

Tratamiento de rescate quimioterápico de la leucemia mieloide aguda recaída y/o refractaria

Salvage therapy for relapsed/refractory acute myeloid leukemia

Cranco S

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

tagocranco@gmail.com



ENFOQUE DEL
PACIENTE CON LMA
RECAÍDA/REFRACTARIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 22-33
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: leucemia mieloide aguda, LMA recaída/refractaria, tratamiento de rescate.

Keywords: acute myeloid leukemia, relapsed/refractory AML, salvage therapy.

Introducción

La leucemia mieloide aguda (LMA) comprende un grupo de enfermedades heterogéneas con características fenotípicas y moleculares distintivas. Durante décadas se la abordó como una entidad homogénea, con una estrategia de tratamiento común en todos los pacientes.

Sabemos ahora que estas características inmunofenotípicas y genéticas explican, en parte, las diferentes respuestas a una misma terapia^(1,2).

El tratamiento intensivo de una LMA de reciente diagnóstico consiste en una quimioterapia de inducción con el objetivo de lograr la remisión de la enfermedad; tradicionalmente se utiliza la combinación de citarabina (Ara-C) en infusión continua de

7 días con una antraciclina durante 3 días, esquema conocido como “7+3”, seguido por una terapia de consolidación para erradicar la enfermedad residual, que consiste en ciclos de altas dosis de Ara-C y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Con este enfoque terapéutico se obtienen remisiones completas hasta en más de la mitad de los casos pero, desafortunadamente, la curación ocurre sólo en una minoría, siendo la recaída o la enfermedad refractaria la principal causa de fracaso terapéutico y muerte^(1,2).

En la última década se han hecho progresos significativos en la comprensión de la biología y mecanis-

mos de leucemogénesis. Con las técnicas modernas de secuenciación como *next-generation sequencing* (NGS), se pueden identificar alteraciones genómicas recurrentes (incluyendo anormalidades cromosómicas y mutaciones somáticas) hasta en el 95% de los casos. Esto condujo a replantear la clasificación pronóstica, posibilitando el diseño racional de estrategias de tratamiento tanto al diagnóstico como en la enfermedad recaída/refractaria⁽³⁾.

El manejo de la LMA recaída/refractaria (LMA RR) constituye unos de los desafíos más extraordinarios para el médico tratante, aún cuando exista la posibilidad de realizar un TCPH alogénico (alo-TCPH). El pronóstico a corto y largo plazo es muy pobre, con una supervivencia global (SG) después de la primera recaída (1R) de aproximadamente 6 meses y sólo un 10% de los pacientes tendrán supervivencias prolongadas⁽⁴⁾.

Las opciones terapéuticas en este escenario son limitadas; no disponemos de terapias aprobadas por agencias gubernamentales nacionales (ANMAT). A nivel internacional, la única droga que estuvo aprobada durante los últimos 50 años fue el gentuzumab ozogamicin, anticuerpo monoclonal conjugado anti-CD33, el cual fue retirado del mercado en el 2010 debido a la asociación con el desarrollo de hepatotoxicidad y dudas sobre su eficacia real; actualmente aprobado para LMA de novo. En agosto del corriente año, la FDA aprobó enasidenib para el tratamiento de pacientes con LMA RR con mutación en el gen IDH2.

Por lo expuesto, no existen drogas o tratamientos con probada efectividad⁽⁵⁾.

Los regímenes que contienen altas dosis de citarabina (HIDAC) seguido de alo-TCPH constituyen el estándar de tratamiento para los pacientes que recaen a más de 1 año de remisión completa (RC); para los que recaen antes del año o presentan enfermedad refractaria primaria, no hay consenso o experiencias amplias sobre el esquema de reinducción o terapia de rescate que posea la mayor tasa de éxito⁽⁶⁾. En el presente artículo se describirá el tratamiento quimioterápico de rescate con drogas convencionales, teniendo en cuenta el estado funcional (performance status -PS-) del paciente (para evaluar la capacidad de tolerar las terapias), así como la identificación de los potenciales candidatos a un alo-TCPH.

Enfermedad recaída y refractaria primaria. Definiciones

La LMA es aceptada como una enfermedad oligoclonal dado que presenta una etiología genética heterogénea, por lo que el clon predominante al diagnóstico no necesariamente es el mismo responsable de la recaída⁽¹⁾.

A diferencia de la enfermedad refractaria primaria (ERP), la LMA recaída puede ser consecuencia de 3 causas subyacentes:

- enfermedad quimiosensible que fue parcialmente tratada y que desarrolla mutaciones adicionales;
- un subclon derivado del clon original predominante, inicialmente en baja frecuencia, pero que adquiere ventaja clonal durante el tratamiento de inducción por resultar resistente;
- LMA inducida por toxicidad del tratamiento.

Los primeros dos mecanismos son los más frecuentes, el último, suele ser el responsable de las recaídas tardías que ocurren luego de 3 años o más de haber logrado la RC. Con respecto a los patrones genéticos presentes al diagnóstico y a la recaída, un estudio demostró que en pacientes con estudio citogenético del grupo favorable (CBF, LPA), las aberraciones definitorias persisten en la recaída, pero los cambios en cariotipo y patrón mutacional ocurren en 47% y 46% de los casos; el grupo intermedio se caracteriza por la inestabilidad predominantemente a nivel molecular, y los del grupo desfavorable muestran pocos cambios en el perfil molecular pero alta inestabilidad del cariotipo⁽⁷⁾.

