

Actualización de resultados demográficos y terapéuticos de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile

NICOLÁS TRIANTAFILO¹, MAURICIO SARMIENTO¹, JAMES CAMPBELL¹, PATRICIO ROJAS¹, MARÍA JOSÉ GARCÍA¹, VICENTE SANDOVAL¹, PABLO BERTÍN (QEPD)¹, MAURICIO OCQUETEAU¹, MARÍA CONCEPCIÓN RISUEÑO², ISABEL RODRÍGUEZ^{2,a}, MAURICIO GALLEGUILLOS^{2,a}

Acute myeloid leukemia. Analysis of 114 patients

Background: Acute myeloid leukemia (AML) is the most common leukemia in adults. **Aim:** To Describe our population of patients with AML and report the outcomes of our treatments. **Material and Methods:** Review of electronic clinical records of 114 patients with AML with a median age of 57 years (59% men). **Results:** Seventeen percent of patients were classified as low risk, 38% as intermediate risk and 33% as high risk. Seventy-six percent of patients were treated with intensive chemotherapy. Five years overall survival according to cytogenetic risk was 59, 41, and 12% in low, intermediate, and high-risk patients, respectively. The outcomes were better in patients under 60 years. The median survival of patients treated with intensive chemotherapy aged less than 60 years and 60 years and above was 3.4 and 1 year, respectively. **Conclusions:** Our results are comparable to those reported in developed countries. Improving the survival of patients 60 years and older is our main challenge.

(Rev Med Chile 2022; 150: 643-649)

Key words: Chile; Acute myeloid leukemia.

La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es la leucemia aguda más frecuente en los adultos. A pesar de que representa un bajo porcentaje en el total de cánceres de Chile¹, continúa siendo una de las patologías más desafiantes para los hematólogos. Lo anterior debido a la alta tasa de mortalidad asociada a esta patología y a la intensidad de los tratamientos respectivos. En la última década se ha vivido una explosión de nuevos tratamientos para esta enfermedad, sin embargo, la falta de acceso a estudios clínicos en países en

vías de desarrollo y los altos costos de estas terapias impiden, en muchos casos, su aplicación. Por esta razón tiene especial relevancia conocer la población objetivo y sus resultados, con el fin de exponer áreas en déficit y definir la incorporación de nuevas estrategias y nuevos fármacos. En el año 2015 Fuentes, et al.² publicaron los resultados de 63 pacientes con LMA no promielocítica tratados en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile entre los años 2010 y 2014. Los pacientes tratados en este intervalo lograron so-

¹Hematología, Red de Salud UC-Christus. Santiago, Chile.

²Laboratorio de Hematología Red de Salud UC-Christus. Santiago, Chile.

^aTecnólogo Médico.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 7 de septiembre de 2021, aceptado el 21 de diciembre de 2021.

Correspondencia a: Dr. Nicolás Triantafilo Cerda nhtriantafilo@uc.cl

brevidas de 31 meses con un evidente beneficio en pacientes de riesgo favorable y en aquellos que completaron la consolidación. El objetivo de este artículo es expandir hasta el año 2018 la cohorte previamente descrita, profundizando en la estratificación de riesgo y resultados.

Metodología

Diseño de estudio y población

Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile y red de salud Christus UC en pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de LMA entre enero de 2010 y diciembre de 2018. Se seleccionaron solo los pacientes derivados a nuestra institución por nuestro prestador GES privado, dado que en ellos el diagnóstico y tratamiento se realiza por completo en nuestro centro. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LMA de novo y secundaria. Fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda y los pacientes derivados directamente para trasplante.

Recolección de datos

Los datos fueron extraídos de las fichas clínicas electrónicas de los pacientes. Se recolectaron datos demográficos, clínicos, bioquímicos, citogenéticos, mutacionales y terapéuticos de nuestros pacientes, así como también sus desenlaces.

