis 10.

El cariotipo citogenético fue solicitado en 17 (77,3%), resultando normal en 13 (76,5%), complejo en 2 (11,8%) y con presencia de deleciones en 2 (11,8%), lo que permitió clasificar a la muestra en: riesgo bajo 1 (5,9%), riesgo intermedio 10 (58,8%), riesgo alto

4 (25,5%). Dos muestras no desarrollaron material.

Tenían alteraciones moleculares 4 (28,6%), *FLT3* fue la más frecuente 3 (75%).

Recibieron tratamiento de inducción (esquema 7+3): 17 (76,5%) y citorreducción con citarabina 2/5 que no recibieron el esquema anterior. Alcanzaron RC post inducción 8 (47,1%), RP 5 (29,4%) y resultaron refractarios al tratamiento 4 (23,5%). Todos los que lograron remisión consolidaron con citarabina. Hubo recaída post-consolidación en 10 (77%). Se intentó reinducción en 3 de los refractarios. La mediana de supervivencia global fue 10 (3-17) meses (Gráfico 1). Los de riesgo bajo tuvieron supervivencia de 7 meses, riesgo intermedio 11,5 (5-24,5) y alto riesgo 3 (0-3). Sin diferencias en cuanto a la dispersión de las curvas de supervivencia según el riesgo, $p = 0,39$. (Gráfico 2).

La mortalidad global fue 16 (72,7%) y relacionada con la enfermedad en 7/10 (70%). Fallecieron durante la inducción 3 (17,6%). En el análisis univariado la mortalidad no se asoció con ninguna variable (Tabla 1). La respuesta a la inducción resultó el único factor independiente de sobrevida, $p = 0,01$ en el análisis multivariado (Tabla 2).

Discusión

La mayor supervivencia en LMA es atribuida al diagnóstico temprano, mejoras en las medidas de soporte y manejo de las complicaciones⁽⁶⁾. Son factores de peor pronóstico la mayor edad y peor PS al diagnóstico^(1-3,8).

Gráficos (Curvas de supervivencia por Kaplan-Meier)

Gráfico 1. Curva de supervivencia global de LMA

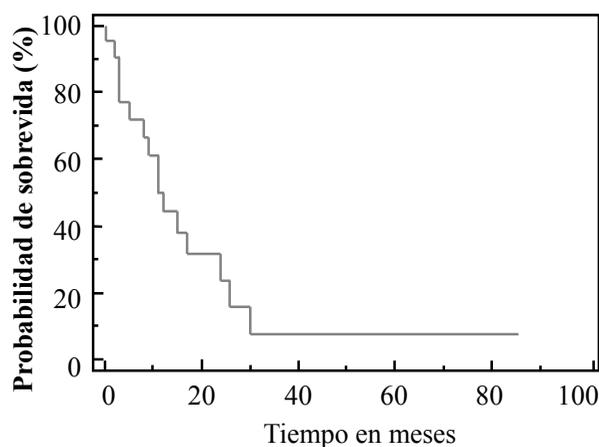
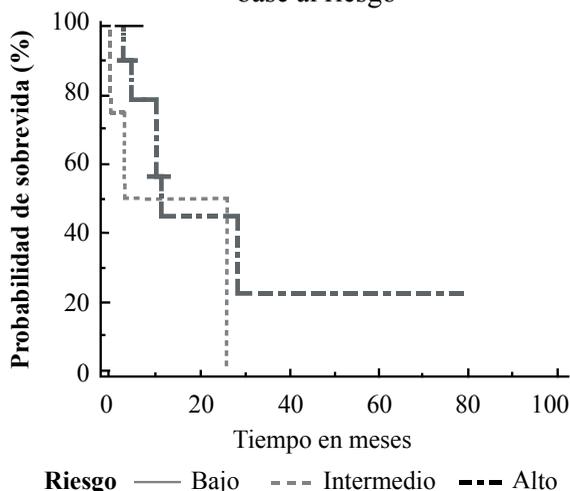


Gráfico 2. Curva de supervivencia de LMA en base al riesgo



La LMA tiene un comportamiento bimodal con un pico en edad pediátrica y otro en la adultez, donde es la más frecuente de las leucemias agudas, alcanzando el 80%^(1,2,5). Según el estudio multicéntrico llevado a cabo en Bs As por Osorio M y col. en 2016 y en Colombia por Duque-Sierra y col., la edad media de presentación ronda los 54 años^(5,9), ligeramente superior a la de nuestra muestra. Predominan las mujeres como en otras series de Latinoamérica⁽⁹⁾. Los mayores de 60 años son un grupo de riesgo, ya que tienen *PS* y *ICC* más altos, limitando el uso de esquemas intensivos y aumentando la mortalidad^(1,3,5,8,10). Similar a otras series, el 41% de los pacientes eran adultos mayores, condicionando la

supervivencia⁽⁹⁾. Generalmente la variante de *novo* es la más frecuente, igual a lo que observamos⁽²⁾. La hiperleucocitosis es factor de mal pronóstico, ronda el 40% similar a nuestra experiencia⁽⁹⁾; siendo un determinante para la *RC* y la supervivencia⁽³⁾. En la actualidad el cariotipo nos permite determinar grupos de riesgo para predecir respuesta al tratamiento y *RC* luego de la inducción^(4,6,7). Cada vez es más frecuente la asociación entre alteraciones moleculares y mutaciones específicas, alcanzando en algunas series hasta el 60%^(9,11). En nuestra serie un tercio presentaban alteración molecular; sin embargo, esto está condicionado por la falta de

Tabla 1. Análisis univariado de los factores pronósticos en LMA.