¿Cómo definimos enfermedad refractaria primaria y enfermedad recaída?. Lograr RC después de la quimioterapia de inducción es esencial para mejorar la supervivencia. En un trabajo que incluyó 6.000 pacientes con LMA, el 90% de los que estaban vivos a los 3-5 años de la inducción habían logrado RC después del tratamiento inicial⁽⁸⁾. Una cuestión a tener en cuenta es en qué momento definir RC en relación con el tratamiento realizado; frecuentemente, una médula ósea en regeneración puede confundirse con leucemia persistente, y al repetir la punción por ejemplo una semana después, se establece la obtención de RC. Por otro lado, algunas definiciones como RC con recuperación hematológica incompleta (RC_i) pueden ser problemáticas, ya que no especifican el momento del recuento de plaquetas o neutrófilos en relación con el examen de médula ósea⁽⁹⁾.

La resistencia depende de las características biológicas inherentes de la enfermedad, así como de las dosis y el tipo de antineoplásicos utilizados en la inducción.

Hasta hace pocos años, no había una definición clara o uniforme de ERP. La European LeukemiaNet (ELN) la definía como persistencia de blastos en sangre periférica (SP) y/o médula ósea (MO) luego de 1 ciclo de inducción. Esta definición requería que los pacientes estuvieran vivos sólo 7 días o más después de la finalización de la quimioterapia y con blastos en ese momento⁽¹⁰⁾. Claramente, es probable que se hayan encontrado casos clasificados como resistentes, y que con seguimiento adicional hubieran alcanzado la RC. Por lo tanto, la evaluación temprana serviría para proporcionar una idea de la eficacia antileucémica del régimen quimioterápico; esto lleva a la cuestión de si la depuración temprana (de la MO y SP) de las células blásticas es un objetivo importante de la terapia. Cuando se aplica a los regímenes “7+3” esta observación es válida, sin embargo, este aclaramiento puede ser, en realidad, una función de la intensidad de la terapia inicial (al menos en la enfermedad quimiosensible), por lo que regímenes más intensivos tienen mayor probabilidad de producir hipoplasia en la mayoría de los casos⁽⁹⁾. En otras palabras, los pacientes con enfermedad quimiosensible que demuestran una reducción temprana de la carga tumoral pueden ser “rescatados” por un segundo curso de similar intensidad o superior si no se encuentran en RC después del primero. Sin embargo, es poco probable que aquéllos con resistencia a las drogas de un esquema más intensivo (ej.: HIDAC) se beneficien de una mayor intensificación de la dosis⁽⁹⁾.

Actualmente, la ELN define como ERP a aquella que no logra RC o RC₁ 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⁽¹¹⁾.

Evaluación del paciente con LMA RR candidato a tratamiento de rescate

La SG estimada para los pacientes con LMA RR es menor del 10% a 3 años⁽³⁾. A la hora de tratar una LMA RR es fundamental establecer el pronóstico de la enfermedad y las posibilidades que tiene el paciente de obtener remisión y consolidación con alo-TCPH, que es el objetivo final del tratamiento. Para

esto, debemos determinar si el paciente es candidato o no a dicha estrategia terapéutica.

Muchos protocolos de tratamiento contemporáneos son edad-específicos y restringidos a pacientes jóvenes o mayores a un límite arbitrario. De hecho, el reconocimiento de que muchos adultos mayores no tolerarán la quimioterapia y morirán tempranamente como resultado del exceso de toxicidad, ha llevado a la confección de varios modelos pronósticos dirigidos a identificar pacientes no aptos para la terapia intensiva, enfoque que implica a la edad como principal predictor de éxito o fracaso del tratamiento.

La edad *per se* no debe ser la variable para ofrecer o no terapia intensiva a un paciente con LMA de reciente diagnóstico o en RR⁽¹¹⁾. Si bien en el trabajo de Walter R y col. del 2011 la edad avanzada y el PS fueron los predictores más importantes de mortalidad relacionada al tratamiento (MRT), los modelos que contenían múltiples variables fueron más precisos que la edad o PS; la eliminación de la edad de estos modelos afectó mínimamente la precisión predictiva. Esto sugiere que la edad es, principalmente, un sustituto de otras covariables⁽¹²⁾.

Diversos autores desarrollaron sistemas para identificar factores pronósticos asociados a disminución de la supervivencia en la recaída.

El grupo HOVON y SAKK desarrollaron un índice pronóstico basado en un análisis multivariado de 667 pacientes con LMA en 1R (entre 1.540 pacientes con LMA de novo de 15-60 años de edad). Este índice es, tal vez, el más difundido; conocido como índice EPI (European Prognostic Index), identifica 4 variables adversas relevantes: 1) edad avanzada; 2) duración de la 1^{era} RC <1 año; 3) estudio citogenético (CTG) de mal pronóstico al diagnóstico y 4) alo-TCHP previo. Las variables con mayor impacto fueron la duración 1^{era} RC <1 año y el CTG al diagnóstico (de 0 a 5 puntos), seguida de la edad a la recaída (0 a 2 puntos) y el alo-TCPH previo (2 puntos). Este puntaje tiene un rango teórico que va de 0 a 14 (**Tabla 1**). Utilizando este sistema de estratificación se definieron tres grupos de riesgo: un grupo favorable A (SG del 70% a 1 año y 46% a los 5 años), un grupo de riesgo intermedio B (SG del 49% a 1 año y 18% a los 5 años), y un grupo de riesgo C (SG de 16% a 1 año y 4% a los 5 años)⁽⁴⁾ (**Figura 1**).

