

# Leucemia mieloblástica aguda (LMA) en Argentina: progresando

Acute myeloblastic leukemia (AML)  
in Argentina: improving

Dupont J

jcdupont643@gmail.com

*Hematología, CEMIC*



COMENTARIO  
EDITORIAL

HEMATOLOGÍA  
Volumen 21 n° 1: 31-33  
Enero - Abril 2017

**Palabras claves:** Leucemia mieloblástica aguda,  
Citogenética,  
Trasplante alogénico,  
Quimioterapia.

**Keywords:** Acute myeloblastic leukemia,  
Cytogenetics,  
Allogeneic transplant,  
Chemotherapy.

## Sr. Editor:

El trabajo cooperativo expuesto por los autores sobre la respuesta y evolución de 222 pacientes con LMA (no promielocítica) de hospitales de Buenos Aires y La Plata, renueva el interés sobre esta patología en nuestro medio. El conocimiento de los factores de pronóstico citogenéticos y moleculares puede cambiar dogmas fatalistas<sup>(1)</sup> y refinar el arte milenario de pronosticar que se le asigna al médico<sup>(2)</sup>.

La LMA es una enfermedad de incidencia no registrada en nuestro medio.

Aproximadamente 3/100.000 casos anuales en la década de 40-50 años y 35/100.000 en la de de 70-80

años es reportada por el registro sueco<sup>(3)</sup>. La opción típica en inducción es el régimen "7+3" de Yates (CALGB)<sup>(4)</sup> combinado con una secuencia de consolidaciones con mayores dosis y/o trasplante alogénico. Una cantidad de pacientes no califica para tratamientos considerados intensivos y se los coloca en esquemas de bajas dosis (AraC, 5AZA) y aun en tratamientos de sostén considerados paliativos.

En el estudio presentado por los autores, el 89% recibió "7+3" y el 11% tratamientos alternativos o soporte en parte casi iguales. La respuesta completa fue de 69,4 %. El 11,7 % de los pacientes pudo

catalogarse de pronóstico citogenético favorable, y su supervivencia global fue de 60% a los 5 años de observación máxima. El resto de los pacientes en el cual las combinaciones de pronóstico citogenético, edad y leucocitos se superponen, la supervivencia al mismo plazo aproximó el 20%. Más allá del estado post inducción (RC vs noRC), la edad mayor a 60 años y la LMA secundaria siguieron representando a grupos de pronóstico adverso en este estudio<sup>(5)</sup>.

El trasplante alogénico es considerado el mejor tratamiento de consolidación para pacientes con riesgo intermedio en una amplia variedad de donantes e intensidades de acondicionamiento<sup>(6)</sup>. En este estudio retrospectivo, en el grupo de pronóstico intermedio, se indicó trasplante alogénico en 50 pacientes como tratamiento de consolidación, y fue el grupo con menor índice de recaídas (21%) comparado con los pacientes que recibieron 2 a 4 ciclos de quimioterapia (39%), tendencia que al tiempo del análisis estadístico no fue significativo.

Por último, el estudio reporta una mortalidad temprana cercana a 10%, lo que representa un buen estándar para nuestro medio, y claramente revela una mejoría del soporte transfusional e infectológico y potencialmente del estado general de salud general previo a la leucemia.

En ámbitos de nuestra región, Lima y col.<sup>(7)</sup> reportaron las características clínicas y los resultados de 241 pacientes brasileños no seleccionados con LMA (excluyendo promielocítica), de 2 hospitales universitarios, entre noviembre de 2005 y abril de 2015: pronóstico genético favorable (16%), intermedio (64%) y adverso (20%). De los 202 pacientes evaluables, el 57% lograron RC según el riesgo citogenético (33%, 64% y 77% para los adversos, intermedios y favorables, respectivamente ( $p < .001$ )). Dieciséis por ciento fueron perdidos en seguimiento y 42% tuvieron muertes tempranas, las cuales los autores adscriben a déficit de soporte e infraestructura. La supervivencia global por grupos de pronóstico fue de 39, 19 y 4% a 3 años en los grupos favorable, intermedio y adverso, respectivamente. Importante es que la edad promedio de los pacientes en Brasil fue de 45 años. Con respecto a la edad, en estudios en América Latina se han publicado recientemente datos retrospectivos de Méjico<sup>(8)</sup>, de 499 pacientes con LMA con una edad promedio de 43 años (incluía 35,5% de pacientes con leucemia promielocítica). En el estudio presente la

edad mediana fue de 54 años, aunque sólo se evaluaron pacientes de <75 años. Como ejemplo, la edad promedio de los pacientes en estudios en Estados Unidos<sup>(9)</sup>, Gran Bretaña<sup>(10)</sup> y resto de Europa<sup>(11)</sup>, es aproximadamente 20 años mayor que los reportados en América Latina.

