

Tratamiento de la leucemia mieloide aguda recaída y/o refractaria

Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia

Foncuberta MC, Cranco S

*Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético
Instituto Médico Especializado Alexander Fleming. CABA*

cfoncuberta@alexanderfleming.org / tagocranco@gmail.com

Fecha recepción: 13/07/2017
Fecha aprobación: 15/08/2017



YO OPINO

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 n° 2: 166-176
Mayo - Agosto 2017

Palabras claves: Leucemia mieloide aguda recaída o refractaria,
Tratamiento de rescate,
Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas,
Nuevas estrategias.

Keywords: Relapsed/refractory acute myeloid leukemia,
Salvage therapy,
Hematopoietic stem-cell transplantation,
Novel agents.

Resumen

La leucemia mieloide aguda comprende un grupo de enfermedades heterogéneas con características fenotípicas y moleculares distintivas. La quimioterapia de inducción es capaz de reducir la carga tumoral a un nivel suficiente para alcanzar los criterios de remisión completa en un porcentaje significativo de casos. Sin embargo, un número no despreciable de pacientes no logran la remisión o recaen, situación de pésimo pronóstico. Los desafíos en el tratamiento de esta población incluyen la evaluación precisa del pronóstico de la enfermedad a través de los estudios genéticos y moleculares, estado funcional del paciente para evaluar la capacidad de tole-

rar las terapias de rescate, la elección del esquema de tratamiento con mayor probabilidad de éxito y la identificación precisa de quiénes son adecuados para un trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Los médicos tratantes deben considerar todas las estrategias actuales disponibles, que incluyen quimioterapia citotóxica intensiva, drogas dirigidas a nuevos blancos moleculares, tratamiento de baja intensidad y el soporte paliativo. Dado que no existe un estándar de tratamiento en este escenario, la recomendación a nivel mundial es ingresar al paciente en un ensayo clínico, situación no disponible para nosotros en la mayoría de los casos.

Abstract

Acute myeloid leukemia comprises a group of heterogeneous diseases with distinctive phenotypic and molecular characteristics. Induction chemotherapy is able to reduce tumor burden to a level sufficient to meet the complete remission criteria in the vast majority. However, a significant number of patients do not achieve remission or relapse later, and this is associated with an ominous prognosis. Challenges in the treatment of this population include accurate assessment of disease prognosis through genetic and molecular studies, performance status to assess the

ability to tolerate salvage therapies options, choice of chemotherapy schedule most likely to be a success, and accurate identification of suitable patients for hematopoietic stem cell transplantation. Clinicians should consider all currently available approaches, including intensive cytotoxic chemotherapy, new-targeted agents, low intensity treatment and palliative care. Since there is no standard of care in this setting, worldwide recommendation is to enroll patients in an appropriate clinical trial; situation not available to us in most cases.

Introducción

Históricamente la leucemia mieloide aguda (LMA) fue abordada como una entidad diagnóstica homogénea, con una estrategia de tratamiento común a todos los pacientes. Sin embargo, se trata de un grupo de enfermedades heterogéneas con características fenotípicas y moleculares distintivas, que explican, en parte, las diferentes respuestas a una misma terapia^(1,2).

El tratamiento intensivo estándar de una LMA de diagnóstico reciente consiste en quimioterapia de inducción con citarabina (Ara-C) en combinación con una antraciclina, esquema conocido como “7+3”, seguido por una terapia de consolidación con ciclos de altas dosis de citarabina y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH). Con este enfoque terapéutico son comunes las remisiones pero, desafortunadamente, la curación sólo ocurre en una minoría, en la cual, en general no quedan comprendidos los pacientes de 60-65 años que constituyen la mayor proporción de pacientes^(1,2).

El manejo de la LMA recaída/refractaria (LMA R/R) constituye unos de los desafíos más extraordinarios para el hematólogo, aun cuando exista la posibilidad de realizar un TCPH alogénico (alo-TCPH).

Actualmente no hay terapias aprobadas por agencias gubernamentales reconocidas a nivel internacional (FDA, EMA) ni nacionales (ANMAT) para pacientes con LMA R/R. La única droga que estuvo aprobada en este escenario durante los últimos 50 años fue el gentuzumab ozogamicin (GO), anticuerpo monoclonal conjugado anti-CD33, que fue retirado del mercado en el 2010 debido a la asociación con el desarrollo de hepatotoxicidad y dudas sobre su

eficacia real. Por lo tanto, existe claramente una falta de opciones terapéuticas efectivas para pacientes con LMA R/R⁽³⁾.

En la última década se han hecho progresos significativos en la comprensión de la biología de la LMA y de los mecanismos de leucemogénesis. Con el advenimiento de técnicas modernas de secuenciación como *next-generation sequencing* (NGS), se pueden identificar de forma rutinaria alteraciones genómicas recurrentes (incluyendo anomalías cromosómicas y mutaciones somáticas) hasta en el 95% de los casos de LMA.

Esto condujo a replantear la clasificación pronóstica y posibilita el diseño racional de las estrategias de tratamiento, tanto al diagnóstico como en la enfermedad recaída/refractaria⁽⁴⁾.

Enfermedad recaída y refractaria primaria

La LMA es un diagnóstico que abarca una amplia variedad de neoplasias mieloides con una etiología genética heterogénea. Dado que es aceptada como una enfermedad oligoclonal, el clon predominante al diagnóstico no necesariamente es idéntico al responsable de la recaída^(1,5).