Tabla 1. Índice pronóstico (0-14 puntos) para pacientes con LMA en primera recaída (Adaptado de Breems D y col.)⁽⁴⁾

Prognostic Factor	Coefficient	Points
RFI, relapse-free interval from first complete remission, months		
> 18	0	0
7-16	0.69	3
≤ 6	1.28	5
CYT, cytogenetics at diagnosis		
t(16;16) or inv (16)	0	0
t(8;21)	0.68	3
Other†	1.19	5
AGE, age at first relapse, years		
≤ 35	0	0
36-45	0.21	1
> 45	0.47	2
SCT, stem-cell transplantation before first relapse		
No SCT	0	0
Previous SCT (autologous or allogeneic)	0.49	2

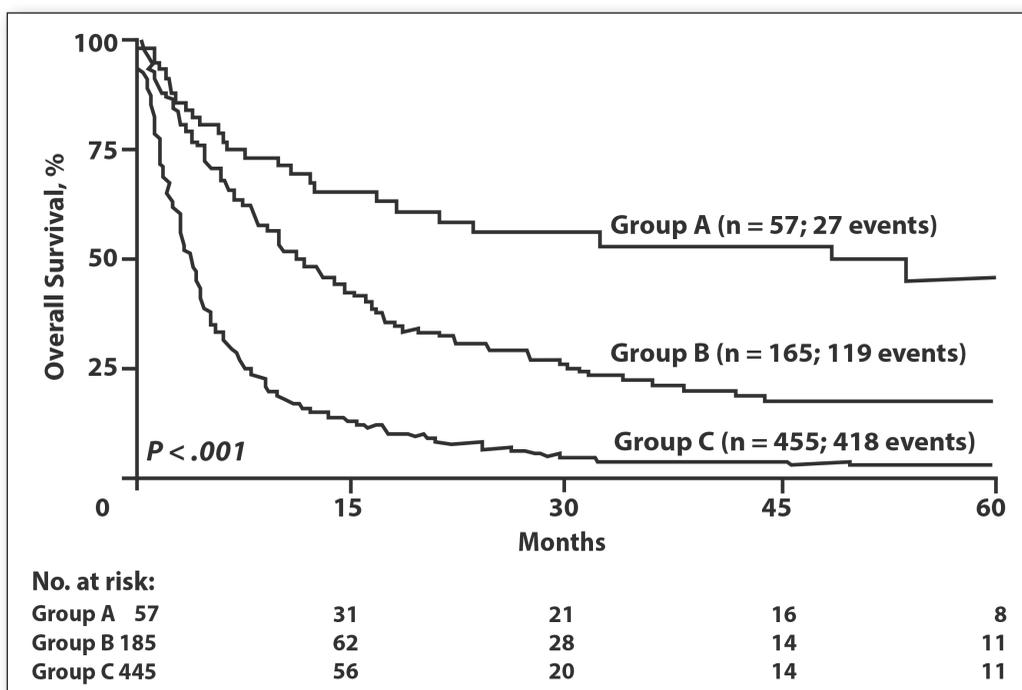


Figura 1. Tasas de supervivencia global de LMA en 1ra recaída de acuerdo a grupo pronóstico favorable (Group A), intermedio (Group B), desfavorable (Group C). (Adaptado de Breems D y col.)⁽⁴⁾

El índice EPI estima el resultado de los pacientes en 1R y podría identificar a los candidatos para el tratamiento de rescate convencional o para terapias en investigación. La tasa de 2da RC con el tratamiento de reinducción fue de 85% en el grupo A, de 60% en

el B, y de 34% en el C.

Con respecto a los pacientes con ERP, el Grupo Italiano de Trasplante de Médula Osea (GITMO) evaluó a 227 pacientes trasplantados en esta condición, con un rango de edad de 18-72 años. Definie-

ron refractariedad primaria como la falla en lograr RC luego de 2 ciclos de inducción estándar o luego de 1 ciclo intensivo con HIDAC y una antraciclina. El 64% de los pacientes correspondían a LMA de novo y el 58% tenían cariotipo de riesgo intermedio/alto. Del análisis multivariado, 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. De estos factores se estableció un índice de puntuación que estratificó a la población en 3 grupos: índice 0 (0 - 1 factor adverso), con una SG del 46% a 1 año y de 32% a los 3 años; pacientes con

índice 1 (2 factores adversos) SG de 24% al año y 10% a los 3; y los que presentan un índice 2 (3 - 4 factores adversos), donde solamente el 15% y el 3% estarán vivos a 1 y 3 años, respectivamente⁽¹³⁾ (**Figura 2**). Este índice, específico para ERP, es capaz de identificar a pacientes con una supervivencia esperada aceptable (32% a 3 años para pacientes con un índice de 0) comparado con aquéllos con índice de 2. Los autores sugieren, frente a una ERP, evitar exponer a los pacientes a repetidos ciclos inútiles de quimioterapia y, al menos para aquéllos con ≤ 60 años de edad, plantear una estrategia alternativa urgente basada en el alo-TCPH, como por ejemplo un trasplante haploidéntico⁽¹³⁾.

