

Evaluación clínica y de respuesta al tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda. Estudio multicéntrico.

Clinical evaluation and response to treatment of patients
with acute myeloid leukemia. Multicenter Study.

Mela Osorio MJ¹, Gimenez Conca AD², Dick H³, Cranco S⁴,
Sackmann Massa F¹, Pavlovsky C¹, Pavlovsky MA¹,
Fantl D², Arbelbide JA², Milone J³, Prates M.V³,
Custidiano M.R⁴, Foncuberta MC⁴, Intile D¹, Fernández I¹

¹Fundaleu, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

²Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

³Hospital Italiano La Plata, La Plata

⁴Instituto Médico Especializado Alexander Fleming. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

mjmela@fundaleu.org.ar

Fecha de recepción: 24/11/2016

Fecha de aprobación: 03/3/2017



ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 1: 8-14
Enero - Abril 2017

Palabras claves: leucemia mieloide aguda,
riesgo citogenético,
mundo real.

Keywords: acute myeloid leukemia,
cytogenetic risk,
real world.

Resumen

En los últimos años el progreso en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) ha sido limitado, pero ha habido importantes mejoras en la caracterización genética que condujeron al concepto de tratamiento adaptado al riesgo.

Este estudio tiene como objetivo describir las características de la enfermedad, analizar variables pronósticas que influyen en la supervivencia y comparar modalidades de consolidación de pacientes de riesgo intermedio (RI).

Evaluamos retrospectivamente 222 pacientes de ≤ 75 años con la LMA de cuatro centros argentinos entre 2005 y 2015. La mediana de supervivencia global fue 11 meses (IQR 5.03-27.87). Por caracterización citogenética, el RI fue más prevalente (51,4%), seguido por riesgo adverso (RA) (23,4%) y riesgo bajo (RB) (11,7%). De 198 pacientes (89,2%) que recibieron inducción con 7/3, 154 (77,7%) lograron remisión completa (RC) y 21 (10,6%) murieron durante la inducción. Por análisis univariado, la edad,

LMA secundaria, riesgo citogenético y la refractariedad (luego de 2 inducciones) fueron asociadas a peor pronóstico; al realizar el modelo multivariado permaneció significativa la variable “no alcanzar RC post inducción” (HR 7 IC95% 4,8-10) $p=0,001$. Las modalidades de consolidación fueron: quimioterapia intensiva 102 pacientes (69%), trasplante alogénico 50 pacientes (29%) y soporte 2 pacientes (2%). El análisis del RI no mostró diferencias de su-

pervivencia entre los tratamientos de consolidación (quimioterapia intensiva vs trasplante alogénico). Este estudio piloto realizado sin apoyo financiero, fuera de ensayos clínicos controlados, proporciona información del mundo real sobre aspectos clínicos y de tratamiento de la LMA. Los autores lo consideran como base para nuevos estudios de mayor complejidad en el futuro.

Abstract

In the last years advances on the treatment of acute myeloid leukemia (AML) have been limited, with no relevant changes. On the other side, there have been important improvements in genetic characterization leading to the concept of risk adapted treatment.

This study aims to describe prognostic variables that influence survival and compare consolidation modalities of intermediate risk (IR) patients. We retrospectively evaluated 222 patients aged ≤ 75 years with AML from four Argentinian institutions between 2005 and 2015. Median overall survival was 11 months (IQR 5.03-27.87). By cytogenetic, the IR group was more prevalent (51.4%) followed by adverse risk (AR) (23.4%) and low risk (LR) (11.7%). From a total of 198 patients (89.2%) who received 7/3 induction, 154 (77.7%) achieved complete remission (CR) and 21 (10.6%) died within 30 days

from induction. By univariate analysis age, secondary AML, cytogenetic risk and lack of CR achievement were variables associated with worse prognosis; after running the multivariate model, lack of achievement CR after first line treatment was the variable that remained significant after 2 inductions (HR 7 95%CI 4.8-10) $p=0.001$. Consolidation modalities by frequency were: intensive chemotherapy 102 patients (69%), allogeneic transplantation 50 patients (29%) and supportive care 2 patients (2%). The analysis among IR group showed no survival difference between consolidation treatments (intensive chemotherapy vs. allogeneic transplant). This pilot study conducted without financial support, outside controlled clinical trials, provides real-world information on clinical and treatment aspects of AML and the authors consider it as a basis for generating further studies of greater complexity in the future.