Variable	Muerto	Vivo	P
Alteración molecular	2 (25)	2 (33,3)	0,73
ICC ≥3	8 (72,7)	4 (66,7)	0,79
Consolidación	7 (50)	6 (100)	0,03
Edad ≥60 años	8 (50)	1 (16,7)	0,15
Género femenino	3 (75)	9 (50)	0,36
EMR <0.01	4 (26,7)	3 (50)	0,3
Hiperleucocitosis	6 (42,9)	4 (66,7)	0,3
LMA de <i>novo</i>	11 (68,8)	6 (100)	0,11
<i>PS</i> ≥2	4 (28,6)	1 (16,7)	0,57
Riesgo alto	3 (27,3)	1 (16,7)	0,62
Riesgo bajo	0	1 (16,7)	0,16
Riesgo intermedio	6 (54,6)	4 (66,7)	0,62
Tratamiento inducción	11 (68,8)	6 (100)	0,11
Respuesta inducción	7 (63,5)	6 (100)	0,09
<i>RC</i> pos-inducción	4 (26,7)	4 (66,7)	0,08
Re-inducción	3 (21,4)	1 (16,7)	0,8

LMA: Leucemia Mieloide Aguda; *PS*: Performance Status, *EMR*: Enfermedad mínima residual, *ICC*: Índice de comorbilidad de Charlson, *RC*: Remisión completa.

Tabla 2. Regresión de Cox de los factores pronósticos en LMA

Covarianza	b	ES	p	Exp(b)	IC 95% de Exp(b)
Edad ≥60 años	-1,07	1,29	0,40	0,34	0,03-4,23
Género femenino	0,93	0,91	0,31	2,53	0,43-14,9
LMA de <i>novo</i>	1,01	1,28	0,40	2,73	0,26-28,78
Respuesta inducción	-3,87	1,54	0,01	0,02	0,001-0,42

disponibilidad de técnicas para su búsqueda. Dichas alteraciones se consideran blancos terapéuticos probables y se les adjudica valor predictivo⁽¹¹⁾. Coincidente con nuestra muestra, la mutación del gen *FLT3* fue la más frecuente⁽¹¹⁾, lo cual confiere un pronóstico desfavorable^(8,11).

Desde hace décadas el esquema 7+3 es el principal tratamiento^(1,4). La respuesta a la inducción en la literatura es 60-80%^(4,10), cifras superiores a las obtenidas en nuestra experiencia.

En nuestro estudio la mediana de supervivencia glo-

bal fue de 10 meses, cifra que coincide con lo publicado en la literatura de nuestro país⁽⁶⁾.

Conclusiones

En nuestro medio la LMA presentó ligero predominio en mujeres, siendo más frecuente la LMA de *novo*. La mayoría tenían riesgo intermedio y la mortalidad global de la muestra fue elevada. La mitad de los pacientes tuvo remisión completa post-inducción, lo cual se asoció a una mayor sobrevida.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento 2017. http://sah.org.ar/guias_hematolo_2017.asp en Octubre 2017.
2. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer Journal*. 2016 Jul 1;6(7):e441.
3. Suarez Beyrías L, Carnot Uría J, Arenas R y col. Leucemias agudas en pacientes mayores de 60 años. *Rev Cubana Med*. 2003;42:18-26.
4. Dupont J. Leucemia mieloblástica aguda en Argentina: progresando. *Hematología*. 2017;21:31-33.
5. Hagop M, Kantarjian X, Thomas A y col. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2012;30:2670-2677.
6. Mela Osorio MJ, Gimenez Conca AD, Dick H y col. Evaluación clínica y de respuesta al tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda. Estudio multicéntrico. *Hematología*. 2017;21:8-14.
7. Kottaridis P, Gale R, Frew M y col. The presence of a *FLT3* internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98:1752-1759.
8. Giménez Conca A, Arbelbide J, Schutz N y col. Variables condicionantes del tratamiento en pacientes añosos con leucemia mieloide aguda. Experiencia institucional. *Medicina*. 2016;76: 81-88.
9. Duque-Sierra L, Restrepo-Perdomo C, Zapata-Cárdenas A y col. Características morfológicas, citogenéticas e inmunofenotípicas de pacientes con leucemia mieloide aguda. Medellín, Colombia. *Cimel*. 2006;11:72-77.
10. Döhner H, Estey E, Amadori S. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010;115:453-474.
11. Sierra J. La genética como guía del manejo de la leucemia mieloide aguda. *Hematología*. 2015;19:81-86.