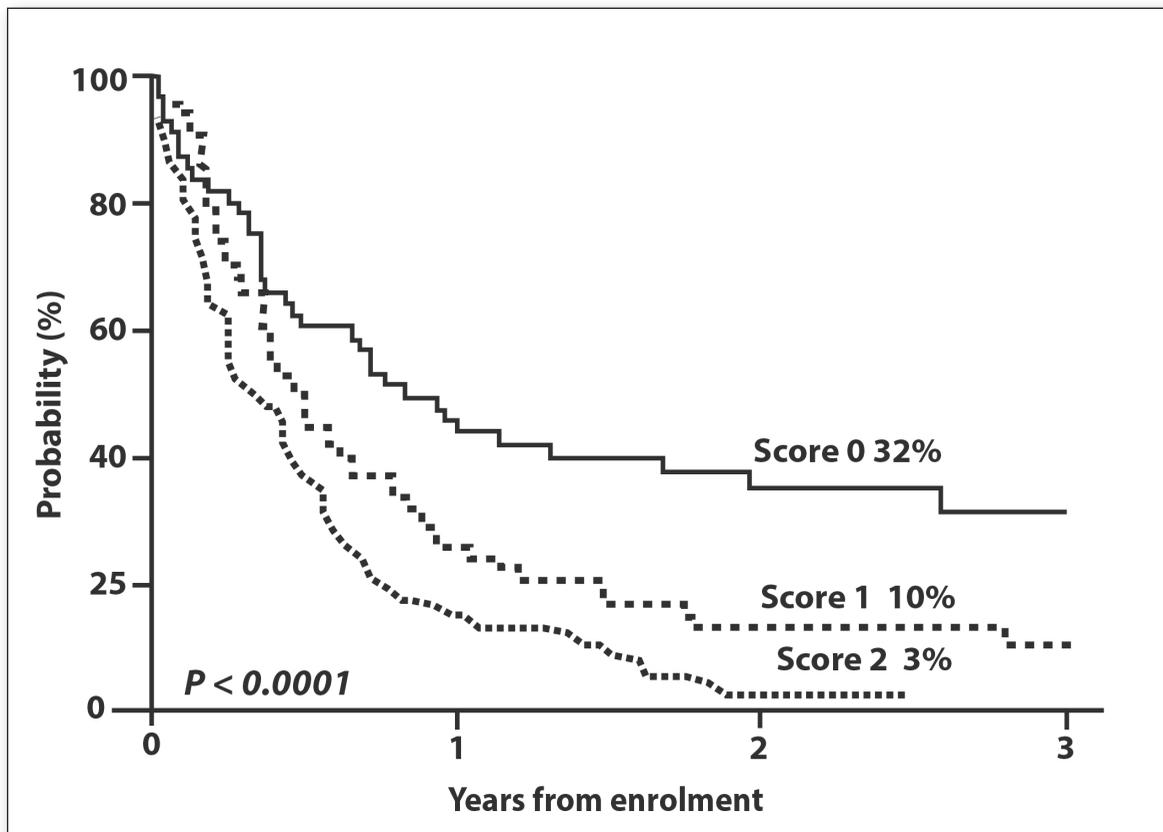


Figura 2. Tasas de supervivencia global en pacientes con enfermedad refractaria primaria de acuerdo a 3 categorías de riesgo: índice 0, índice 1, índice 2. (Adaptado de Todisco E y col.)⁽¹¹⁾

Introducción al tratamiento de rescate con quimioterapia intensiva convencional

Como fue mencionado, es probable que en muchos pacientes la recaída sea el resultado de la persistencia de un clon refractario a la “aparentemente” terapia inicial efectiva. La recaída no es un indicador de que tal tratamiento haya fracasado, sino simplemente 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 RR y, en ausencia de un tratamiento estandarizado, la recomendación es ofrecer el enrolamiento en un ensayo clínico, situación no disponible para nosotros en la mayoría de los casos^(1,2,11,14,15).

Se estima que el 40-60% de los pacientes recaídos pueden alcanzar 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^(16,17).

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 mínima posibilidad de curación usando drogas alternativas o agentes en fases tempranas de investigación⁽¹⁶⁾.

Como ya se comentó, a los pacientes con LMA RR y físicamente aptos se les administra quimioterapia de rescate para obtener una 2^{da} RC que permita proceder a un alo-TCPH. Sin embargo, a largo plazo, las tasas de supervivencia siguen siendo bajas, no solo por la dificultad en obtener una respuesta adecuada para lograr el “puente al trasplante”, sino también por otros factores no menores, propios del paciente, como ser la presencia de comorbilidades, la edad, las toxicidades residuales de los tratamientos previos, las dificultades en la accesibilidad al alo-TCPH y otros que, limitan este proyecto en una gran cantidad de enfermos⁽¹⁾.

De un modo práctico, podemos resumir el tratamiento de la LMA RR, de la siguiente manera:

- Si ha transcurrido 1 año o más entre la RC1 (obtenida con un régimen convencional) y la recaída, reexponer al paciente al mismo tratamiento es una táctica racional y con resultados satisfactorios.

- Para los pacientes con recaídas tempranas o ERP existen actualmente un gran número de drogas en investigación, por lo que la caracterización de la enfermedad resulta esencial en términos de inmunofenotipo, citogenética y molecular, para considerar el uso de estas drogas en el contexto de ensayos clínicos^(3,5).

El objetivo de la terapia de rescate es reducir la carga leucémica; cuanto menor sea la carga tumoral, mejor será el resultado a largo plazo. Entonces, una vez que se haya decidido administrar el tratamiento de rescate, el siguiente reto es elegir el régimen más adecuado y efectivo.

Dada la ausencia de estudios randomizados y comparativos, no hay evidencia de la superioridad de un esquema sobre el otro, por lo que la elección se basa, frecuentemente, en la preferencia y experiencia del equipo tratante.^(1,17)

A modo esquemático, se pueden clasificar las estra-

tegias terapéuticas en: 1) quimioterapia citotóxica intensiva (combinaciones de drogas), 2) tratamiento de baja intensidad (hipometilantes, bajas dosis de Ara-C, soporte médico) y 3) nuevos agentes. Los últimos 2 serán abordados en otros capítulos de este material.