Introducción

En los últimos años, el progreso en el campo del tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) ha sido limitado, sin que se hayan producido avances relevantes en el tratamiento de la misma. La mayor parte de los estudios en este sentido han sido dirigidos hacia una optimización de las terapias ya disponibles, más que a nuevos tratamientos. Sin embargo, modificaciones en el manejo clínico de las complicaciones y el soporte han logrado mejorar la supervivencia en esta enfermedad⁽¹⁾.

En contrapartida, se ha producido un notable avance en la caracterización genética y molecular, lo que ha llevado a la identificación de distintas entidades

con comportamientos clínicos significativamente diferentes. El reconocimiento de la importancia de las alteraciones citogenéticas de la LMA generó que la Organización Mundial de la Salud (OMS) determine a algunas de ellas como entidades independientes⁽²⁾. Todos los avances mencionados sentaron las bases para desarrollar lo que se llama “terapia adaptada al riesgo”, que implica la estratificación pronóstica de los pacientes en base a las características clínico-biológicas. El objetivo de esto es lograr una optimización de las terapias disponibles, aplicándolas justificadamente según el riesgo de recaída estimado en cada paciente, buscando incrementar la

eficacia y eficiencia de los tratamientos habituales. En la actualidad existen marcadores biológicos de la enfermedad y de respuesta al tratamiento inicial que hacen muy recomendable la utilización de protocolos de terapia adaptada al riesgo. Las técnicas de estudio necesarias para la identificación de estos marcadores, los tratamientos disponibles y el propio comportamiento clínico habitual de la LMA aconsejan en la práctica clínica cotidiana el uso de esquemas comunes de inducción a la remisión, procediéndose a la estratificación pronóstica tras este primer tratamiento. Esto lleva implícito que las decisiones terapéuticas tomadas en base a dicha estratificación afecten fundamentalmente al tratamiento de consolidación o tratamiento de post-remisión.

Aproximadamente, un 60 a 70% de los adultos con LMA alcanzarán la remisión completa después del tratamiento de inducción⁽³⁾. La tasa de respuestas completas y la supervivencia global (SG) dependen de variables pronósticas como la edad avanzada, clase funcional, LMA de novo o secundaria, el recuento de leucocitos, el cariotipo, las alteraciones moleculares y la respuesta a la inducción⁽⁴⁾, siendo las tres últimas las variables más importantes.

Mientras el tratamiento de inducción en pacientes jóvenes y aptos para recibir tratamiento intensivo está relativamente estandarizado, las estrategias de post remisión incluyen tanto la quimioterapia (QMT) convencional, como el trasplante de células hematopoyéticas. Su elección sigue siendo un tema de debate especialmente para el grupo de riesgo intermedio (RI), que a su vez es el más grande y heterogéneo.

El presente trabajo tiene el propósito de describir las características de la enfermedad, la conducta terapéutica y analizar predictores de riesgo de muerte y recaída en LMA. Se presentan los resultados en nuestro medio, fuera de un ensayo controlado, proveyendo datos locales sobre esta patología en la última década. Este estudio multicéntrico se planificó a partir de los trabajos orales de LMA presentados en el XXII Congreso de la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), impulsando el concepto de estudios cooperativos.

Objetivos del estudio:

- Describir las características de la enfermedad
- Determinar las variables pronósticas que influyen en la supervivencia global y recaída.