A diferencia de la enfermedad refractaria primaria (ERP), la LMA recaída puede ser consecuencia de 3 causas subyacentes: (1) enfermedad quimiosensible que fue sólo parcialmente tratada y que desarrolla mutaciones adicionales; (2) un subclon, derivado del clon original predominante, inicialmente en baja frecuencia, pero que adquiere ventaja clonal durante el tratamiento de inducción por resultar resistente; (3) LMA inducida por toxicidad del tratamiento. Los primeros dos mecanismos son los más frecuen-

tes, el último, suele ser el responsable de las recaídas tardías que ocurren luego de 3 años o más de haber logrado la RC⁽⁶⁾.

Hasta hace unos años no había una definición uniforme de ERP. La *European LeukemiaNet* (ENL) la definía como persistencia de blastos en sangre periférica (SP) y/o médula ósea (MO) luego de 1 ciclo de inducción, sin embargo el Grupo Europeo de Trasplante Hematopoyético (EBMTG) la definió como persistencia de blastos en sangre periférica (SP) y/o médula ósea (MO) luego de 2 cursos de inducción⁽⁷⁾.

Actualmente la ENL define como ERP a aquélla que no logra RC o RC con recuperación hematológica incompleta (RC_i) luego de 2 ciclos de inducción intensiva, y como recaída a la presencia de $\geq 5\%$ blastos en MO o su reaparición en SP sin importar el recuento luego de haber obtenido la RC⁽⁸⁾.

El 40-60% de los pacientes recaídos alcanzan una 2^{da} RC con un tratamiento de reinducción; esta tasa de respuesta es francamente menor (10-15%) cuando la duración de la 1^{era} RC es menor a un año (recaída temprana).

Por otro lado, hasta un 30% de los pacientes con LMA < 60 años, y 50-60% en > 60, presentarán ERP

a la inducción con “7+3” o esquema similar; en éstos el pronóstico es pésimo, con posibilidad mínima de cura usando drogas alternativas o agentes en fases tempranas de investigación⁽⁹⁾.

Evaluación del paciente con LMA R/R

La supervivencia global (SG) estimada para los pacientes con LMA R/R es menor del 10% a 3 años⁽³⁾. A la hora de tratar a un paciente con LMA R/R es fundamental establecer el pronóstico y la posibilidad de lograr la remisión para consolidar con un alo-TCPH, en el caso de ser candidato. Diversos autores desarrollaron sistemas para identificar factores pronósticos asociados a disminución de la supervivencia en la recaída. El European Prognostic Index (EPI) para pacientes con LMA entre 15-60 años en primera recaída (1^{era}R) es el más difundido. El EPI se basó en un análisis multivariado de 667 adultos en 1^{era}R e identificó 4 parámetros adversos relevantes: (1) edad avanzada; (2) duración de la 1^{era}RC <1 año; (3) estudio citogenético de mal pronóstico al diagnóstico y (4) alo-TCHP previo, definiendo 3 grupos de riesgo con diferentes tasas de SG a 5 años: riesgo favorable 46%, riesgo intermedio 12%, riesgo desfavorable 6%⁽¹⁰⁾ (**Figura 1**).