El diagnóstico siguió la definición estándar de 20% de blastos o más en hemograma y/o mielograma. La caracterización de línea mieloide fue establecida por citometría de flujo (CMF). Los pacientes fueron clasificados siguiendo la guía del 2017 de la European Leukemia Net mediante el análisis citogenético y molecular disponible en nuestra institución. Dado que inicialmente no todo el estudio molecular estaba disponible en nuestro centro y que la guía de la European Leukemia NET fue actualizada durante el período de registro, los pacientes con cariotipo normal fueron clasificados como riesgo intermedio, salvo que pudiera ser reclasificados por análisis de NPM1 o FLT3-ITD. Los pacientes que no contaron con estudio medular fueron catalogados de riesgo desconocido. Las LMA secundarias se agruparon dentro de LMA de riesgo alto y fueron definidas como aquellas originadas luego de un diagnóstico previo establecido de neoplasia mieloproliferativa crónica o mielodisplasia, como también aquellas

originadas luego de un tratamiento quimioterápico de riesgo conocido.

La respuesta fue catalogada siguiendo los criterios de la *International Working Group*. Las respuestas fueron recogidas después de la inducción y fueron analizadas por morfología y citometría de flujo. Las respuestas completas (RC) y respuestas completas con recuperación hematopoyética incompleta (RCi) fueron agrupadas para la descripción de los resultados.

Objetivos

Los objetivos principales del estudio fueron la descripción demográfica de nuestra población y el análisis de supervivencia global (SG) según tratamiento y grupos de riesgo. La SG fue definida desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte de cualquier causa. Los pacientes que permanecieron vivos fueron censurados en la fecha de su último control. Los tratamientos fueron definidos como quimioterapia de inducción (7+3, Flagida, Hidac), quimioterapia paliativa (azacitidina, bajas dosis de citarabina (LoDAC)) y soporte.

Dentro de los objetivos secundarios se consideraron el análisis de SG según rango etario, mortalidad de inducción y la respuesta a la inducción según riesgo y edad.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron expresadas en porcentaje y las variables continuas como medianas. La SG fue analizada usando Kaplan-Meier y la significancia estadística fue comprobada mediante la prueba de Log-rank. Para las comparaciones de grupos se consideró un valor de p de $\leq 0,05$ como punto de corte para definir resultados como estadísticamente significativo. El análisis se realizó utilizando el software Prism 8.0.

Aspectos éticos

Todos los pacientes consintieron por medio del formato institucional de consentimiento informado, la realización de sus terapias y la posibilidad de analizar los datos clínicos, guardando la confidencialidad.

Resultados

Entre 2010 y 2018 se identificaron 114 pacientes que cumplieron con los criterios de nuestro trabajo, realizando el último seguimiento en

marzo de 2020. La mediana de edad fue 57 años y 58,8% fueron hombres. Las características demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1. Según el riesgo el 17,5% fue catalogado como riesgo bajo, 37,7% como riesgo intermedio y 33,4% como riesgo alto. Once por ciento de los pacientes fueron clasificados de riesgo desconocido principalmente por la ausencia de estudio medular. La mediana de edad y rango etario según riesgo se muestra en la Figura 1.

Tabla 1. Características de la población

| n | 114 |
|--------------------------------------|---------------|
| Edad | |
| - Mediana (años) | 57 |
| - Rango | 16-89 |
| Sexo | |
| - Hombres (%) | 67 (58,7%) |
| Laboratorio | |
| - Leucocitos \geq 100.000 (%) | 20 (17,5%) |
| - Blastos en sangre (mediana) | 29% |
| - Blastos 0% en sangre (%) | 13 (11,4%) |
| Clasificación de riesgo | |
| - Riesgo bajo (%) | 20 (17,5%) |
| - Riesgo intermedio (%) | 43 (37,7%) |
| - Riesgo alto (%) | 38 (33,4%) |
| - LMA secundaria | 24/38 |
| - Desconocido | 13 (11,4%) |
| Tratamiento | |
| Quimioterapia con intención curativa | |
| - n (%) | 87 (76,3%) |
| - Edad (mediana) | 52 |
| - Rango | 16-75 |
| - \geq 60 años (%) | 22 (25,3%) |
| - \geq 65 años (%) | 14 (16,1%) |
| Quimioterapia paliativa | |
| - n (%) | 7 (6,1%) |
| - Edad (mediana) | 72 |
| - Rango | 69-86 |
| Terapia de soporte | |
| - n (%) | 20 (17,5%) |
| - Edad (mediana) | 77 |
| - Rango | 63-89 |
| Trasplante alogénico | |
| - n (%) | 28/87 (32,1%) |
| - En primera remisión (%) | 17 (60,7%) |

El grupo de bajo riesgo estuvo compuesto de 10 pacientes t(8;21), 5 pacientes con inv16 y 6 pacientes con mutación de NPM1. De las t(8;21) 9 fueron identificadas a través de citogenética y mediante técnica PCR y el restante fue solo identificado por técnica PCR. La concordancia entre citogenética y técnica PCR en Inv16 fue más baja, solo 3 de 5 fueron identificadas mediante citogenética. Un paciente presentó conjuntamente Inv16 y mutación de NPM1.