Los autores del presente estudio destacan que el 85% de los pacientes tuvieron estudios citogenéticos aceptables para caracterizar su pronóstico, lo que puede considerarse un estándar elevado en nuestro medio. Los estudios moleculares (que no se analizaron) constituyen un desarrollo local más reciente, por lo que la ausencia de datos es justificada. La adición de las consolidaciones, la inclusión del trasplante alogénico, el soporte hemoterapéutico e infectológico produjeron un incremento en la expectativa de respuesta y supervivencia en este grupo de pacientes en relación al 43% de remisiones completas y una media de supervivencia de 6 meses en un estudio también nacional publicado hace más de 20 años<sup>(12)</sup>. El incremento parece exiguo en relación al tiempo transcurrido y a la cantidad de esfuerzos invertidos en este segmento de la oncología hematológica.

Las curas se producen en los pacientes más jóvenes y con alteraciones genéticas y moleculares de “buen pronóstico”, que no representan a la mayoría de los pacientes con LMA. El reconocimiento de las mutaciones que involucran a los genes *CEBPA*, la nucleofosmina 1 (*NPM1*) y a la isocitrato deshidrogenasa 2 (*IDH2*) han sido asociadas con mejor pronóstico; en sentido contrario, las mutaciones *FLT3-ITD*, *TP53*, *ASXL1* y otras ejercen un pronóstico adverso<sup>(13)</sup>.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos ha sido utilizado en sus variantes alternativas de donantes no relacionados y familiares haplotipo idénticos con una relación eficacia/toxicidad comparable al trasplante de donante familiar idéntico<sup>(14)</sup>. Las recomendaciones, en general, incluyen a las variantes alternativas<sup>(15)</sup>.

Por último, el grupo de los pacientes de mayor edad, menos aptos para recibir tratamientos intensivos, incluido el trasplante alogénico, representa un universo apropiado para estudio clínico de drogas dirigidas a las mutaciones, las expresiones moleculares aberrantes o pasos metabólicos cruciales para la proliferación leucémica, como agentes únicos o combinados, en la inducción y/o el mantenimiento. Esencialmente incurable hace 40 años, las remisio-

nes duraderas ocurren en hasta un 40% de los pacientes adultos con LMA a través de la optimización de los regímenes de quimioterapia citotóxica de inducción, consolidación, de los cuidados de apoyo y trasplante alogénico. Las permutaciones de los regímenes de quimioterapia no han dado resultados significativamente mejores. En la actualidad, en lugar de ser vista (y tratada) como una única entidad, se ha reconocido que la LMA está compuesta por un grupo diverso de subtipos genéticamente dispares que requieren estrategias diferenciadas por ejemplo, leucemia promielocítica aguda, pero todavía con una necesidad insatisfecha en los otros.

El esfuerzo de la recopilación efectuada por los autores para este estudio renovará la atención que necesita el problema por resolverse de la LMA. Los estudios clínicos controlados y los de desarrollo de nuevas drogas, con laboratorios genético/moleculares sólidos, impulsan a perfeccionar esta capacidad de organización cooperativa.

**Declaración de conflictos de interés:**

El autor declara que no posee conflictos de interés.

**Bibliografía**

1. Vedani Cesar F, Sanders Julio C. ver “contra el destino, nadie la talla” en Adiós Muchachos (tango), Fondo Nacional De Las Artes 1927/35. <http://www.sadaic.org.ar> y en García Jiménez, F. Así nacieron los tangos. Buenos Aires: Ediciones Corregidor 1981. pp. 205-8.
2. Hipócrates. Pronósticos. C. a 400 AD. Trad López Arcilla, R. Imprenta de Zalama, Madrid 1843.
3. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt AS et al; Swedish Acute Leukemia Registry Group. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012 Apr 26;119(17):3890-9.
4. Yates J, Glidewell O, Wiernik P et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood*. 1982;60(2):454-62.
5. Lazarevic V, Hörstedt AS, Johansson B et al. Incidence and prognostic significance of karyotypic subgroups in older patients with acute myeloid leukemia: the Swedish population-based experience. *Blood Cancer J*. 2014 Feb 28;4:e188.
6. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1154-1161.
7. Lima AS, de Mello MR, Fernandes E, Bezerra MF, Oliveira MM et al. Clinical outcomes of patients with acute myeloid leukemia: evaluation of genetic and molecular findings in a real-life setting. *Blood*. 2015;126(15):1863-5.
8. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañón-Morales EH, Ruiz-Argüelles GJ et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(1):46-51 (2016).
9. Dore M, Devesa SS, Curtis RE et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood* 2012;119:34-43.
10. Shah A, Andersson TM, Racht B et al. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971–2006: a population-based study. *Br J Haematol*. 2013;162(4):509-16.
11. Maynadié M, De Angelis R, Marcos-Gragera R et al. Survival of European patients diagnosed with myeloid malignancies: a HAEMACARE study. *Haematologica*. 2013;98(2):230-8.
12. Pavlovsky S, Gonzalez Llaven J, Garcia Martinez MA et al. A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunomycin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Ann Hematol*. 1994 Jul;69(1):11-5.
13. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-21.
14. Mancusi A, Ruggeri L, Velardi A. Haploidentical hematopoietic transplantation for the cure of leukemia: from its biology to clinical translation. *Blood*. 2016; 128(23):2616-2623.
15. O'Donnell M, Tallman M, Abboud C et al. Acute Myeloid Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines. Version I. 2017 February 24, 2017 en NCCN.org.