- Describir la conducta terapéutica.
- Comparar las modalidades de consolidación del grupo de riesgo RI en pacientes y su probabilidad de recaída.

Materiales y métodos

El presente es un estudio retrospectivo, multicéntrico, en el que se evaluaron pacientes de 3 centros de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y 1 centro de la ciudad de La Plata. Se analizó la evolución de pacientes menores de 75 años de edad con diagnóstico de LMA de novo o secundaria entre 01/2005 y 01/2015, incluyendo un total de 222 pacientes. El diagnóstico de LMA se realizó por criterios de la OMS vigentes al momento del diagnóstico. Si bien una parte de la población cuenta con estudio molecular, la estratificación de riesgo citogenético se realizó según el Medical Research Council (MRC) del Reino Unido⁽⁵⁾ ya que al ser un trabajo desde el año 2005 no se dispone de material para estudio molecular en un alto porcentaje de los pacientes incluidos.

Tratamiento

Los tratamientos administrados para la terapia de inducción se dividieron en 3 subtipos y su elección fue de acuerdo a criterios institucionales en base a características clínico-biológicas:

- a) Esquema 7/3 (citarabina en infusión continua asociado a una antraciclina)
- b) Hipometilantes / citarabina subcutánea.
- c) Soporte

La RC fue definida según los criterios propuestos por Cheson et al⁽⁶⁾.

Los pacientes tratados con esquema 7/3 que lograron RC y se encontraban aptos para tratamiento intensivo, recibieron consolidación con uno de los siguientes esquemas de acuerdo a riesgo favorable, intermedio o desfavorable:

- a. Dos a cuatro ciclos de quimioterapia intensiva con altas dosis de ARA-C (1-3g/m² con o sin antraciclinas).
- b. Trasplante alogénico de acuerdo a la disponibilidad y al riesgo. (Consolidación adaptada al riesgo citogenético en los casos con donante disponible).

Análisis estadístico

La SG se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa. La su-

pervivencia libre de recaída (SLR) se definió como el tiempo desde la RC hasta la fecha de recaída o muerte de cualquier causa. Las variables cuantitativas/cualitativas fueron expresadas en mediana y rango o frecuencias y porcentajes según correspondía. 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 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. La asociación con posibles predictores de recaída se analizó con el *regression hazard test* de Fine-Gray para eventos competitivos.

Resultados

Se incluyeron en total 222 pacientes con diagnóstico de LMA. Las características de la población se detallan en la **Tabla 1**. La mediana (md) de edad fue 54 años con un leve predominio del sexo masculino. Cerca de un tercio de la población presentó LMA secundaria. El subtipo genético más frecuente fue el cariotipo normal (CN) y en segundo lugar la alteración del *Core binding factor* (CBF); el resto de los subtipos genéticos se detalla en la **Tabla 2**. No se pudo establecer el riesgo en 33 pacientes (30%) por material insuficiente o de mala calidad para realizar estudio citogenético. Con la estratificación de riesgo citogenético se dividió a la población en 3 grupos pronósticos, éstos mostraron diferencias en la SG $p=0.029$ (**Figura 1**). El grupo más prevalente fue el de riesgo intermedio (**Figura 2**).

Tabla 1. Características de la población analizada. SG = Sobrevida global (expresado en meses). Md: mediana.

VARIABLES	Total (n= 222)	VARIABLES	Total (n= 222)
Sexo femenino n (%)	102 (45.9)	Leucocitos	
Sexo masculino n (%)	120 (54.1)	≥ 50.000 n (%)	44 (19.8)
		≥ 100.000 n (%)	27 (12.2)
Edad Md (IQR)	54 (41-62)	Inducción n (%)	
		Sostén	13 (5.8)
		7/3	198 (89.2)
		Azacitidina	11 (5)
Edad ≥ 60 años n (%)	76 (34.2)	RC n (%)	154 (69.4)
Citogenético n (%)		Consolidación n (%)	
Favorable	26 (11.7)	Quimioterapia	102 (45.9)
Intermedio	114 (51.4)	Trasplante	50 (22.5)
Desfavorable	52 (23.4)	Otro	2 (2)
No desarrolló	30 (13.5)		
Recuento leucocitario Md (IQR)	12.460 (3.000-40.000)	LMA secundaria n (%)	61 (27.5)
SG Md (IQR)	11 (5.03-27.87)		