Del grupo catalogado como riesgo intermedio 48,8% no contó con análisis molecular de FLT3-ITD o NPM1.

El riesgo alto estuvo compuesto de 21 LMA secundarias, 11 pacientes con cariotipo de alto riesgo y 3 pacientes con FLT3-ITD mutado.

De los 114 pacientes 76,3% fueron tratados con quimioterapia de inducción, 6,1% con quimioterapia paliativa y 17,5% con terapia de soporte. La mediana de SG en el grupo de terapia de soporte, quimioterapia paliativa y quimioterapia de inducción fue menos de un mes, 4,3 meses y 23,5 meses respectivamente (Figura 2A).

Con respecto al grupo tratado con intención curativa la mediana de edad fue de 52 años y 25,3% fueron pacientes mayores de 60 años. La SG a 5 años según riesgo citogenético fue de 59,1%, 41% y 11,8% en los pacientes de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente (Figura 2B).

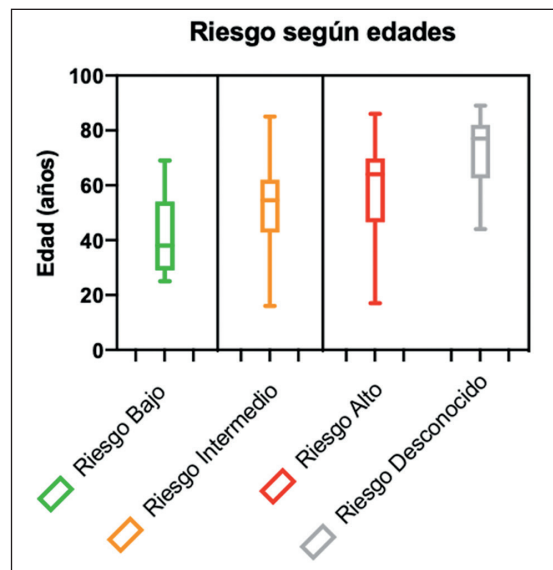


Figura 1. Distribución etaria según riesgo citogenético.