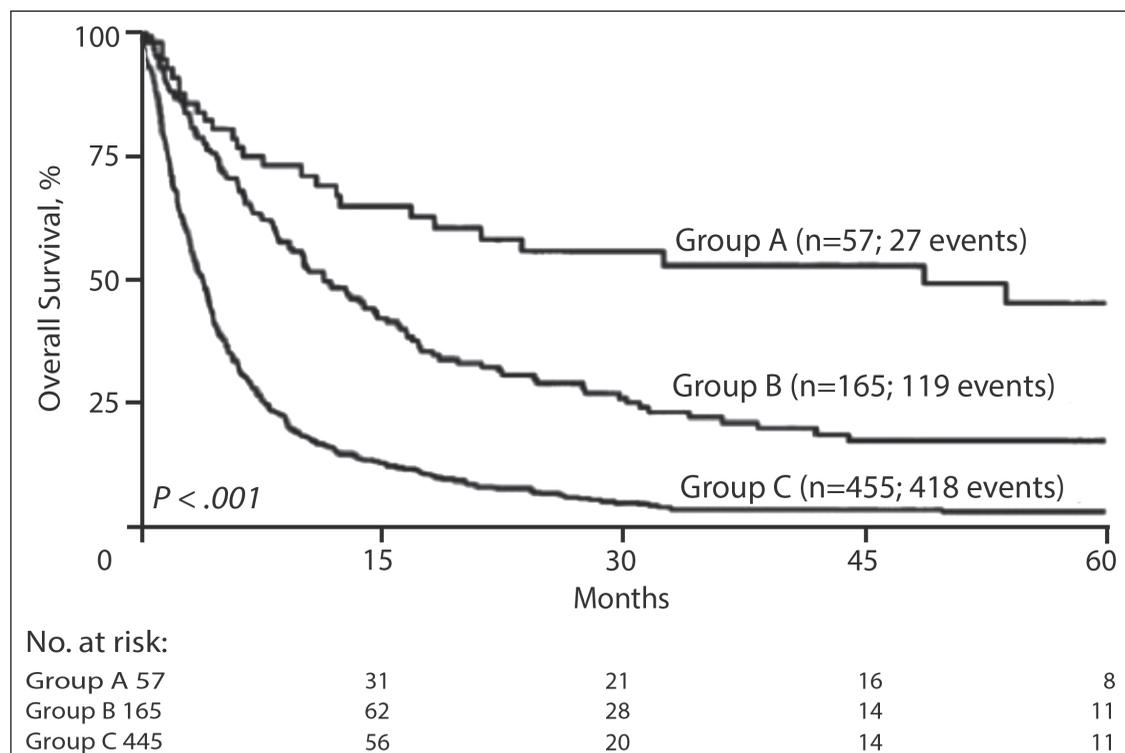


Figura 1. Tasas de supervivencia global de LMA en 1^{ra} recaída de acuerdo a grupo pronóstico favorable (Group A), intermedio (Group B), desfavorable (Group C). (Adaptado de Dimitri A y col.)⁽¹⁰⁾.

Muy recientemente, el Grupo Italiano de Trasplante de Médula Ósea (GITMO) evaluó a 227 pacientes trasplantados con ERP (definida como falla en lograr RC luego de 2 ciclos de inducción estándar o 1 ciclo de altas dosis de Ara-C con una antraciclina). Los factores asociados a peor supervivencia resultaron: (1) más de 2 ciclos de quimioterapia previos al régimen de acondicionamiento; (2) blastos en MO

> 25% o presencia de blastos en SP; (3) citogenético/molecular de alto riesgo y (4) edad > 60 años al momento del TCPH. El índice permitió discriminar 3 grupos: puntaje 0 (0 - 1 factor adverso) con supervivencia esperada a 3 años del 32%, puntaje 1 (2 factores adversos) 10% ; puntaje 2 (3 - 4 factores adversos) solamente el 3% estarán vivos⁽¹¹⁾ (**Figura 2**).

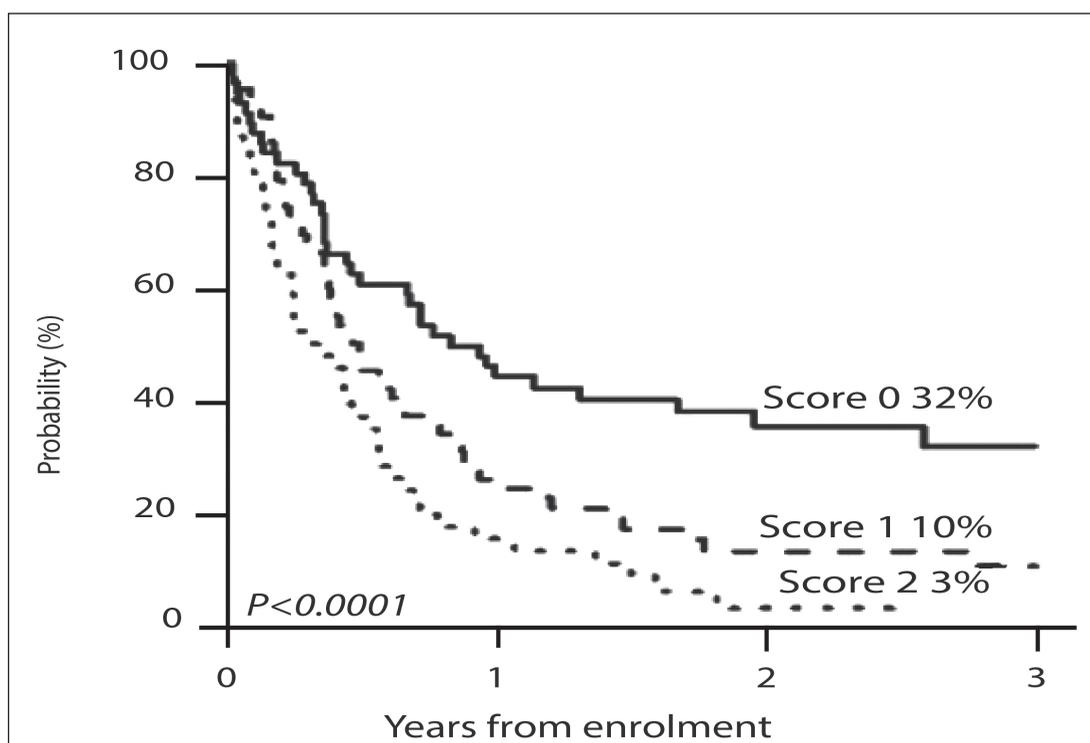


Figura 2. Tasas de supervivencia global de acuerdo a 3 categorías de riesgo: puntaje 0, puntaje 1, puntaje 2. (Adaptado de Todisco E y col.)⁽¹¹⁾.

