

Quimioterapia versus Autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas en el tratamiento de consolidación de la Leucemia Mieloblástica Aguda no M3 del adulto (18-60 años)

Chemotherapy versus Autologous stem cell transplantation as consolidation therapy in adult (18-60 years) non M3 Acute Myeloblastic Leukemia

Lluesma Goñalons M

JEFA UNIDAD INTERNACIÓN DIVISIÓN HEMATOLOGÍA HTAL. J M RAMOS MEJÍA

E-mail: moiralluesma@hotmail.com

Fecha de recepción: 30/09/2013

Fecha de aprobación: 05/10/2013



YO OPINO

HEMATOLOGÍA, Vol.17 N° 3: 251-255
Septiembre - Diciembre 2013

Palabras clave: Quimioterapia; Autotrasplante; Médula Ósea
Leucemia Mieloblástica aguda

Keywords: Chemotherapy; Autologous; Stem cell transplantation;
Acute Myeloblastic Leukemia

Introducción

El tratamiento de los pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda (LMA) constituye uno de los mayores desafíos al que nos enfrentamos en nuestra práctica asistencial. En las últimas décadas se han logrado diferentes avances en la tipificación-caracterización y tratamiento de esta enfermedad. Factores relacionados con el *paciente* (edad - performance status (PS) - comorbilidades - antecedentes) han demostrado su impacto en inducción (riesgo de muerte temprana); relacionados con la *enfermedad* (alteraciones citogenéticas - moleculares) afectan la probabilidad de obtener remisión completa (RC) y de lograr una sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) prolongadas y finalmente aquellos relacionados con el *tratamiento* (morbilidad-mortalidad relacionada al tratamiento (MRT)

versus (vs) riesgo de recaída (RR)).^(1,2,3)

El tratamiento de la LMA persigue dos objetivos: lograr la RC (Inducción: I) y prevenir la recaída (Consolidación o pos-remisión: C).

Este último incluye a 3 modalidades diferentes: Quimioterapia intensiva (QT) por 3-4 ciclos, QT intensiva-ablativa seguida de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) alogénico (TALO) o autólogo (AutoT). La C con QT en la modalidad "mantenimiento", como único tratamiento o a continuación de ciclos intensivos, aunque utilizado en algunos ensayos clínicos, ha perdido vigencia y no es considerado actualmente un modelo estándar en pacientes (ptes.) < 60 años de edad.^(1,2)

Estas opciones han sido evaluadas y analizadas a lo largo de las últimas décadas en diferentes ensayos clínicos ("intent to treat" - "donor vs no donor" -

no randomizados – retrospectivos), con diferentes intensidades de dosis de QT, diferentes duraciones de tratamiento, diferentes fuentes de CPH y aún con diferentes definiciones de riesgo.

Esta pluralidad ha dificultado muchas veces una correcta interpretación de los resultados y nos coloca, salvo que tengamos la posibilidad de incorporar a nuestros ptes. en un ensayo clínico, frente a una toma de decisión que no siempre se ajusta a los lineamientos generales y que justifica, al menos en parte, el por qué del tema de esta publicación.

QT vs AutoT en el tratamiento de la LMA del adulto joven.

En este punto yo podría limitarme a reproducir las indicaciones surgidas de diferentes estudios y de grupos de expertos pero, como creo que ese no es el espíritu del “Yo opino”, les propongo un análisis diferente.

¿De qué hablamos cuando hablamos de C con QT intensiva?

A partir del estudio del *Eastern Oncology Group* (ECOG) publicado en 1992, en el que se estableció el beneficio de una QT de C intensiva y el del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) publicado en 1994 que comparó 4 ciclos de 3 dosis diferentes de arabinósido de citosina (ARAC): 100mg/m²/día x 5 días en infusión continua (IC) vs 400 mg/m²/día x 5 días en IC vs altas dosis (ADARAC) 3 g/m² c/12hs en infusión endovenosa de 3hs/día x 3 días (dosis total: DsT 72 g/m²), las ADARAC fueron consideradas como el regimen estándar de QT de C.^(4,5)

Desde entonces se sucedieron diferentes estudios que confirmaron la efectividad de las ADARAC, particularmente en ptes. adultos jóvenes de R citogénico favorable (RF),^(6,7) pero que también han replanteado la definición de ADARAC en términos de dosis por ciclo y del número de ciclos que brinden igual efectividad con menor toxicidad.^(8,9,10,11)