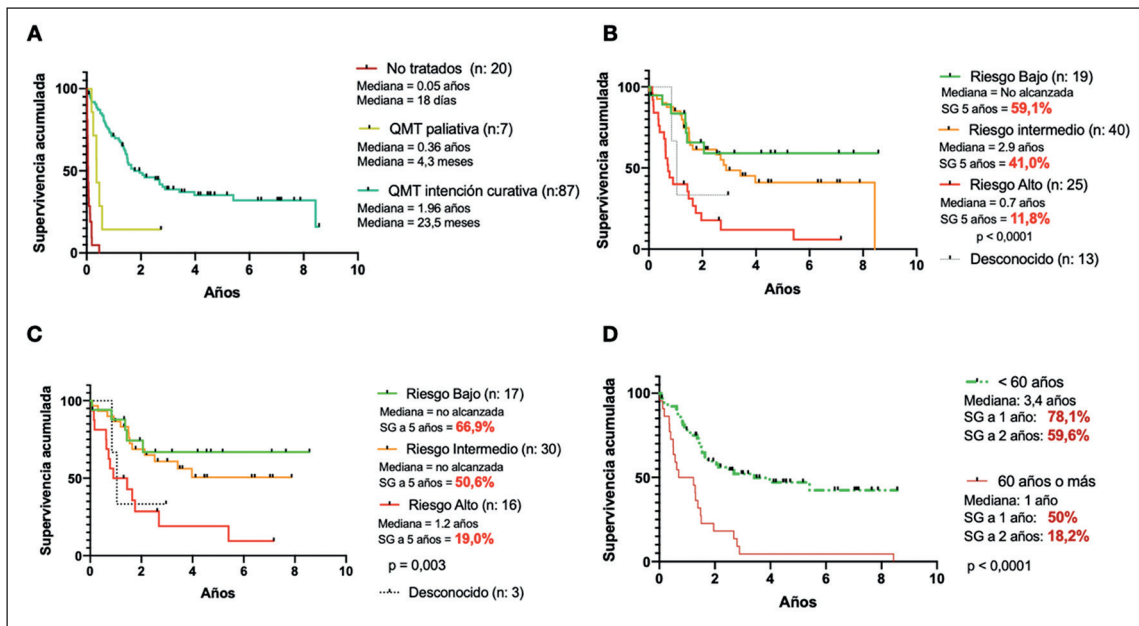


Figura 2. Supervivencia acumulada según tratamiento, riesgo citogenético y edad. **A.** Supervivencia según intensidad de tratamiento. **B.** Supervivencia según riesgo citogenético en población tratada con intención curativa. **C.** Supervivencia según riesgo citogenético en menores de 60 años tratados con intención curativa. **D.** Supervivencia en pacientes según grupo etario (60 años).

Tablas 2. Respuesta a la inducción según grupo de riesgo y grupo etario

| | RC/RCi |
|-------------------|--------|
| Según riesgo | |
| Riesgo bajo | 90,0% |
| Riesgo intermedio | 82,4% |
| Riesgo alto | 61,9% |
| Según edad | |
| < 60 años | 83,3% |
| ≥ 60 años | 66,7% |

RC/RCi: Remisión completa/Remisión completa con recuperación hematopoyética incompleta.

Los pacientes menores de 60 años lograron mejores SG a 5 años en cada grupo, siendo estas 66,9% en riesgo bajo, 50,6% en riesgo intermedio y 19% en riesgo alto (Figura 2C).

Al comparar según grupo etario se observó que los pacientes mayores de 60 años tratados con intención curativa tuvieron SG significativamente más bajas que los pacientes más jóvenes (Figura 2D).

En pacientes tratados con inducción el esquema más utilizado fue 7+3, abarcando 93,1% de estos. La mortalidad global de la inducción fue de 4,6% (4/87), todos en el grupo 7+3. Tres de las 4 defunciones fueron a causa de infección fúngica invasora. El análisis de respuesta se centró en el esquema 7+3. La RC/RCi se obtuvo en el 79,5% de los casos, 90,3% de ellos con enfermedad mínima residual negativa por CMF. Las respuestas según grupo de riesgo citogenético y grupo etario se muestran en la Tabla 2.

Discusión

1. Introducción epidemiológica Chile

Los reportes nacionales de LMA son escasos. En 1990 Gutiérrez et al.³, publicaron los resultados del esquema PANDA de la época, el 2000 Puga et al.⁴, publicaron una segunda serie de 117 pacientes adultos con LMA (incluyendo leucemia promielocítica aguda) tratados entre 1990 y 1998 y en 2015 Fuentes et al.² publicaron una serie de nuestro centro de 63 pacientes. Este estudio representa una ampliación detallada de este último,

abarcando un total de 114 pacientes con LMA no promielocítica. Consideramos que los datos entregados por nuestro trabajo pueden aportar al mejor entendimiento del comportamiento de esta enfermedad en nuestro medio.

2. Demografía de población

La población de nuestro estudio es relativamente joven en comparación a lo descrito en el registro Estadounidense, donde la mediana de edad al diagnóstico está alrededor de 68 años⁵. Si bien esta diferencia puede estar en contexto de la distribución etaria del país, es importante considerar que 90,1% de los mayores de 60 años cotizan en el sistema Fonasa⁶ y por lo tanto, son subrepresentados en nuestro estudio. La distribución por sexo es similar a lo descrito.

3. Análisis citogenético

La distribución etaria del riesgo citogenético encontrada concuerda con lo reportado en la literatura⁷, donde los riesgos favorables tienden a encontrarse en pacientes más jóvenes y los riesgos altos en población de mayor edad. De la misma forma, la frecuencia de t(8;21) e inv16 son similares a las descritas internacionalmente⁸. La presencia de NPM1 por otro lado es menor a la reportada⁹, pero debido a que un alto porcentaje de nuestros pacientes en riesgo intermedio no contó con análisis molecular, no es posible inferir si este hallazgo representa una realidad nacional distinta.