Tabla 2. Cariotipos

Cariotipos	n (%)
Cariotipo normal	93 (42)
CBF	20 (9)
Cariotipo complejo	19 (8.5)
Trisomía Cr 8	11 (4.9)
Hiperdiploide	12 (5.4)
Monosomías/deleciones	15 (6.7)
No desarrollo	30 (13.5)
Otros	19 (8.5)

CBF: Core binding factor.

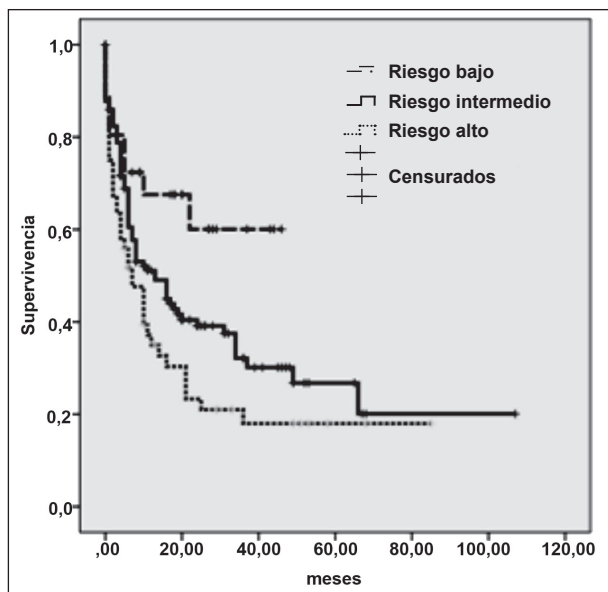


Figura 1. Sobrevivencia según riesgo citogenético

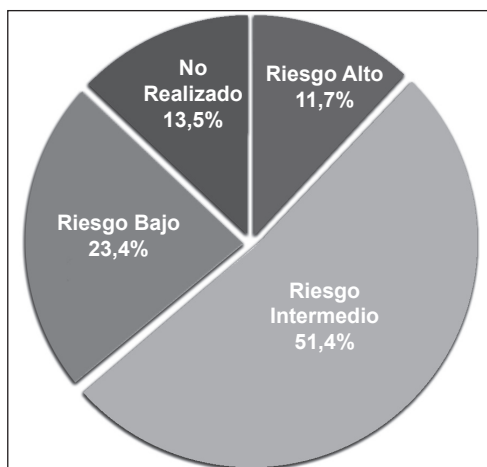


Figura 2. Clasificación de riesgo citogenético

El 89% de los pacientes recibió inducción con esquema 7/3, el porcentaje restante no fue considerado apto para quimioterapia intensiva, recibiendo azacitidina o citarabina subcutánea el 6% y tratamiento de soporte el 5%.

Supervivencia y predictores de riesgo

La mediana de SG fue de 11 meses (IQR 5.03-27.87). Luego de la inducción con 7/3, 154/198 (69,4%) alcanzaron remisión completa y 21/198 pacientes (10,6%) murieron dentro de los 30 días desde la inducción.

El análisis univariado sobre las características clínico-biológicas basales y sobre la respuesta a la inducción identificó 4 variables que influyen significativamente en la supervivencia global (Tabla 3).

Al realizar el análisis multivariado (Tabla 4) determinamos que la adquisición de RC al final de la inducción fue el único predictor independiente de SG: Hazard risk 7 (IC 95%: 4,8-10) $p=0.001$.