Tratamiento de la LMA R/R

Como fue mencionado, es probable que en muchos pacientes la recaída sea el resultado de la persistencia de un clon refractario a la “aparentemente” efectiva terapia inicial. La recaída no es un indicador de que tal tratamiento haya fracasado, sino simplemente de que no fue completamente exitoso. Es en este contexto que se debe juzgar el éxito modesto de las terapias de 2^{da} línea para la LMA R/R y, en ausencia de un tratamiento estándar, la recomendación es que se ofrezca a todos estos pacientes el enrolamiento en un estudio clínico siempre que sea posible, situación no disponible para nosotros en la mayoría de los casos^(1,2,8,12,13). En términos generales y de una manera práctica, a los pacientes con LMA R/R y físicamente aptos, con frecuencia se les administra quimioterapia intensiva de rescate con el objetivo de lograr

una 2^{da} RC para proceder a un alo-TCPH. Pero a largo plazo las tasas de supervivencia siguen siendo bajas, debido no sólo a la dificultad en obtener una respuesta adecuada para lograr el “puente al trasplante”, sino a otros factores propios del paciente: comorbilidades, edad, toxicidades residuales de los tratamientos previos y las dificultades en la accesibilidad al alo-TCPH. Obstáculos que, al momento de la recaída, limitan este proyecto para la gran mayoría de los casos. Por lo tanto, la idea de que los pacientes pueden ser rescatados con este enfoque, fue considerada por algunos expertos un “mito”⁽¹⁴⁾.

- En pacientes muy añosos o no aptos para tratamiento intensivo, las opciones actualmente disponibles son los hipometilantes, bajas dosis de Ara-C o tratamiento de soporte^(8,14,15).

- Si ha transcurrido 1 año o más entre la 1^{era} RC (obtenida con un régimen convencional) y la recaída, reexponer al paciente a la misma estrategia terapéutica resulta, con frecuencia, una táctica racional y con resultados satisfactorios.
- Para los pacientes con recaídas tempranas o ERP existen actualmente un gran número de drogas en investigación. La caracterización de la LMA en el momento de la recaída resulta esencial, en términos de inmunofenotipo, citogenética y molecular, para considerar el uso de nuevos agentes en el contexto de ensayos clínicos, situación no disponible en nuestro país en la mayoría de los casos^(3,4).

El objetivo de la terapia de rescate es reducir la carga leucémica. Uno de los factores más significativos para la supervivencia post alo-TCPH es el estado de enfermedad pre alo-TCPH: cuanto menor sea la carga tumoral, mejor será el resultado. Aunque la quimioterapia de rescate produce tasas de RC del 40 - 60%, cuando la duración de la 1^{era} RC es \leq 1 año la tasa cae al 10 -15%^(9,16). Entonces, una vez que se haya decidido proceder con el tratamiento de rescate, el reto siguiente es elegir cuál será el régimen adecuado y más efectivo. Ha habido pocos estudios clínicos randomizados que comparen diferentes esquemas de rescate, por lo que no hay evidencia clara de la superioridad de uno sobre otro y la elección se basa, a menudo, en la preferencia o experiencia del equipo tratante^(1,17).

De modo práctico, se pueden clasificar las estrategias terapéuticas en: quimioterapia citotóxica (combinaciones de drogas), tratamiento de baja intensidad y nuevos agentes.

1. Rescate con quimioterapia citotóxica

La citarabina ha sido y es el pilar del tratamiento de la quimioterapia de rescate. Su uso se remonta a los años 80. Un estudio utilizando dosis total de 36 g/m² reportó tasas de RC de alrededor del 60% en pacientes jóvenes (mediana de edad 37 años) con enfermedad recaída⁽¹⁸⁾. Desde ese tiempo y hasta la fecha, los datos disponibles referentes al régimen y dosis óptimas de Ara-C son escasos. Recientemente se publicó un trabajo retrospectivo utilizando Ara-C monoterapia con el esquema HiDAC-6 (Ara-C 3 g/m² cada 12 hs, días 1-3-5), reportando una tasa de

RC del 62%, lo que permitió en el 35% de los pacientes proceder al alo-TCPH⁽¹⁹⁾.

Numerosos estudios evaluaron el efecto de drogas adicionales al esquema con Ara-C para mejorar los resultados, como la asociación con antraciclinas (Ara-C + antraciclina), mitoxantrona y etopósido (esquema MEC), fludarabina y filgrastim (FLAG) \pm idarrubicina (FLAG-IDA), cladribina y filgrastim \pm antraciclina (CLAG-antraciclina), clofarabina + filgrastim (GCLAC), todos con tasas de respuestas similares que varían entre 40 - 65%^(1,8,12,17).

- **Fludarabina** aumenta la síntesis de arabinocidina trifosfato (ara-CTP) en los blastos cuando se administra previamente a la infusión de Ara-C. Notablemente, la adición de idarrubicina (FLA-IDA) no produjo tasas de RC superiores comparado con "7+3" en el trabajo randomizado del MRC AML-HR, de hecho, la supervivencia global a 4 años fue menor (16% vs 27%). Tampoco el agregado de filgrastim (FLAG-IDA) mostró mejoría del resultado sobre FLA solo (RC 58% vs 61%)⁽²⁰⁾. A pesar de la evidencia, FLAG-IDA es un esquema muy difundido y usado comúnmente como alternativa a Ara-C monoterapia.
- **Cladribina** produce sinergismo en la inhibición de la proliferación celular, inducción de apoptosis y alteración del potencial de membrana mitocondrial cuando se la combina con Ara-C. Las mayores tasas de RC se obtuvieron cuando se adiciona mitoxantrona (CLAG-M)⁽²¹⁾.
- **Combinaciones de mitoxantrona, etopósido y citarabina** (MEC) fueron evaluadas extensamente en pacientes con LMA R/R, con múltiples variaciones en las dosis y formas de administración a lo largo de los años, resultando en tasas de RC de 18% a 66% y con resultados aparentemente superiores cuando se administra en el esquema secuencial⁽¹⁾. Actualmente, hay un estudio fase II (NCT01729845) que evalúa el efecto de decitabina como "priming" antes de la administración de MEC, basándose en los resultados prometedores de un estudio fase I presentado recientemente⁽²²⁾.
- **Clofarabina** se caracteriza por una alta resistencia a su fosforilación, inhibidor potente de la