4. Análisis de sobrevida y comparación mundial

La sobrevida menor a 1 mes en pacientes no tratados no sorprende y resalta lo letal del curso natural de la enfermedad. La mayoría de estos pacientes fallece en el hospital o prontamente tras el alta, por lo que la información a la familia, las medidas de soporte y los cuidados de fin de vida deben iniciarse prontamente. El grupo tratado con terapia paliativa (Azacitidina, LoDAC) en nuestra población fue pequeño y tampoco gozó de sobrevidas largas. La sobrevida está ligeramente por debajo de los 7 meses previamente reportados en una serie chilena de 22 pacientes tratados con azacitidina¹⁰ y por debajo también de los 8 a 9 meses reportados en series estadounidenses¹¹ y en la rama control de azacitidina del estudio fase 3 recientemente publicado por Di Nardo et al.¹².

5. Análisis por riesgo citogenético

Al analizar a los pacientes tratados con intención curativa según riesgo citogenético se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos con sobrevida a 5 años de 59% para riesgo bajo, 41% para riesgo intermedio y 11,9% para riesgo alto. En un estudio de validación de la ELN 2017 por Herold et al.¹³ las sobrevidas a 5 años de 1116 pacientes según riesgo citogenético fueron similares: 54%, 30% y 12% para los riesgos favorables, intermedios y adverso. La diferencia más notoria se encuentra en el riesgo intermedio, sin embargo, la mayor sobrevida en nuestros pacientes puede ser explicada por la falta de estudio molecular en un gran porcentaje de nuestros pacientes de este segmento y por ende, a un posible encubrimiento de pacientes con mutación de NPM1.

La sobrevida a 5 años en los menores de 60 años en nuestro estudio fue superior en cada grupo de riesgo: 66,9% en riesgo bajo, 50,6% en riesgo intermedio y 19% en riesgo alto. Estas sobrevidas, también se mantienen en línea con lo reportado en el mismo trabajo citado anteriormente en población joven: 64,2% en riesgo favorable, 41,5% en riesgo intermedio y 20,1% en riesgo adverso¹³. Si bien estos datos son alentadores, los resultados, en el grupo de riesgo favorable, podrían ser optimizables. Un metaanálisis de 5 estudios fase 3 publicado en Lancet el 2014 evidenció una sobrevida a 5 años de 77,5% en este grupo al añadir gemtuzumab al esquema de inducción¹⁴. Esta droga solo está disponible en Chile por medio de importación y considerando que debe ser administrada en el día 1 o 4 del esquema de inducción, su aplicación es difícil.

6. Análisis por edad

Es conocido el hecho de que los pacientes mayores de 60 años logran significativamente peores resultados que la población más joven. Dentro de las causas se encuentran una mayor proporción de LMA con citogenéticas de alto riesgo, mayor resistencia a quimioterapia, comorbilidades serias y un menor ingreso a trasplante alogénico¹⁴. La base de datos sueca entre 2008 y 2018 en mayores de 60 años tratado con intención curativa reporta una sobrevida al año de 50% y una mediana de 12 meses¹⁵. Estos resultados son muy similares a lo encontrado en nuestro grupo, sin embargo, al extender el seguimiento, los resultados de nues-

tros pacientes resultan inferiores a lo reportado en población europea^{15,16} con sobrevividas que no superan el 5% a los 3 años.

7. Inducción

La inducción representa uno de los períodos de mayor riesgo para los pacientes con LMA y en gran parte se debe a la combinación de la inmunodeficiencia de la enfermedad y del tratamiento. El esquema 7+3 se ha usado por más de 40 años y es el más usado en nuestro país. La baja mortalidad de inducción de nuestros pacientes (4,6%) es equiparable a lo que ocurre en centros oncológicos de gran envergadura¹⁷ y representa un trabajo multidisciplinario de nuestra institución. De los 4 pacientes fallecidos, 3 de ellos fueron por infección fúngica invasora por aspergillus y significó una de las razones por las cuales instauramos la profilaxis con posaconazol en todas nuestras inducciones.