Consolidación y análisis de probabilidad de recaída

Luego de la inducción, 154 (69,4%) pacientes alcanzaron RC y continuaron con el tratamiento de consolidación que consistió en quimioterapia intensiva 102 pacientes (66,2%), trasplante alogénico 50 pacientes (32,4%) y soporte 2 pacientes. Un total de 55 pacientes (37%) presentó recaída de enfermedad. De acuerdo al riesgo citogenético de los pacientes que alcanzaron RC, la mediana de tiempo a la recaída fue: en riesgo alto (RA) 23 meses, en RI 54 meses y en riesgo bajo (RB) no alcanzada; con un HR 0.15 (95% IC 0.36-0.35) para recaída (Tabla 5). Dentro del grupo de RI, la incidencia acumulada de recaída de acuerdo al tratamiento de consolidación fue 21% (IC 95% 6-41) con trasplante alogénico y 39% (IC95% 23-54) con tres a cuatro cursos de altas dosis de quimioterapia ($P = 0,49$).

Discusión

Este trabajo cooperativo muestra resultados que reflejan el estado actual de esta enfermedad a nivel global. La elección del tratamiento en esta cohorte se orientó principalmente hacia el tratamiento intensivo con inducción tipo 7/3 y cerca del 70% presentó enfermedad quimiosensible, alcanzando RC luego de un ciclo de inducción. Similar a otros trabajos publicados⁽⁷⁾, en nuestra cohorte, la sensibilidad al tratamiento de 1ª línea fue el predictor más importante

de SG. Por lo tanto, a pesar de ser un tratamiento clásico utilizado hace décadas, podemos afirmar que el 7/3 continúa siendo un tratamiento efectivo para obtener la RC y se encuentra estandarizado en nuestro medio. Otro punto a destacar es que, en referencia a la distribución de riesgo citogenético, el grupo más frecuente fue el de cariotipo normal, que es el reportado como más prevalente en múltiples series publicadas mundialmente. Una crítica a este estudio es que no cuenta con la estratificación de riesgo molecular ELN 2010⁽⁸⁾ ya que por ser un estudio retrospectivo que abarca un amplio periodo (2005-2015), la proporción de pacientes sin estudios moleculares o muestra criopreservada disponible es significativa. Creemos que es sumamente importante poder contar con los datos que permitan tener una clasificación molecular para los pacientes de reciente diagnóstico y para todos los futuros diagnósticos, ya que esta información es esencial para la elección del tratamiento de consolidación. Se sabe que al día de hoy la información que brinda el estudio citogenético es irremplazable, pero en el caso de que éste no esté disponible, ya que es una técnica laboriosa y demanda mayor tiempo, hay que considerar que el estudio molecular es una herramienta complementaria útil que puede dar una orientación. En nuestra cohorte, 13.5% de los pacientes no dispone de estudio citogenético por mala calidad de material para el análisis. Reportes recientes sugieren que esta situación se asocia a una peor evolución⁽⁹⁾ e incluso en una de las recomendaciones de modificación de clasificación de ELN se propone considerar a estos casos dentro

del grupo de pacientes de riesgo alto⁽¹⁰⁾. Reportamos incidencia de muerte temprana del 10%. Esta cifra es similar a la descrita en otras series actuales y confirma la conocida mejoría del tratamiento de soporte en los últimos años. Como comparador histórico de la experiencia local, en un trabajo publicado en 1994 por el GATLA en una serie de 143 pacientes, la mortalidad fue del 27% a 21 días de inducción⁽¹¹⁾. Es decir, que se evidencia cómo la mejoría en el tratamiento de las complicaciones infecciosas, el soporte transfusional y los cuidados intensivos han llevado a la disminución de la muerte temprana demostrable en nuestro medio. En esta cohorte no encontramos beneficio respecto a incidencia acumulada de recaída en el subgrupo de pacientes con RI que consolidaron con trasplante alogénico sobre aquéllos que lo hicieron con quimioterapia. Es probable que el RI determinado por estudio citogenético en esta población haya sido muy heterogéneo y esto explique la falta de diferencias estadísticamente significativas observadas en la comparación entre trasplante y quimioterapia en este subgrupo. Esto refuerza lo mencionado previamente respecto a lo indispensable de contar con métodos de clasificación molecular para el futuro temprano. Este estudio piloto inicial es un impulso para generar nuevos estudios multicéntricos cooperativos necesarios para una mejor comprensión de la enfermedad y mejorar los resultados en el tratamiento de la LMA en nuestra región.