síntesis de ADN, alta permanencia como forma activa en los blastos y, al igual que fludarabina y cladribina, aumenta la concentración intracelular de Ara-CTP cuando se la administra previo al Ara-C. GCLAC es un esquema que combina clofarabina con altas dosis de Ara-C y filgrastim. Un estudio retrospectivo comparó 50 pacientes que recibieron GCLAC contra 101 que habían recibido FLA o FLAG, demostrando mejores tasas de RC y una tendencia a mayor beneficio en aquellos pacientes con ERP o recaídas tempranas y con cariotipo de alto riesgo. Sin embargo, se necesitan más estudios, y prospectivos, para determinar de manera concluyente si GCLAC es superior a otros esquemas⁽²³⁾.

2. Tratamiento de baja intensidad

No todos los pacientes con LMA R/R serán buenos candidatos para la quimioterapia de rescate, debido a mal estado funcional (EF), comorbilidades y toxicidad acumulada de terapias previas. Las opciones de tratamiento en este escenario son de naturaleza paliativa e incluyen el mejor cuidado de soporte y el uso de terapias menos agresivas, como los agentes hipometilantes o las dosis bajas de Ara-C (LDAC), éstas últimas con capacidad de inducir tasas de RC de hasta el 17%⁽²⁴⁾.

- **Azacitidina y decitabina** son usadas cada vez más frecuentemente, tanto en inducción como en recaída. Una revisión retrospectiva demostró una tasa de RC de 21% y una SG de 9 meses (mediana SG no alcanzada para respondedores, 4.5 meses para no respondedores) en 47 pacientes con LMA R/R que recibieron azacitidina 75 mg/m² días 1-7; 6 de estos pacientes fueron capaces de proceder a un alo-TCPH con acondicionamiento de intensidad reducida. Con decitabina, en un estudio retrospectivo que incluyó 102 pacientes, se reportó una tasa de RC de 15.7% y una mediana SG de 177 días. Recientemente se describió a las mutaciones de TET2 como un biomarcador predictivo de la capacidad de respuesta a los hipometilantes en el síndrome mielodisplásico y LMA con bajo porcentaje de blastos^(1,25,26).

3. Nuevos agentes

A raíz del conocimiento de numerosas vías cuya desregulación favorece la proliferación blástica, la

última década se ha centrado más en las terapias dirigidas, término amplio que abarca tanto tratamientos basados en moléculas como mediados por anticuerpos. Tales terapias se han utilizado solas o en combinación con regímenes de quimioterapia. La mayoría solamente está disponible dentro de ensayos clínicos que, a la fecha, abarcan una larga lista con resultados prometedores para pacientes con LMA R/R.

El repertorio de todas estas terapias está fuera del alcance de este artículo, sólo haremos mención de aquéllas que han sido aprobadas por alguna agencia regulatoria, que están en etapas avanzadas de investigación o que, estando aún en etapas precoces, han demostrado alguna eficacia clínica.

- **Vosaroxin:** es una quinolona que se intercala al ADN e inhibe a la topoisomerasa II. El estudio VALOR comparó la droga + Ara-C contra Ara-C + placebo, demostrando mayores tasas de RC (30% vs 16%) y SG a partir de los 2-3 años. El beneficio resultó más significativo en > 60 años, pacientes con ERP y recaídas tempranas⁽²⁷⁾.
- **CPX-351:** es una formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina en una proporción molar de 5:1 que demostró su eficacia en añosos con LMA secundaria. En un trabajo randomizado que comparó la droga contra esquema de rescate a elección del investigador, se demostró una mayor tasa de RC (37%) en pacientes en 1^{era} R y, especialmente, en pacientes con enfermedad de alto riesgo. No obstante, la diferencia en SG a 1 año no fue estadísticamente significativa⁽²⁸⁾.
- **Inhibidores de FLT3:** 25-35% de las LMA de novo presentan mutaciones en el FLT3, tanto duplicaciones internas en tándem (ITD) como puntuales (TKD). Existen inhibidores de FLT3 de tipo 1 (midostaurina, sorafenib) y de tipo 2 (crenolanib, quizartinib, gilteritinib), según su afinidad y capacidad de inhibición de una o más mutaciones del receptor⁽³⁾. La mayoría se usaron como monoterapia y/o asociados a hipometilantes, con respuestas globales que llegan al 40-50%. Resultan también muy prometedores como mantenimiento post trasplante para disminuir el riesgo de recaída⁽³⁾.

