

Cuándo y cómo transplantar los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de riesgo intermedio

Juan José García

*Jefe del Servicio de Hematología y Oncología
y Jefe del Programa de Trasplante de Médula Ósea.
Hospital Privado de Córdoba*

E-mail: jgarcia@hospitalprivadosa.com.ar



I Simposio Conjunto
EHA - SAH

HEMATOLOGÍA, Vol.17
Número Extraordinario
XXI CONGRESO
Octubre 2013

El tratamiento de los pacientes jóvenes con LMA tiene por objetivo la curación de la enfermedad. Después de lograr la RC con la quimioterapia de inducción es necesario administrar alguna forma de tratamiento para prevenir la recaída y las opciones disponibles están entre 3 o 4 ciclos de quimioterapia con citarabina en altas dosis, o uno o dos cursos de quimioterapia seguidos de trasplante alogénico, ya sea de un hermano HLA idéntico, o de un donante no relacionado histocompatible, sangre de cordón, o un donante haploide, y además están las posibilidades de usar condicionamientos mieloablativos, de toxicidad reducida o no mieloablativos. Otra opción es usar Trasplante Autólogo, aunque los estudios randomizados disponibles han fallado en demostrar algún beneficio, probablemente debido a que las médulas óseas estaban contaminadas con ERM que no era detectable con la tecnología disponible cuando se realizaron los estudios; y finalmente la quimioterapia de mantenimiento no ha demostra-

do beneficios.

Ha sido difícil probar que el trasplante alogénico es superior a la quimioterapia sola cuando es aplicado a una población amplia, y bastante heterogénea de pacientes jóvenes con LMA. Los estudios realizados son en algún modo imperfectos en el hecho de que los pacientes eran asignados a trasplante si ellos tenían un hermano histoiéntico y no de una forma randomizada, sumado a esto muchos pacientes desistieron del trasplante y esto llevó a hacer una comparación entre pacientes con donantes y sin donantes en un intento de simular un estudio de acuerdo a intención de tratamiento. Un metanálisis de hace poco tiempo de estos estudios randomizados ha sugerido que el trasplante alogénico en primera RC ofrece las mayores ventajas para los pacientes en los grupos de alto riesgo según la citogenética y algo menos de beneficio para el grupo heterogéneo de pacientes de riesgo intermedio.¹

El índice de recaídas después de trasplante allogéni-

co es más bajo debido a la contribución del efecto de injerto contra leucemia. Esto está contrabalanceado por la mayor morbilidad y mortalidad relacionada al tratamiento, aunque en los últimos años, los avances en el manejo de los pacientes trasplantados han reducido considerablemente la mortalidad relacionada al procedimiento.² Esto llevó al R Schiffer quien escribió una Editorial en JCO de abril de este año titulada: "Y si al principio no tiene éxito. Trasplante para LMA después de la primera recaída.", a decir "aún como un miembro de la unión de no trasplantados, yo reconozco y así les informo a mis pacientes que la sobrevida después del trasplante nunca ha mostrado ser peor que con quimioterapia de consolidación".

Por otro lado uno también puede considerar que los pacientes que recaen luego del tratamiento con quimioterapia, pueden ser sometidos a trasplante en segunda remisión. Este razonamiento válido es difícil de sostener en la práctica ya que no existen muchos datos sobre la factibilidad y el pronóstico de un trasplante más tarde en el curso de la enfermedad. Existen varios puntos a considerar: dificultades en lograr una segunda remisión, la presentación de complicaciones en el tratamiento de reinducción que excluyan la posibilidad de un trasplante posteriormente, los retardos administrativos impuestos por los terceros pagadores, el retardo en identificar un donante no relacionado si no existen hermanos histocompatibles, y un aumento en el índice de recaídas post-trasplante, entre otros.