En este sentido y a modo de ejemplo, Schaich M. y col. publicaron recientemente los resultados de un estudio (AML96-Study), en el que compararon dosis intermedias ARAC (IDARAC:12g/m²) vs ADARAC (36 g/m²) combinada con mitoxantrona en consolidación. Los ptes. recibieron una doble inducción cuya 2º fase incluía ARAC a 10 g/m² DsT y amsacrine (MAMAC). Los ptes. de RF fueron randomizados a un ciclo de C con IDARAC vs ADARAC recibiendo

a continuación un segundo y último ciclo de C con MAMAC. Los de R Intermedio/R Desfavorable (RI/RD) con donante histocompatible fueron asignados a TALO y aquellos sin donante fueron randomizados a C con IDARAC vs ADARAC y posteriormente, de acuerdo a colecta > ó < 2x10⁶ células CD34/kg, a un segunda C con AutoT o MAMAC respectivamente. Este diseño permitió la comparación de una DsT, incluyendo al 2º ciclo de I, de ARAC de 32 vs 56 g/m² y en el análisis de evolución a 5 años, no observaron ventajas estadísticamente significativas en la probabilidad de SLE (37 vs 38%; p=.86) ni en la de SG (30 vs 33%; p=.77). Ellos concluyeron que en ptes. adultos jóvenes, que recibieron IDARAC en I, la intensificación de la 1º C con ARAC a dosis superiores a 12g/m² no demostró beneficio.⁽¹²⁾

En la búsqueda de otras alternativas, se han comparado esquemas con drogas sin resistencia cruzada vs IDARAC/ADARAC, en los que la QT con multidroga arroja resultados similares pero en general asociados a una mayor toxicidad.^(9,13,14) Actualmente, se han publicado diferentes estudios clínicos que incluyen nuevos análogos de purinas (fludarabina/cladibrina) como una opción interesante a considerar.^(15,16)

La realidad es que la dosis óptima de ARAC en C en ptes. adultos jóvenes no ha sido claramente definida, se cuestiona si el beneficio depende de la quimiointensidad o si está relacionado al ARAC *per se* y como bien plantea Stone R., en su editorial del *J Clin Oncol June 2013*, debemos tener presente que la C con ADARAC es un régimen tóxico, costoso, con una baja pero apreciable tasa de MRT y que ofrece una larga SLE en términos de “cura” a sólo los 2/3 de los ptes de RF.^(2,14,17)

¿De qué hablamos cuando hablamos de AutoT?

El AutoT es sin lugar a dudas una opción terapéutica de consolidación para ptes. con LMA en RC pero, su indicación específica no está claramente definida. Esto obedece a varias razones, algunas de las cuales desarrollaremos a continuación.

El AutoT con CPH de médula ósea (TAMO), utilizado con posterioridad a QT ablativa o radioterapia, fue originalmente desarrollado como alternativa para ptes. con LMA que no contaban con donante histoiéntico. A partir del uso de factores estimulantes hematopoyéticos, se empezó a utilizar CPH de sangre periférica (AutoTSP) que permitió una recu-

peración hematológica más rápida.⁽¹⁸⁾

Sin embargo, la mayoría de los estudios y/o meta-análisis publicados se basan en el uso de CPH de médula ósea (19,20); en ellos se ha reportado una mayor SLE, sugiriendo que el TAMO reduce el RR pero, sin lograr una diferencia significativa en la probabilidad de SG. Esto se explica en parte por un aumento en la toxicidad y MRT y en parte a una menor probabilidad de lograr 2° RC en ptes. que recaen pos TAMO. Las críticas se han centrado en que el porcentaje de ptes. que cumple con la modalidad asignada es reducido, llevando a sacar conclusiones sobre un número escaso de ptes. y además, a que quedaba pendiente un estudio que evaluara específicamente al AutoTSP.⁽¹⁹⁾ Recientemente Vellenga E y col. publicaron los resultados del *Hemato-Oncology Cooperative Group* (HOVON) y del *Swiss Group for Clinical Research Collaborative Group* (SAKK), estudio clínico prospectivo randomizado de Fase 3, en el que evaluaron AutoTSP vs QT intensiva en ptes. (16-60 años edad) con LMA en 1° RC.⁽¹⁸⁾ Se destaca que más del 90% de los ptes. (258 vs 259 respectivamente) recibieron el tratamiento asignado. El grupo AutoTSP mostró una marcada reducción en el RR (58 vs 70%, p=.02) y una mejor SLRecaída (SLR) a 5 años (38 vs 29%, p=.06), con una MRT de 4 vs 1% (p=.02) a favor de la rama de QT. No se observaron diferencias en la probabilidad de SG a 5 años (44 vs 41%, p=.86) debido a que pudieron ser rescatados, con QT y AutoT/TALO, un mayor número de ptes. que recayeron en la rama con QT.