- Anticuerpos:

- **Gemtuzumab ozogamicin** (GO), anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado con calicheamicina, retirado del mercado en 2010, ha arrojado resultados variados en pacientes con LMA R/R. Un estudio reciente, usando dosis fraccionadas de GO combinado con Ara-C, demostró una tasa de RC de 75%, y SG a 2 años de 51% con baja mortalidad (8,3%).
- **Vadastuximab**, anticuerpo monoclonal anti-CD33 conjugado a un dímero de pirrolobenzodiacetina, existen varios estudios en curso.
- **Talacotuzumab** (anti-CD123), **AMG 330** (BiTE *bispecific T-cell engager* contra CD33 x CD3), y **BiKE** (*bispecific killer-cell engager* contra CD33 x CD16) son otros ejemplos de terapia diana mediada por anticuerpos^(1,29).
- Otras drogas con resultados promisorios: **venetoclax** (inhibidor de BCL-2), **pravastatina** (inhibidor de HMG-CoA reductasa), **vorinostat** (inhibidor de histona deacetilasa), **bortezomib** (inhibidor de proteosoma), **AG-120 y AG-221** (inhibidores de IDH), **plerixafor** (inhibidor de CXCR4), **nivolumab** (anti-PD-1L), **CART cells** con diana en el CD33 (CART33) y CD123 (CART123), aún en etapas tempranas de desarrollo^(1,3).

Consideraciones y rol del TCPH

El alo-TCPH proporciona a los pacientes con un buen EF y un donante adecuado, la mejor opción para lograr una remisión duradera y la curación. Los pacientes que alcanzan RC previa al alo-TCPH tienen una SG significativamente superior en comparación con aquéllos con enfermedad activa, por lo que debe intentarse el tratamiento de rescate en todos quienes tienen una chance razonable de alcanzar la RC^(30,31). Sin embargo, los pacientes con LMA R/R que no alcanzan la RC aún pueden beneficiarse con alo-TCPH. Un estudio reciente del grupo británico UK NCRI reportó en los pacientes con ERP -definidos como REF1 aquéllos con < 50% de reducción del número de blastos y >15% de blastos luego de 1 ciclo de quimioterapia, y como REF2 aquéllos que no lograban RC morfológica luego de 2 ciclos de inducción-, una SG equivalente (9 y 8% respecti-

vamente). Aquéllos que recibían un alo-TCPH lograban una mejoría en la supervivencia (HR 0.58). Hoy en día la mayoría de los grupos recomiendan identificar tempranamente a estos pacientes refractarios (luego del primer curso de inducción) para evitar la exposición innecesaria a ciclos adicionales de quimioterapia que podrían impedir luego el procedimiento si se desarrollaran complicaciones: toxicidad significativa, infecciones^(9,32). En este escenario es fundamental contar con los resultados de los estudios de tipificación del HLA en forma temprana, sugiriendo realizar los mismos al momento del diagnóstico.

Los pacientes que carecen de un donante emparentado histocompatible tienen otras opciones, que incluyen donantes no relacionados, unidades dobles de sangre de cordón y donante familiar haploidéntico. Es de destacar que los donantes haploidénticos están fácilmente disponibles dentro de los miembros de una familia, lo que proporciona una vía alternativa al trasplante rápida y con una toxicidad aceptable, principalmente en los casos de ERP⁽³³⁾.

Un gran número de pacientes con LMA R/R son de edad avanzada y/o físicamente no aptos para someterse a un trasplante con un régimen de acondicionamiento mieloablativo (MAC). Los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RIC) se han diseñado para abordar este problema y, en general, se sostiene que están asociados a una disminución de la mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) a expensas del aumento del riesgo de recaída en comparación con los MAC. Sin embargo, un estudio retrospectivo reciente comparó RIC versus MAC en ≥ 35 años (incluidos pacientes en 1^{era} RC, $\geq 2^da$ RC y ERP), demostrando una mortalidad a 4 años menor con RIC (13 vs 28%), con similar tasa de recaída (44 vs 33%) y sobrevida global (50 vs 43%)⁽³⁴⁾.

Otra modalidad a considerar son los esquemas secuenciales. Se trata de la utilización de quimioterapia intensiva seguida por un alo-RIC, la indicación principal son los casos de ERP y/o recaídas refractarias. Dentro de estos esquemas el más difundido es el FLAMSA⁽³⁵⁾. Recientemente Mohty et al. publicaron los datos utilizando clofarabina y Ara-C seguido de alo-RIC con BuCy-ATG y DLI (infusión de linfocitos del donante) en el día +120. Con esta estrategia, reportan una sobrevida libre de leucemia de 46% y 29% a 1 y 2 años, respectivamente^(9,36).

La supervivencia de los pacientes que recaen post trasplante es pésima. Las tasas de respuestas, si reciben terapia de rescate intensiva, es de aproximadamente 30%. Cuando logran RC, los resultados a largo plazo son mejores si reciben DLI o un segundo alo-TCPH⁽³⁷⁾.

Existen en desarrollo nuevas estrategias para mejorar el control de la enfermedad post trasplante: agregado de vadastuximab al régimen de acondicionamiento, el mantenimiento con azacitidina o decitabina demostró potenciar el efecto injerto versus leucemia (GVL) al inducir respuestas T CD8+ contra antígenos tumorales, inhibidores de FLT3 (en los casos FLT3 positivos), DLI profiláctica, aunque esta estrategia puede aumentar también el riesgo de enfermedad injerto contra hésped (EICH)^(7,38,39).

YO OPINO

En condiciones ideales, los pacientes con LMA R/R deberían tratarse dentro de ensayos clínicos, teniendo en cuenta los tratamientos recibidos previamente, la respuesta a los mismos y, principalmente, conociendo el estado mutacional (a través de la secuenciación) para identificar mutaciones pasibles de ser “accionadas” por las nuevas moléculas, por ejemplo, mutación en el gen FLT3, y de esta forma poder incorporar inhibidores de estas quinasas oncogénicas en los regímenes terapéuticos.