Rescate con quimioterapia citotóxica

Citarabina: es un análogo nucleósido específico de la fase S del ciclo celular y considerado uno de los fármacos antileucémicos más potentes. Componente principal de la mayoría de los regímenes de inducción, consolidación y rescate, la respuesta en la LMA es compleja y relacionada con la dosis y duración de la infusión⁽¹⁸⁾. Se describieron diversos mecanismos de resistencia, que incluyen interferencia con la absorción celular de Ara-C por agotamiento de los transportadores de membrana, interferencia metabólica con el paso a su metabolito citotóxico trifosfato ara-CTP, la desaminación del metabolito Ara-C y competencia en la incorporación al ADN. Teóricamente, algunos de estos mecanismos de resistencia pueden ser parcialmente superados aumentando la dosis de Ara-C, sin embargo, hay muy poca información bibliográfica en referencia a estos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Por lo expuesto, si las dosis más altas de Ara-C pueden superar la refractariedad a la terapia de inducción o beneficiar a los pacientes recaídos aún no está claro^(18,19).

Las dosis altas de citarabina (HIDAC) han sido y son el pilar del tratamiento de la quimioterapia de rescate; su uso se remonta a los años 80. Existe una variabilidad significativa de la dosis dentro del espectro de HIDAC. Algunos esquemas usan Ara-C como monoterapia y otros en combinación con otros agentes^(19,20).

Herzig y col. estudiaron hace varios años dosis escaladas de Ara-C como monoterapia en pacientes con LMA RR, y publicaron que la mejor relación eficacia/toxicidad se había obtenido con una dosis total de 36 g/m² administrada a lo largo de 12 dosis durante un curso de 6 días (ARA-36)⁽²¹⁾. Desde ese tiempo y hasta la fecha, los datos disponibles referentes al régimen y dosis óptimas 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 al 35% de los pacientes proceder a un alo-TCPH⁽²²⁾. Otro estudio reciente y retrospectivo no mostró diferencias entre los pacientes que habían recibido Ara-C 36 g/m² y aquéllos que la recibieron en esquemas combinados de dosis altas o intermedias⁽²³⁾.

En un esfuerzo por mejorar los resultados de los pacientes con LMA RR, se han estudiado varios regímenes de tratamiento. La mayoría de estos combinan drogas adicionales al Ara-C: antraciclinas (Ara-C + antraciclina), mitoxantrona y etopósido (esquema MEC), fludarabina y filgrastim (FLAG) ± idarrubicina (FLAG-IDA), cladribina y filgrastim ± antraciclina (CLAG-antraciclina), clofarabina + filgrastim (GCLAC), son las combinaciones más estudiadas. Llamativamente, casi no existen estudios que hayan reproducido los resultados de los trabajos de referencia⁽²⁴⁾.

La **Tabla 2** (VER PÁGINA 98) enumera algunos de los diferentes esquemas usados en el rescate y sus resultados⁽¹⁾.

Combinaciones de drogas con citarabina

1. Antraciclinas: es común asociar alguna antraciclina al Ara-C (idarrubicina, daunorrubicina, mitoxantrona) aun cuando el beneficio real de esta práctica es controvertido. Un estudio del año 85 comparó HIDAC 36 g/m² solo, con HIDAC + daunorrubicina/doxorubicina durante 3 días, demostrando mayor tasa de RC con la asociación (56% versus 20%)⁽²⁵⁾. Sin embargo, otro de 1999 y con mayor número de pacientes, comparó HIDAC-36 con HIDAC-36 + 3 días de mitoxantrona y, si bien la tasa de RC fue ligeramente superior, las tasas de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SG fueron similares en ambas ramas⁽²⁶⁾.

2. Análogos de purinas: producen sinergismo con el Ara-C cuando se los administra previamente a su infusión (promedio 3-4 horas antes), aumentando las concentraciones intracelulares de trifosfato de citarabina (ara-CTP), metabolito activo de la droga⁽²⁷⁾. Producen también inducción de apoptosis por alteración del potencial de membrana mitocondrial. Clofarabina se diferencia de

fludarabina y cladribina en que posee una alta resistencia a su fosforilación, es más potente como inhibidor de la síntesis de ADN, y tiene una alta permanencia como forma activa en los blastos leucémicos⁽²⁸⁾. Varios trabajos fueron publicados en pacientes con LMA de novo y en LMA RR, con resultados promisorios cuando se combinan con Ara-C ± antraciclinas ± filgrastim⁽¹⁾.

Fludarabina se estudió en el contexto de LMA RR en combinación con HIDAC (esquema FLA), con o sin el agregado de filgrastim (FLAG), obteniendo tasas de RC del 46-63%⁽²⁹⁾. El agregado de idarrubicina (FLAG-IDA) es frecuente a pesar de que no hay una evidencia firme de mayor efectividad con la antraciclina⁽³⁰⁾. En el trabajo randomizado del MRC AML-HR, FLA no produjo tasas de RC superiores a la rama comparativa con esquema ADE (61% versus 63%), de hecho, la SG a 4 años fue menor (16% versus 27%). El agregado de filgrastim (FLAG) tampoco mejoró el resultado sobre FLA solo (RC 58% versus 61%)⁽³¹⁾.

A pesar de la evidencia, FLAG-IDA es un esquema muy difundido y utilizado como esquema de rescate alternativo a Ara-C monoterapia.