En este punto es importante, como bien lo refiere Ferrara F en su comentario "*Renaissance of autologous stem cell transplantation for AML?*", realizar algunas consideraciones: 1) la morbi-mortalidad del TAMO ha disminuido considerablemente a partir del uso de AutoTSP⁽²¹⁾, 2) la disminución del RR es el objetivo básico en el tratamiento de la LMA⁽²²⁾ y 3) en términos de morbi-mortalidad la QT de C intensiva con varios ciclos de IDARAC/ADARAC es muchas veces más tóxica y costosa que el AutoTSP.⁽²³⁾

Debemos tener presente que la evolución pos AutoT puede estar influenciada, además, por diferentes condiciones preT: intensidad del tratamiento de I, de C, del régimen mieloablativo y de la enfermedad residual mínima (ERM) y también por el riesgo de morbilidad y MRT (toxicidad no hematológica, 2° neoplasias,...). Es importante destacar que en diferentes análisis de SG pos 2 años del AutoT, se obser-

va una consistente disminución del RR y de la MRT.⁽²⁴⁾ Por lo tanto, más que debatir el rol del AutoT sería más útil identificar a los ptes. que podrían beneficiarse con esta opción.

¿De qué hablamos cuando hablamos de Riesgo?

Los modelos que clasifican riesgo pronóstico y las recomendaciones terapéuticas, que son referidos como "estándares" en la bibliografía internacional^(1,2) y que están plasmados en nuestras Guías de diagnóstico y tratamiento⁽²⁵⁾, no siempre pueden ser usados para predecir el tratamiento óptimo para las diferentes categorías de R. La aparentemente clara decisión de consolidar con QT intensiva a los ptes. de RF puede variar cuando se asocian a leucocitosis⁽²⁶⁾, cuando requieren dos ciclos de inducción para lograr RC⁽¹⁸⁾ o cuando no es posible realizar un estudio de mutaciones completo. Para los ptes. de RI la decisión de acuerdo a esos modelos no define tampoco con precisión quienes se benefician realmente con AutoT.

El *Study Alliance Leukaemia* (SAL) realizó, con el objetivo de optimizar la decisión del tratamiento pos RC (PRT), un análisis interesante. A partir del estudio AML96⁽¹²⁾, diseñaron un score con el que evaluaron la relación entre diversas variables encontradas significativas en un análisis estratificado de regresión de Cox (edad, % de blastos CD34+, relación FLT3-ITD/wild type, R citogenético y el status de LMA de novo/secundaria) y la SG considerada a partir de la obtención de la RC y que consolidaron en un ensayo clínico posterior (AML2003). De acuerdo a este score (*PRT score*) definieron 3 grupos diferentes: *favorable* – *intermedio* y *desfavorable*, con una probabilidad de SG a 3 años, en el AML96 de 68 - 49 y 20% (p<0.0001) y en el AML2003 de 69 - 61 y 46% (p=0.015) para cada grupo. Evaluaron además, en los ptes. del AML96, el impacto en la probabilidad de SG de las diferentes opciones de C para cada uno de estos grupos pronósticos y observaron, en los ptes. de RI, una diferencia estadísticamente significativa a favor del AutoT en relación a la C con QT (62 vs 41%-p=0.0006) y al TALO (62 vs 44%-p=0.0045). Si bien este score no fue desarrollado para predecir la SLE, puede ayudar a los hematólogos en la toma de decisión terapéutica individualizada.⁽²⁷⁾ (*website of the European Leukemia Net*)

Y en función de definir esa toma de decisión no debemos olvidar algunos conceptos:

- **Objetivo del tratamiento:** erradicar la enfermedad. El RR es el peor y más frecuente riesgo al que se enfrenta un pte. en RC ⁽²⁸⁾ y el tratamiento que ofrezca el menor RR es el que deberíamos considerar como 1° opción; el menor RR pero también con la menor morbilidad y MRT.
- **Los ptes que reciben QT de C tienen mayor probabilidad de lograr 2°RC que los tratados con AutoT:** en este punto es importante tener presente que la probabilidad de SG pos trasplante en 2°RC está descrita entre un 40-50% y eso hablaría de una importante posibilidad de “cura”. Sin embargo, la posibilidad de obtener una 2°RC está sujeta a diferentes variables (duración 1°RC, edad, condición del pte al momento de la recaída, quimiosensibilidad,...) que, consideradas en conjunto, nos plantean una perspectiva de SG a 5 años del 10%.⁽²⁹⁾
- **Diagnóstico molecular:** diversas mutaciones genéticas tienen, según diferentes ensayos clínicos, cada vez mayor relevancia pronóstica. Sin embargo sabemos que en nuestro medio no es una práctica de fácil accesibilidad: probablemente la tipificación de mutaciones en FLT3 y NPM1 sean las más accesibles y factibles de realizar y nos ayuden a definir riesgo/conducta, particularmente en ptes con cariotipo normal.