En nuestra práctica, para los pacientes aptos físicamente de hasta 65-70 años, a menudo usamos esquemas que contienen dosis altas o intermedias de Ara-C que, creemos, constituye la droga pilar del tratamiento de rescate para maximizar la reducción de la carga tumoral; como puente al alo-TCPH. La profundidad de la respuesta previa al trasplante (medida por la enfermedad residual mínima) puede ser más predictiva de SG que el marco cronológico (RC1 versus RC2) de la misma. Todos los pacientes candidatos para alo-TCPH debieran evaluarse tempranamente, por lo que enfatizamos la tipificación del HLA del paciente y del grupo familiar al momento del diagnóstico, de modo de no perder tiempo valioso para identificar donantes no emparentados si no contara con donante familiar histoiéntico. A pesar del riesgo significativo de mortalidad no relacionada a la recaída, el alo-TCPH proporciona, hasta la fecha, la mejor oportunidad de lograr una respuesta a largo plazo y la curación de la enfermedad.

Para pacientes mayores o no aptos disponemos, en

los últimos años, de los agentes hipometilantes, que proporcionan tasas de RC hasta del 20%.

Si el paciente no es candidato a trasplante ni a hipometilantes, el tratamiento de sostén debe proporcionarle la mejor calidad de vida posible, incluyendo transfusiones, antibióticos y hasta tratamiento con bajas dosis de Ara-C o hidroxiurea en los casos con hiperleucocitosis. En este escenario favorecemos el trabajo conjunto con el equipo de Cuidados Paliativos.

Conclusiones

En los últimos años hemos aprendido mucho sobre los fenómenos genómicos y epigenómicos de la LMA, y la arquitectura clonal, tanto de la LMA de novo como de la secundaria, ha comenzado a desentrañarse. La heterogeneidad en la biología de la enfermedad explica, en parte, las diferencias en la respuesta a un tratamiento en particular. Es posible que los avances en las técnicas de secuenciación del ADN permitan una terapia personalizada o “a medida”, basada en el perfil molecular y en la sensibilidad ex vivo a los fármacos. Si bien estos enfoques dirigidos a anomalías moleculares específicas resultan muy atractivos, siendo la LMA una enfermedad molecularmente compleja, es improbable que el bloqueo de una vía específica conduzca a remisiones y curas prolongadas. Por lo que, tal vez, se requiera la combinación de más de una de estas nuevas drogas para obtener resultados satisfactorios. Es tentador especular que tal habilidad para adaptar la terapia con precisión podría anular la necesidad del uso de quimioterapia de rescate tradicional en un futuro. Finalmente, anhelamos que los estudios genómicos y las terapias personalizadas sean universales y económicamente accesibles para todos los pacientes.

Agradecemos a la Dra. Irene Rey por su valiosa colaboración en la lectura y revisión de este manuscrito.

Declaración de conflictos de interés:

Cecilia Foncuberta: ha recibido honorarios de parte de laboratorio RAFFO en concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado. El resto de los autores declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ramos NR, Mo CC, Karp JE y col. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med.* 2015;4:685-695.
2. Walter RB, Othus M, Burnett AK y col. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOC and MD Anderson Cancer Center. *Leukemia.* 2014;29:312-320.
3. Bose P, Vachhani P, Cortes J. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options in Oncol.* 2017;18:17.
4. Dinardo C, Ravandi F. How Do We Treat Patients with Relapsed/Refractory AML? *Oncology Times.* 2015; 37:14-15.
5. Ley TJ, Miller C, Ding L y col. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult *De Novo* Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368:2059-2074.
6. Meggendorfer M, Alpermann T, Perglerová K y col. Genetic Patterns of Relapsed AML Differ Significantly from First Manifestation and Are Dependent on Cytogenetic Risk Groups at Diagnosis: Results in 175 Patients with Paired Samples. *Blood.* 2014;124:1029.
7. Ferguson P, Craddock C. Allogenic Transplantation in Primary Refractory AML. *Bone Marrow Transplantation.* 2017:1-2.
8. 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;129:424-447.
9. Gyurkocza B, Lazarus HM, Giralt S. Allogenic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with AML Not Achieving Remission: potentially curative therapy. *Bone Marrow Transplantation.* 2017:1-8.
10. Breems DA, Van Putten WL, Löwenberg B. Prognostic Index for Adult Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Relapse. *J Clin Oncol.* 2005;23:1969-78.
11. Todisco E, Ciceri F, Rambaldi A y col. Factors Predicting Outcome after Allogenic Transplant in Refractory Acute Myeloid Leukemia: a retrospective analysis of Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplantation.* 2017:1-7.
12. NCCN. Acute Myeloid Leukemia NCCN Guidelines. *NCCN Clin Parct Guidelines Oncol.* 2017; 3.2017:1.108.
13. Fey MF, Busque C. Acute Myeloblastic Leukaemias in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:138-143
14. Forman S, Rowe J. The Myth of the Second Remission of Acute Lekemia in the Adult. *Blood.* 2013;121:1077-1082.
15. Itzykson R, Thépot S, Berthon C y col. Azacitidine for the Treatment of Relapsed and Refractory AML in Older Patients. *Leuk Res.* 2015;39:124-130.
16. Thol F, Schlenk R, Heuser M. How I Treat Refractory and Early Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 2015;126:319-327.
17. Mangan J, Luger S. Salvage Therapy for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2011;2:73-82.
18. Herzig RH, Lazarus HM, Wolff SN y col. High-dose Cytosine Arabinoside Therapy with and without Anthracycline Antibiotics for Remission Reinduction of Acute Nonlymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 1985;3:992-997.
19. Anders B, Veltri L, Kanate A y col. Outcomes of Six-Dose High-Dose Cytarabine as a Salvage Regimen for Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Advances in Hematology.* 2017;27:1-4.
20. Milligan DW, Wheatley K, Littlewood T y col. Fludarabine and Cytosine are Less Effective than Standard ADE Chemotherapy in High-Risk Acute Myeloid Leukemia, and Addition of G-CSF and ATRA are not beneficial: Results of the MRC AML-HR randomized trial. *Blood.* 2006;107:4614-4622.