Hace poco tiempo atrás el Dr Alan K, Burnett del Medical Research Council del Reino Unido (MRC), publicó un artículo sobre la curabilidad de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda, quienes no fueron sometidos a trasplante en primera Remisión Completa.³

Esto es importante porque es la experiencia de la vida real, cotidiana del MRC pero en el Reino Unido, en el cual se incluyen una alta proporción de los pacientes con LMA dentro de estudios clínicos y se tiene un buen seguimiento de estos pacientes. Los autores focalizan sobre 1271 pacientes en primera recaída entre 16 y 50 años de edad, quienes no recibieron un trasplante alogénico en primera remisión completa; 19% de estos pacientes estaban vivos a los 5 años después de la recaída con un efecto mayor de acuerdo al grupo de riesgo citogenético (32% para el grupo favorable, 17% para el intermedio y solo 7%

para el alto riesgo).

Otros hallazgos importantes incluyeron: Primero un índice de segundas Remisiones Completas mayores a los esperados 55%, y la sobrevida a los 5 años de estos respondedores fue del 34%. El índice de RC varió de acuerdo al grupo de riesgo y aunque no fue explicitado claramente, es probable que la segunda RC estuviera fuertemente afectada por la duración de la primera RC.

Algo llamativo fue que el 67% de los pacientes que lograron respuesta pudieron recibir un trasplante en 2 RC, probablemente debido a que muchos de estos pacientes tuvieron donantes identificados en la primera RC pero decidieron no ser sometidos a trasplante, probablemente debido a que estaban siendo seguidos como parte de estudios clínicos, y lograron una sobrevida de 44% a los 5 años en los que fueron sometidos a alguna modalidad de trasplante alogénico. No se si esta fracción tan alta de pacientes podrían ser sometidos a trasplante en Argentina, pero esto enfatiza lo que venimos insistiendo de hace bastante tiempo de la necesidad de identificar un donante desde el diagnóstico.

Otro hallazgo de este estudio fue que el 16% de los pacientes que lograron la segunda RC fueron rescatados solo con quimioterapia, pero la mayoría de estos estaban en el subgrupo de hallazgos moleculares o citogenéticos de buen pronóstico.

Una cosa a destacar es que el trasplante en primera recaída sin un intento de reinducción previa resultó en una sobrevida de solo el 9%.

No queda claro porqué estos pacientes con hermanos HLA idénticos no fueron sometidos a trasplante en primera RC y no se mencionan cuales fueron las causas de fallo al tratamiento en el segundo trasplante (MRT o recaída).

Insisto que todos estos pacientes estaban dentro de estudios clínicos y estoy seguro de que esto no es así en Argentina, como tampoco lo es en muchos países; el Reino Unido es casi una excepción a nivel mundial.

Los autores concluyen que los resultados pueden ser similares para los pacientes con pronóstico favorable y los de riesgo intermedio y sugieren que uno podría reservar el trasplante para segunda RC. De esta manera se realizarían menos trasplantes que si se indicara a todos los pacientes en primera RC. Esto requiere ser capaces de poder diseñar el tratamiento de acuerdo a las características biológicas de la en-

fermedad en cada paciente.

Han sido publicados un número importante de artículos en los últimos años que describen numerosas anomalías moleculares presente solas o en combinación y que no son detectables por el cariotipo, y es probable que la LMA de riesgo intermedio incluya varios subtipos diferentes identificados por estudios moleculares.

Quizás en el futuro puedan identificarse la mayoría de las anomalías moleculares de la Leucemias Mieloides Agudas, a medida que más pacientes con leucemias tengan acceso a estos estudios, y que en poco tiempo finalice la competición del descubrimiento del gen del mes, y nosotros tengamos entonces que resolver el enigma de la múltiple información contradictoria sobre el impacto de estas alteraciones en el pronóstico de la enfermedad. Lo ideal sería que estos avances nos provean información

sobre la biología de la enfermedad y nos permitan en el futuro disparar un tratamiento tipo “a la Imatinib para la LMC”