Tabla 3. Estimación de supervivencia por Kaplan-Meier para cada variable analizada.

Variabes		n (%)	SG (md, meses)	p
Edad	Menor de 60	146 (65.8)	16	0,001
	Mayor de 60	76 (34.2)	5	
Origen de LMA	De Novo	161 (72.5)	16	0,016
	Secundaria	61 (27.5)	6	
Riesgo citogenético	RB	26 (11.7)	No alcanzada	0,029
	RI	114 (51.4)	13	
	RA	52 (23.4)	7	
	No desarrolló	30 (13.5)	11	
Hiperleucocitosis >100.000/ul	No	195 (88)	11	0.22
	Si	27 (12)	6	
Respuesta a la inducción (esquema 7/3)	RC	154 (69.4)	31	<0.001
	Refractario	44 (30.6)	1	
Consolidación	Quimioterapia	102 (45.9)	22	0.55
	Trasplante	50 (22.5)	31	

Tabla 4. Modelo multivariado. riesgo de muerte entre los pacientes que realizaron inducción intensiva. Se utilizó regresión logística de Cox. Se incluyen aquellas variables que se mostraron significativas en el análisis individual

Covariables	HR crudo	p	HR ajustado	p
Citogenético	1.22 (1.01-1.46)	0.0029	1.12 (0.93-1.37)	0.22
Edad \geq 60 años	1.82 (1.30-2.55)	<0.001	1.12 (0.78-1.61)	0.52
Remisión completa	6.24 (4.34-8.98)	<0.001	6 (3.98-9.07)	<0.001
LMA secundaria	1.51 (1.06-2.15)	0.016	0.91 (0.62-1.32)	0.62

Tabla 5. Incidencia acumulada de recaída según riesgo citogenético. md: mediana

Riesgo	n	SLR (md, meses)	HR	IC 95%
Bajo	21	No alcanzada	0.15	0.36-0.35
Intermedio	80	54	0.51	0.30-0.69
Alto	29	23	0.52	0.30-0.70
Pacientes en RC sin estudio citogenético disponible al diagnóstico: 20				

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

- Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S y col. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. 2014; 28: 289-92.
- Aber D, Orazi A, Hasserjian R y col. The 2016 revision of the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127: 2391-2405.
- Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1136-52.
- Liersch R, Müller-Tidow C, Berdel WE y col. Prognostic factors for acute myeloid leukaemia in adults-biological significance and clinical use. *Br J Haematol*. 2014 Apr; 165(1): 17-38.
- 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.
- Cheson BD, Cassileth PA, Head DR y col. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1990; 8: 813-819.
- Kantarjian H. Acute myeloid leukemia-major progress over four decades and glimpses into the future. *Am J Hematol*. 2016; 91(1): 131-45.
- 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.
- Medeiros B, Othus M, Estey E y col. Unsuccessful Diagnostic Analysis Is a Poor Prognostic Feature in Acute Myeloid Leukaemia. *Br J Haematol*. 2014; 164(2): 245-250.
- Estey E. Acute Myeloid Leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2014; 89(11):1063-1081.
- Pavlovsky S, Gonzalez-Llaven J, García Martínez MA. A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 1994; 69(1):11-5.