21. Wierzbowska A, Robak T, Pluta A y col. Cladribine combined with High Doses of Arabinoside Cytosine, Mitoxantrone, and G-CSF (CLAG-M) is a Highly Effective Salvage Regimen in Patients with Refractory and Relapsed Acute Myeloid Leukemia of Poor Risk: A final report of the Polish Adult Leukemia Group. *Eur J Haematol.* 2008;80:115-126.
22. Halpern AB, Estey EH, Othus M y col. Mitoxantrone, Etoposide, and Cytarabine (MEC) following Epigenetic Priming with Decitabine in Adults with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): A phase 1/2 study. *Leukemia.* 2017 May 30 [Epub ahead of print].
23. Becker PS, Kantarjian HM, Appelbaum FR y col. Retrospective comparison of Clofarabine versus Fludarabine in combination with High-Dose Cytarabine with or without Granulocyte colony-stimulating Factor as Salvage Therapies for Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica.* 2013;98:114-118.
24. Sarkozy C, Gardin C, Gachard N y col. Outcome of Older Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Relapse. *Am J Hematol.* 2013;88:758-764.
25. Ivanoff S, Gruson B, Chantepie SP y col. 5-Azacytidine Treatment for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia after Intensive Chemotherapy. *Am J Hematol.* 2013;88:601-605.
26. Ritchie EK, Feldman EJ, Roboz GJ. Decitabine in Patients with Newly Diagnosed and Relapsed Acute Myeloid Leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013;54:2003-2007.
27. Ravandi F, Roboz G, Kantarjian H y col. Durable Overall Survival Benefit in Patients \geq 60 Years with Relapsed or Refractory AML Treated with Vosaroxin/Cytarabine Vs Placebo/Cytarabine: Updated Results from the Valor Trial. ASH 2016, San Diego, Oral abstract 903.
28. Cortes J, Goldberg S, Feldman E y col. Phase II, Multicenter, Randomized Trial of CPX-351 (cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection versus Intensive Salvage Therapy in Adults with First Relapse AML. *Cancer.* 2015;121:234-242.
29. Pilorge S, Rigaudeau S, Rabian F y col. Fractionated Gemtuzumab ozogamicin and Standard Dose Cytarabine Produced Prolonged Second Remissions in Patients Over the Age of 55 Years with Acute Myeloid Leukemia in Late First Relapse. *Am J Hematol.* 2014;89:399-403.
30. Walter R, Buckley S, Pagel J y col. Significance of Minimal Residual Disease Before Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for AML in First and Second Complete Remission. *Blood.* 2013;122:1813-1821.
31. Duval M, Klein J, He W, y col. Hematopoietic Stem-cell Transplantation for Acute Leukemia in Relapse or Primary Induction Failure. *J Clin Oncol.* 2010;28:3730-3738.
32. Ferguson P, Hills R, Grech A y col. An Operational Definition of Primary Refractory Acute Myeloid Leukemia allowing Early identification of Patients who may benefit from Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Haematologica.* 2016; 101: 1351-1358.
33. Raiola A, Dominiotto A, Di Grazia C y col. Unmanipulated Haploidentical Transplants compared with Other Alternative Donors and Matched Sibling Grafts. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20:1573-1579.
34. Sebert M, Porcher R, Robin M y col. Equivalent Outcomes Using Reduced Intensity or Conventional Myeloablative Conditioning Transplantation for Patients Aged 35 Years and Over with AML. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:74-81.
35. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R y col. Long-term Survival in Refractory Acute Myeloid Leukemia after Sequential Treatment with Chemotherapy and Reduced-intensity Conditioning for Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Blood.* 2006;108:1092-1099.
36. Mohty M, Malard F, Blaise D y col. Sequential Regimen of Clofarabine, Cytosine arabinoside and Reduced Intensity Transplantation for Primary Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica.* 2016;102:184-191.

37. Bejanyan N, Oran B, Shanley R y col. Clinical Outcomes of AML Patients Relapsing after Matched-related Donor and Umbilical Cord Blood Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49:1029-1035.
38. De Lima M, Giralt S, Thall P y col. Maintenance Therapy with Low-dose Azacitidine after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Recurrent Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: a Dose and Schedule finding Study. *Cancer.* 2010;116: 5420-5431.
39. Craddock C, Jilani N, Siddique S y col. Tolerability and Clinical Activity of Post-transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia treated on the RICAZA Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22: 385-390.