Cladribina produjo tasas de RC que oscilan entre el 38% y 58% cuando se combina con HIDAC (esquema CLAG)⁽¹⁾. Se cree que esta combinación es superior a FLA por presentar mayor inhibición de la proliferación blástica e inducción de apoptosis. Las mejores respuestas se observaron con el agregado de mitoxantrona (CLAG-M)⁽³²⁾. En el estudio de este esquema se evaluaron 118 pacientes con LMA RR (78 con ERP y 40 recaídos). Se obtuvo una tasa de RC del 58%, con una SG y SLE a 4 años del 14% y 30%, respectivamente. El recuento de glóbulos blancos >10.000/mm³ y la edad >34 años fueron factores adversos para fallo del tratamiento. El cariotipo adverso se asoció con una disminución de la tasa de RC comparado con pacientes con CTG intermedio y de buen pronóstico (44% versus 54% versus 100%, respectivamente). Sin embargo, se enfatiza que esta tasa de RC del 44% en una LMA RR y con cariotipo desfavorable es mejor que la de otros trabajos⁽³²⁾.

Tabla 2. Esquemas de rescate convencionales en pacientes con LMA RR
(Adaptado de Ramos N y col.)⁽¹⁾

Regimen	Agents	CR	TMR or 30 Day Mortality
HIDAC	Cytarabine 3 g/m ² every 12 h days 1-6	32%-47%	12%-15%
FLAG FLAG-IDA	Fludarabine 30 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 2 mg/m ² days 1-5 G-CSF 5 mcg/kg day 0 until ANC recovery	48%-55%	10%-11%
	Fludarabine 30 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 2 mg/m ² days 1-5 G-CSF 300 mcg day 0 until ANC recovery Idarubicin 8 mg/m ² days 1-3	63%	17%
FLA	Fludarabine 30 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 2 g/m ² days 1-5	61%	7%
CLAG CLAG-M	Cladribine 5 mg/m ² days 2-6 Cytarabine 2 g/m ² days 2-6 G-CSF 300 mcg days 1-6	38%-50%	0%-17%
	Cladribine 5 mg/m ² days 1-5 Cytarabine 2 g/m ² days 1-5 G-CSF 300 mcg days 0-5 Mitoxantrone 10 mg/m ² day 1-3	50%-58% (53% after first course)	0%-7%
MEC	Mitoxantrone 6 mg/m ² day 1-6 Etoposide 80 mg/m ² day 1-6 Cytarabine 1 g/m ² days 1-6	59%-66%	3%-6%
	Mitoxantrone 8 mg/m ² day 1-5 Etoposide 100 mg/m ² day 1-5 Cytarabine 1 g/m ² days 1-5	18%-24%	7%-11%
MEC/Decitabine	Decitabine 20 mg/m ² days 1-10 Mitoxantrone 8 mg/m ² days 16-20 Etoposide 100 mg/m ² days 16-20 Cytarabine 1 mg/m ² days 16-20	30% (CR + CRp + CRi = 50%)	20%
EMA-86	Mitoxantrone 12 mg/m ² days 1-2 Cytarabine 500 mg/m ² CI days 1-3 & 8-10 Etoposide 200 mg/m ² CI days 8-10	60%	11%
MAV	Mitoxantrone 10 mg/m ² days 4-8 Cytarabine 10 mg/m ² CI days 1-8 Etoposide 100-120 mg/m ² days 4-8	58%	11%
FLAD	Fludarabine 30 mg/m ² days 1-3 Cytarabine 2 mg/m ² days 1-3 Liposomal daunorubicin 100 mg/m ² days 1-3	53%	7.5%
FLAM	Flavopiridol 50 mg/m ² days 1-3 Cytarabine 2 mg/m ² / 72 h starting day 6 Mitoxantrone 40 mg/m ² day 9	28%-43%	5%-28%
Hybrid FLAM	Flavopiridol 30 mg/m ² bolus, 60 mg/m ² over 4 h days 1-3 Cytarabine 2 mg/m ² / 72 h starting day 6 Mitoxantrone 40 mg/m ² day 9	40%	9%
Clofarabine Cytarabine	Clofarabine 40 mg/m ² days 2-6 Cytarabine 1 mg/m ² days 1-5	28%-51%	6.2%-13%
	Clofarabine 40 mg/m ² days 1-5; Cytarabine 1 mg/m ² days 1-5 Clofarabine 22.5 mg/m ² days 1-5; Cytarabine 1 g/m ² days 1-5		
GCLAC	Clofarabine 25 mg/m ² days 1-5; Cytarabine 2 g/m ² days 1-5 G-CSF 5 mg/kg day 0 until ANC recovery	46%, (CR + CRp 61%)	13%

Clofarabina con dosis intermedias de Ara-C (1 g/m²) mostró tasas de RC del 35-51% en diversos trabajos⁽¹⁾. G-CLAC es un esquema que combina clofarabina con HIDAC (2 g/m²) y filgrastim, mostrando resultados similares (RC 46%); estas respuestas fueron independientes de la edad, del riesgo citogenético y del número de rescates previos⁽³³⁾. Un estudio retrospectivo comparó 50 pacientes que recibieron G-CLAC contra 101 que habían recibido FLA o FLAG, demostrando mejores tasas de RC, sorprendentemente, en pacientes con ERP o recaídas tempranas y en aquéllos con cariotipo desfavorable (46%, 27% y 20%, respectivamente); también prolongó significativamente la SG y la mitad de los pacientes pudieron realizar un alo-TCPH. Otro dato alentador es que 5 pacientes que habían sido refractarios a fludarabina entraron en RC luego G-CLAC⁽³⁴⁾. Sin embargo, otro trabajo de fase II publicado recientemente, comparó CIA (clofarabina + idarrubicina + Ara-C) con FIA (fludarabina + idarrubicina + Ara-C) en 81 pacientes. Las tasas de RC, SLE y SG fueron similares entre ambos (CIA 38%, 2 meses y 6,3 meses *versus* FIA 30%, 1,9 meses y 8 meses, respectivamente); la frecuencia de eventos adversos y mortalidad temprana también fueron similares⁽³⁵⁾.