Pero quiero recordarles que los primeros artículos sobre el impacto de las anomalías cromosómicas sobre la leucemia aparecieron casi hace 30 años y todavía tenemos conocimientos mínimos sobre los cambios bioquímicos que estas alteraciones producen en la leucemogénesis y la influencia en la respuesta al tratamiento citotóxico. Por lo tanto el foco quizás tenga que cambiar de la sexy genética molecular a la áspera área de la bioquímica clínica y al descubrimiento de nuevas drogas.⁴

Mientras tanto nosotros tenemos que tomar decisiones y hacer recomendaciones con nuestros pacientes acerca del trasplante en primera remisión completa, que tiene riesgo intermedio y que tiene hallazgos moleculares que predicen mala respuesta a la quimioterapia. La principal atención se ha focalizado en los pacientes que tienen mutaciones en el gen FLT3., el cual cuando está alterado por una mutación en el dominio de la tirosina Kinasa o por mutaciones que producen duplicaciones internas en tandem en el dominio transmembrana y generan una señal proliferativa constitutiva. Múltiples análisis retrospectivos han sugerido un mayor índice de recaídas y menor supervivencia en estos pacientes.

Si bien uno estaría tentado en ofrecer a todos los pacientes con mutaciones en el FLT3 trasplante en primera RC, la literatura es contradictoria ya que un análisis del MRC en base a donante/no donante

no mostró ventajas con el trasplante alogénico⁵, otro análisis similar del grupo Alemán llegó a conclusiones opuestas⁶. Muchos de los factores de mal pronóstico al diagnóstico también impactan en el resultado del trasplante, como demuestra un estudio del Grupo Europeo de Trasplante que demostró un aumento del índice de recaídas postrasplante en los individuos con FLT3 mutado comparados con FLT3 wild type⁷. Similarmente altos índices de recaídas han sido notados en los pacientes portadores de otros factores de mal pronóstico incluyendo los con cariotipos monosómicos⁸, aquellos con en segunda remisiones o remisiones posteriores y aún en aquellos con enfermedad mínima residual positiva pretrasplante⁹.

Sería útil para nuestros pacientes que los datos de grandes estudios europeos que incluyan la opción de trasplante puedan ser analizados en forma global para proveer datos más concluyentes sobre el beneficio del trasplante para los pacientes con LMA que tengan FLT3 mutado y para otros grupos de riesgo alto. Hasta tanto aunque con evidencia imperfecta es apropiado ofrecer trasplante a los pacientes con LMA en primera RC, que tengan cariotipo normal, pero hallazgos moleculares de alto riesgo; particularmente debido al muy mal pronóstico que tiene si recaen.

Bibliografía

- 1 Koreth J. et al: Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: Systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA 301: 2349-2361 2009.
- 2 Gooley TA et al: Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. N Eng J Med 363: 2091-2101,2010
- 3 Burnett AK, et al: Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission. J.Clin. Oncol. 31:1293-1301,2013
- 4 Marcucci G, et al: Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: Prognostic and therapeutic implications. J. Clin. Oncol 29: 475-486, 2011

- 5 Gale RE et al: No evidence that FLT3 status should be considered as an indicator for transplantation in acute myeloid leukemia (AML): An analysis of 1135 patients, excluding acute promyelocytic leukemia from UK MRC AML 10 and 12 trials. *Blood* 106:3658-3665, 2005.
- 6 Scenk RF, et al: Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N.Eng J Med* 358: 1909-1918, 2008
- 7 Brunet S, et al: Impact of FLT3 internal tandem duplications on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantations for adult acute myeloid leukemia in first remission: A retrospective analysis. *J Clin Oncol* 30:735-741, 2012
- 8 Fang M et al: Outcome of patients with acute myeloid leukemia with monosomal karyotype who undergo hematopoietic cell transplantation. *Blood* 118; 1490-1494, 2011
- 9 Walter RB et al: Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 29:1190-1197, 2011