8. Críticas al estudio

La falta de estudio molecular en una parte importante del grupo de riesgo intermedio representa una de las principales deficiencias del estudio (Grafico suplementario: Sobrevida de pacientes de riesgo intermedio según variables moleculares). Desde hace algunos años los análisis de FLT3 y NPM1 se realizan de rutina en todos nuestros pacientes por lo que publicaciones siguientes podrían aclarar mejor los resultados de este segmento de pacientes. Estamos en conocimiento también, que nuestros resultados no representan necesariamente la realidad nacional; la diversidad de especialistas y medicamentos en nuestra institución, sumado a un ingreso expedito a unidades de mayor complejidad y la rápida disponibilidad de trasplante alogénico ofrecen un escenario idóneo para nuestros pacientes.

9. Conclusión

A grosso modo, gran parte de nuestros resultados se equiparan a lo publicado internacionalmente. A pesar de que existen muchas áreas de optimización, el mayor desafío se encuentra en lograr mejores resultados en la población de pacientes de 60 años y más. Desde el año 2018 hemos incorporado venetoclax a nuestro arsenal terapéutico y esperamos que esto, junto con un mayor ingreso de pacientes a trasplante alogénico mejoren los resultados de manera sustancial.

Referencias

1. Ministerio de Salud, Departamento de Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores (2018). Plan Nacional de Cáncer 2018-2028. Obtenido de: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23_PLAN-NACIONAL-DE-CANCER_web.pdf.
2. Fuentes M, Rojas R, Ernst D, Ocqueteau M, Bertin P, Sarmiento M, et al. Resultados en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda no promielocítica en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica entre los años 2010-2014. *Rev Med Chile* 2015; 143 (10): 1269-76.
3. Gutiérrez J, García H, Osorio G, Vacarezza R, Cao C. Tratamiento de la Leucemia Aguda no Linfoblástica del Adulto, informe preliminar del Protocolo Nacional de Drogas Antineoplásicas del Adulto. *Rev Med Chile* 1990; 118: 473-80.
4. Puga B, Cabrera M, Undurraga M, Etcheverry R, Vacarezza R, Ducach G, et al. Leucemia mieloide aguda del adulto: Resultados del Protocolo Nacional de Drogas Antineoplásicas. Hospital del Salvador 1990-1998. *Rev Med Chile* 2000;128 (11): 1191-8.
5. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev* 2019; 36: 70-87.
6. Cifuentes, P. Perfil de edad e ingresos, según previsión en salud. *Rev Chilena Salud Pública* 2015; 19 (3): 315-6.
7. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, Anderson JE, Petersdorf SH. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006; 107 (9): 3481-5.
8. Yang JJ, Park TS, Wan TS. Recurrent Cytogenetic Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia. *Methods Mol Biol*. 2017; 1541: 223-45.
9. Rau R, Brown P. Nucleophosmin (NPM1) mutations in adult and childhood acute myeloid leukaemia: towards definition of a new leukaemia entity. *Hematol Oncol*. 2009; 27(4): 171-81.
10. Sarmiento M, Ocqueteau M, Pilcante J, Ramírez P. Response and survival in acute myeloid leukemia patients not candidates to transplantation treated with azacitidine versus palliative treatment: a retrospective study. *Medwave*. 2015; 15(7): e6207.
11. Zeidan AM, Wang R, Wang X, Shallis RM, Podoltsev NA, Bewersdorf JP, et al. Clinical outcomes of older patients with AML receiving hypomethylating agents: a large population-based study in the United States. *Blood advances* 2020;4 (10): 2192-201.
12. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ,

- Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020; 383 (7): 617-29.
13. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, Janke H, Goerlich D, Sauerland M, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020; 34 (12): 3161-72.
 14. Solomon SR, Solh M, Jackson KC, Zhang X, Kent Holland H, Bashay A, et al. Real-world outcomes of unselected elderly acute myeloid leukemia patients referred to a leukemia/hematopoietic cell transplant program. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55 (1): 189-98.
 15. Österroos A, Eriksson A, Antunovic P, Cammenga J, Deneberg S, Lazarevic V, et al. Real-world data on treatment patterns and outcomes of hypomethylating therapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia aged ≥ 60 years. *Br J Haematol.* 2020; 189 (1): e13-6.
 16. Bertoli S, Tavitian S, Huynh A, Borel C, Guenounou S, Luquet I, et al. Improved outcome for AML patients over the years 2000-2014. *Blood Cancer J* 2017; 7(12): 635.
 17. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia* 2014; 28 (2): 289-92.