Tomando en consideración todo lo enunciado yo opino que las dos modalidades terapéuticas constituyen una opción de C en 1° línea para ptes <60 años de edad con RF/RI (sin FLT3-ITD en ambos casos), la decisión debe estar basada no sólo en el R.citogenético-molecular sino en otras variables clínicamente relevantes (edad-leucocitosis-respuesta al 1° ciclo de inducción-ERM) y los riesgos (RR-MRT-morbilidad-probabilidad de obtener 2°RC) deben ser debidamente informados al paciente.

AGRADECIMIENTOS: a la Dra. Vera Milovic quien me ayudó en la revisión final del artículo y a la Lic. María José Martini quien me asistió en la búsqueda bibliográfica.

Declaración de conflictos de intereses:

La autora declara no poseer conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Döhner H et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia-Net. *Blood* 2010, 21 January, Vol.115, No3, pp.453-474.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines*) Acute Myeloid Leukemia Versión 2.2013 NCCN.org
3. Vardiman James W. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-951.
4. Cassiteleh PA, Lynch E, Hines JD et al: Varying intensity of postremission chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 79: 1924-1930, 1992
5. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N England J Med* 331: 896-903, 1994
6. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al: Frequency of prolonged remission duration after high dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetics subtype. *Cancer Res* 58: 4173-4179, 1998
7. Neubauer A, Maharry K, Mrózek K, et al: Patients with acute myeloid leukemia and RAS mutations benefit most from postremission high-dose cytarabine. A Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 26: 4603-4809, 2008
8. Cassiteleh PA, Harrington DP, Appelbaum FR et al: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 339: 1649-1656, 1998
9. Moore JO, George SL, Dodge RK et al: Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222. *Blood* 105: 3420-3427, 2005
10. Farag S, Ruppert A, Mrózek, K: Outcome of Induction and Postremission Therapy in Younger Adults With Acute Myeloid Leukemia With Normal Karyotype: A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 23:482-493. 2005
11. Bob Löwenberg, M.D., Thomas Pabst, M.D., Edo Vellenga, M.D., et al: Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:1027-36.
12. Schaich M, Röllig C, Soucek S, et al: Cytarabine Dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: Results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 Study. *J C Oncol* 29: 2696-2702, 2011

13. Shuichi Miyawaki, Shigeki Ohtake, Shin Fujisawa, et al: A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011;117(8):2366-2372
14. Schaich M, Parmentier S, Kramer M, et al: High-dose cytarabine consolidation with or without additional amsacrine and mitoxantrone in acute myeloid leukemia: Results of the prospective randomized AML2003 Trial. *J C Oncol* 31: 2094-2102, 2013
15. Burnet AK, Russell NH, Hills RK et al: Optimization of Chemotherapy for Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results of the Medical Research Council AML15 Trial. *J Clin Oncol* 31 2013. Published online ahead of print at www.jco.org on August 12, 2013.
16. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S et al: Cladribine, But Not Fludarabine, Added to Daunorubicin and Cytarabine During Induction Prolongs Survival of Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter, Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 30:2441-2448. 2012
17. Stone RM. Consolidation Chemotherapy for Adults with AML in First Remission: Is There a Best Choice?. *J C Oncol* 31 No17: 2067-2069, 2013
18. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, et al: Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118(23):6037-6042
19. Breems DA and Löwemberg B: Acute Myeloid Leukemia and the Position of Autologous Stem Cell Transplantation. *Semin Hematol* 44:259-266, 2007
20. Wang J, Ouyang J, Zhou R, et al: Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in First Complete Remission: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Acta Hematol* 2010; 124:61-71
21. Ferrara F, Palmieri S, Pedata M et al: Autologous stem cell transplantation for elderly patients with acute myeloid leukemia conditioned with continuous idarubicin and busulphan. *Hematol Oncol* 2009; 27: 40-45
22. Ferrara F. Unanswered questions in acute myeloid leukemia. *Lancet Oncol* 2004;5: 443-50
23. Ferrara F. Renaissance of autologous stem cell transplantation for AML?: *Lancet Oncol* 2012 Feb13(2) 121-123.
24. Majhail NS, Bajorunaite R, Lazarus HM et al: High probability of long-term survival in 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for AML in first or second CR. *Bone Marrow Transplantation* (2011) 46, 385-392
25. Guías de diagnóstico y tratamiento. Sociedad Argentina de Hematología. Edición 2013.
26. Nguyen S, Leblanc T, Fenaux P: A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup: *Blood*. 2002;99:3517-3523
27. Pffirmann M, Ehninger G. Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. *Lancet Oncol* 2012Feb13(2):207-14
28. Yanada M, García Manero G, Borthakun G, et al. Relapse and death during first remission in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93(4):633-4
29. Forman S, Rowe J. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood* 2013;121(7):10771082