Mitoxantrona, etopósido y citarabina (MEC), es un esquema que fue evaluado extensamente en pacientes con LMA RR, con múltiples variaciones en las dosis y formas de administración a lo largo de los años, resultando en tasas de RC entre 18% y 66%, con resultados aparentemente superiores cuando se administran las drogas en esquemas secuenciales⁽¹⁾. Una revisión retrospectiva evaluó a 162 pacientes tratados con CLAG *versus* MEC, resultando en tasas de RC superiores con CLAG (38% *versus* 24%); en pacientes con ERP fue de 45% con CLAG y 22% con MEC. La mediana de SG fue de 7,3 meses y 4,5 meses, respectivamente (p=0,05)⁽³⁶⁾.

Los hipometilantes presentan sinergismo citotóxico y apoptótico cuando se combinan con antineoplásicos convencionales. Estos efectos son mayores cuando se dan antes (“*priming*”) de la quimioterapia. Un estudio reciente de fase II evaluó el efecto de **decitabina** como “*priming*” 5 días previos a MEC (Dec/MEC), en 52 pacientes con LMA RR, y comparó los resultados con

2 esquemas convencionales utilizados en esa institución (CLAG-M y G-CLAC). Los resultados no mostraron superioridad de este esquema frente a los controles: RC con Dec/MEC 21,6%, CLAG-M 39%, G-CLAC 49%, de hecho, mostró mayor MRT (15% *versus* 7% y 0% con CLAG-M y G-CLAC, respectivamente), con SG similar en las 3 cohortes; por lo expuesto, decitabine como “*priming*” no muestra superioridad frente a otros regímenes basados en Ara-C⁽³⁷⁾.

Consideraciones sobre el uso de G-CSF como “*priming*” en esquemas de rescate

Se sabe que G-CSF moviliza las células neoplásicas que están en reposo a entrar en el ciclo celular para aumentar los efectos citotóxicos de los drogas ciclo-específicas, como Ara-C. Sin embargo, el efecto cebador del G-CSF sigue siendo controvertido. Aunque un estudio controlado aleatorizado reveló una supervivencia superior con G-CSF en pacientes con LMA de riesgo estándar, otros estudios no lo demostraron⁽³⁸⁾.

Un trabajo actual administró filgrastim del día 1 al 14 formando parte de un esquema con bajas dosis de Ara-C y aclarrubicina (CAG), en pacientes con LMA de novo y RR. Se registró el recuento pre-tratamiento de glóbulos blancos, neutrófilos y blastos en SP, y el recuento máximo observado durante 14 días para determinar la razón de esas 3 variables (GBratio, Nratio, Blratio, respectivamente).

El GBratio predijo con más certeza la chance de lograr RC después del tratamiento con CAG en pacientes con LMA de novo. Un Blratio bajo significó que el recuento de blastos disminuye progresivamente con CAG a pesar de la administración de G-CSF, con mejor tasa de RC en pacientes con una depuración rápida de SP, a diferencia de aquellos pacientes con Blratio alto. El Blratio alto se asoció con impacto negativo en la tasa de RC (26% *versus* 72%, p=0,005).

También se vio que un Nratio elevado en pacientes de novo significa la preservación de las células progenitoras hematopoyéticas.

Por el contrario, en pacientes RR no se pudo predecir la respuesta clínica basada en los aumentos de glóbulos blancos, neutrófilos o blastos; varios factores como la resistencia adquirida a las drogas y la toxicidad de las células progenitoras hematopoyéticas normales debido a tratamientos previos podrían

influir en el valor predictivo de estos parámetros. Los autores concluyen que el aumento de blastos no debe ser usado como un marcador subrogante del efecto “priming” del G-CSF y la chance de lograr RC, y el aumento del ratio de glóbulos blancos⁽³⁸⁾. Como conclusión del tratamiento de rescate convencional, a pesar de la escasez de estudios randomizados, aleatorizados y controlados entre los diferentes esquemas, las tasas globales de remisión son com-

parables entre sí, con cifras de RC que van del 40-60% en promedio.

El médico tratante debería optar por el régimen con el cual posea más experiencia y siempre teniendo en cuenta el estado funcional del paciente para predecir la tolerabilidad al mismo.

En la **Tabla 3** vemos los esquemas sugeridos por el panel de expertos de la ELN en las guías publicadas este año⁽¹¹⁾.

Tabla 3. Esquemas de rescate convencionales en pacientes con LMA RR sugeridos por ELN (Adaptado de Döhner H y col.)⁽¹¹⁾

IDAC (with or without anthracycline)	IDAC (1000-1500 mg/m ² IV over 3 h q12 h, d 1-3 [500-1000 mg/m ² in patients >60 y); or 1000-1500 mg/m ² IV over 3 h d 1-5 or 6 [500-1000 mg/m ² in patients >60 y]); with or without daunorubicin 45-60 mg/m ² , IV, d 1-3; idarubicin 8-10 mg/m ² , IV, d 3-5; or mitoxantrone 8-10 mg/m ² , IV, d 1-3
FLAG-IDA	Fludarabine 30 mg/m ² IV, d 2-6; cytarabine 1500-2000 mg/m ² IV over 3 h, starting 4 h after fludarabine infusion, d 2-6; idarubicin 10 mg/m ² IV, d 2-4; G-CSF 5 µg/kg, SC, d 1-5; additional G-CSF may be administered starting 7 d after end of chemotherapy until WBC count >500/ul Consider dose reduction in patients >60 y; fludarabine 20 mg/m ² ; cytarabine 500-1000 mg/m ² ; idarubicin 8 mg/m ²
MEC	Mitoxantrone 8 mg/m ² , d 1-5; etoposide 100 mg/m ² , d 1-5; cytarabine 1000 mg/m ² , d 1-5
Allogeneic HCT	Consider transplantation for patients with primary refractory disease, for patients in second CR or with major cytoreduction but still active disease following salvage therapy Consider second transplantation under certain conditions (see "Salvage treatment") Perform early HLA typing

Conclusiones

La quimioterapia de rescate convencional para la LMA RR ha sido, en gran medida, insatisfactoria, y la mayoría de los pacientes no logran remisiones duraderas a largo plazo.

La única opción potencialmente curativa sigue siendo el alo-TCPH, pero los regímenes de reinducción son necesarios para controlar la enfermedad antes del trasplante.

En este escenario, la citarabina continúa siendo el pilar del tratamiento, como monoterapia o formando parte de esquemas con otras drogas, principalmente antraciclinas y análogos de purinas.

La capacidad de éstos para lograr la remisión es mayor en pacientes que recibieron sólo una línea previa de tratamiento, y especialmente en aquéllos con una duración de RC1 de 1 año o más.

Con el advenimiento de los estudios modernos de secuenciación y de las múltiples nuevas drogas dirigidas a alteraciones moleculares específicas, es de esperar una terapia personalizada o “a medida” basada en el perfil génico y en la sensibilidad ex vivo

a los fármacos. En un futuro, es tentador especular que tal habilidad para adaptar la terapia con precisión podría anular la necesidad de quimioterapia de rescate tradicional.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Ramos N, Mo C, Karp J 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. Dinardo C, Ravandi F. How Do We Treat Patients with Relapsed/Refractory AML?. Oncology Times. 2015; 37:14-15.

4. 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.
5. Bose P, Vachhani P, Cortes J. Treatment of Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options in Oncol*. 2017;18:17.
6. Short N, Kantarjian H, Ravandi F y col. A Phase I/II Randomized trial of Clofarabine or Fludarabine added to Idarubicin and Cytarabine for Adults with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;18:1-8.
7. 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.
8. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X y col. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1766-1771.
9. Ravandi F. Primary Refractory Acute Myeloid Leukaemia - in Search of Better Definitions and Therapies. *Br J Haematol*. 2011;155: 413-419.
10. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ y col. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003; 21:4642-4649.
11. 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.
12. Walter RB, Othus M, Borthakur G y col. Prediction of Early Death After Induction Therapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Pretreatment Risk Scores: A Novel Paradigm for Treatment Assignment. *J Clin Oncol*. 29:4417-4423.
13. 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.
14. NCCN. Acute Myeloid Leukemia NCCN Guidelines. *NCCN Clin Pract Guidelines Oncol*. 2017; 3.2017:1.108.
15. 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.
16. Gyurkocza B, Lazarus HM, Giralto S. Allogenic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with AML Not Achieving Remission: potentially curative therapy. *Bone Marrow Transplantation*. 2017:1-8.
17. Estey E, Komblau S, Pierce S y col. A stratification system for evaluating and selecting therapies in patients with relapsed or primary refractory acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1996;88:756.
18. Wolach O, Itchaki G, Bar-Natan M y col. High-dose cytarabine as salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia—is more better or more of the same?. *Hematol Oncol*. 2016;34 28-35.
19. Cros E, Jordheim L, Dumontet C y col. Problems related to resistance to cytarabine in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2004; 45:1123-1132.
20. 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.
21. Herzig R, Wolff S, Lazarus H y col. High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia. *Blood*. 1983; 62:361-369.
22. 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.

23. Hilden P, Devlin S, Rampal R y col. High-dose cytarabine monotherapy versus intermediate or high-dose cytarabine in combination with other agents as second-line salvage therapy in patients with acute myeloid leukemia who did not respond to initial induction therapy [abst]. *Blood*. 2013; 122:2695.
24. Mangan J, Luger S. Salvage Therapy for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2011;2:73-82.
25. Herzig R, Lazarus H, Wolff S y col. High-dose cytosine arabinoside therapy with and without anthracycline antibiotics for remission reinduction of acute nonlymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 1985; 3:992-7.
26. Karanes C, Kopecky K, Head D y col. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leukemia Research*. 1999; 23:787-794.
27. Robak T. Purine Nucleoside Analogues in the Treatment of Myeloid Leukemias. *Leuk Lymphoma*. 2003; 44:391-409.
28. Ghanem H, Kantarjian H, Ohanian M y col. The role of clofarabine in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54:688-698.
29. Lee S, Yang D, Ahn J y col. The clinical outcome of flag chemotherapy without idarubicin in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *J Korean Med Sci*. 2009;24:498-503.
30. Virchis A, Koh M, Rankin P y col. Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukaemia or myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2004;124:26-32.
31. 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.
32. Wierzbowska A, Robak T, Pluta A y col. Clofarabine 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.
33. Becker P, Kantarjian H, Appelbaum F y col. Clofarabine with high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) priming for relapsed and refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2011;155:182-189.
34. 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.
35. Short N, Kantarjian H, Ravandi F y col. A phase I/II randomized trial of clofarabine or fludarabine added to idarubicin and cytarabine for adults with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017;Jul 18:1-8. [Epub ahead of print].
36. Price S, Lancet J, George T y col. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: Is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens. *Leuk Res*. 2011; 35:301-304.
37. 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].
38. Minakata D, Fujiwara S, Ikeda T y col. Relationship between white blood cell count elevation and clinical response after G-CSF priming chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2017 May 15. [Epub ahead of print].