

Leucemia mieloide aguda en adultos: Estudio comparativo sobre tratamiento y pronóstico por grupos etarios

Acute Myeloid Leukemia in adults: A comparative study of treatment and prognosis by age groups

Pedro Eduardo Lovato^{1,a}

RESUMEN

El tratamiento de la Leucemia mieloide aguda (LMA) está basado en administración de quimioterapia (QT), que se asocia a importante toxicidad en quienes la reciben. La elección del régimen de QT se basa en edad, estado general y comorbilidades del paciente, empeorando el pronóstico en los adultos mayores. **Objetivo:** Comparar la evolución de pacientes menores de 60 años (adultos jóvenes) y de mayores de 60 años (adultos mayores) con LMA que recibieron QT. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes admitidos en el Hospital Edgardo Rebagliati entre enero de 1995 y diciembre de 2008. Los criterios de inclusión fueron: Diagnóstico de LMA debut, mayor de 18 años, haber recibido QT según Protocolo del Servicio de Hematología. Fueron excluidos los pacientes con LMA promielocítica y los que fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se determinó la tasa de remisión completa (RC), tasa de persistencia de enfermedad (PE) post QT, tasa de mortalidad asociada a QT (TM) y curvas de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida total (ST). **Resultados:** Se estudiaron 208 pacientes, 153 fueron adultos jóvenes y 55 adultos mayores, los grupos tuvieron características similares. Las tasas de RC, TM y ST mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo adultos jóvenes, mientras que las tasas de PE y SLE no mostraron diferencias. **Conclusiones:** Los pacientes adultos mayores que reciben QT tienen peor pronóstico en comparación con los pacientes adultos jóvenes. La decisión de tratamiento con QT debe individualizarse, comparando riesgo – beneficio de la QT en cada caso.

PALABRAS CLAVE: Leucemia mieloide aguda, quimioterapia, adulto joven, adulto mayor. (**Fuente:** DeCS BIREME).

SUMMARY

Treatment of acute myeloid leukemia (AML) is based on the administration of chemotherapy (CT), which is associated with significant toxicity. The selection of CT is based on age, general condition and presence of comorbidities in the patient, with poor prognosis associated with advanced age. **Objective:** to compare the clinical outcomes of patients with AML treated with CT below 60 years of age with that of patients above 60 years of age. **Methods:** A descriptive, retrospective study was carried-out from January 1995 to December 2008 at Hospital Edgardo Rebagliati. Inclusion criteria were age above 18 years and to have received CT based on standard protocols by the hospital. Patients with promyelocytic AML and those in whom a bone marrow transplant had been performed were excluded. Complete remission rate (CRR), persistence rate (PR), mortality rates (MR) and disease free survival (DFS) and overall survival (OS) curves were obtained. **Results:** 208 patients were included; 153 were young adults and 55 were older adults, both groups were comparable. CRR, MR and OS were better in young adults, while PR and OS did not differ

¹ Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Sede Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud. Lima, Perú.

^a Médico Residente.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

by age. **Conclusions:** Older adult patients on CT had poor prognosis compared to younger patients. The decision on starting CT should be individualized balancing the risks and benefits.

KEYWORDS: Acute myeloid leukemia, drug therapy, young adult, senile adult. (**Source:** MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La Leucemia mieloide aguda (LMA) es un grupo de desórdenes clonales de la célula madre hematopoyética, que resulta en la acumulación de células no funcionales denominadas mieloblastos (1). Afecta predominantemente a población de mayor edad sobre los jóvenes. La incidencia de LMA en los Estados Unidos es 2,7 por 100 000 personas, 14,7 por 100 000 en mayores de 65 años (2).

Los reportes en adultos mayores con LMA muestran bajas tasas de remisión completa (RC), contrastando con una mejor respuesta a la quimioterapia (QT) en jóvenes (3). Se asocian al mal pronóstico en adultos mayores, las mutaciones genéticas adquiridas (4) o algún trastorno hematológico previo (5).

La QT sigue siendo la piedra angular del tratamiento de LMA, sin embargo, la toxicidad secundaria en adultos mayores es un obstáculo para el éxito del tratamiento. Diferentes estudios han confirmado altas tasas de mortalidad durante la terapia de inducción, la mayoría debido a infección secundaria a hipoplasia medular por la QT (6). Toxicidad orgánica no fatal, como hiperbilirrubinemia, eventos cardíacos y toxicidad pulmonar, se aprecian en más del 10% de personas (7). Asimismo, los resultados de terapia post remisión, cuando se logra en pacientes adultos mayores han sido desalentadores (8).

En Perú son pocos los estudios realizados sobre LMA. Uno realizado en el Hospital Nacional E. Rebagliati Martins (HNERM) (9) encontró que no había ventaja significativa en la remisión completa (RC), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG), al agregar Etopósido al régimen de inducción usual de Citarabina y Daunorrubicina. No hay en el país estudios comparativos sobre respuesta a tratamiento y pronóstico de LMA según grupos etarios.

El objetivo del estudio fue determinar la evolución (remisión completa, persistencia de enfermedad post QT, mortalidad asociada a QT, sobrevida libre de enfermedad -SLE-) de los pacientes con LMA sometidos QT, según el grupo etario.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo y comparativo en pacientes con diagnóstico de LMA admitidos en HNERM desde el 1 de enero de 1995 al 31 de diciembre de 2008. Se incluyeron todos los pacientes con LMA mayores de 18 años que recibieron QT según el Protocolo del Servicio de Hematología del HNERM, no diagnosticados ni recibido previamente terapia en otro hospital. Fueron excluidos los pacientes con LMA promielocítica y aquellos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

El Protocolo consta de: a) Inducción: Esquema 7x3 (Ara-C 100 mg/m²/día, infusión continua de 24 horas por 7 días más Daunorrubicina 60 mg/m²/día EV 3 horas por 3 días) con o sin Etopósido 100 mg /m² infusión de 3 h por 3 días; b) Consolidación: Igual que inducción; c) Intensificación: Ara-C 1.5 g/m² EV por 3 horas dos veces al día por 4 días más Daunorrubicina 60 mg/m² o Etopósido 100 mg/m² o Mitoxantrona 12 mg/m² EV en 3 horas por dos días.

Se conformaron dos grupos: Adultos jóvenes (menores de 60 años al momento del diagnóstico) y adultos mayores (pacientes de 60 años a más). Se obtuvo información de la historia clínica de los pacientes y se registró en fichas individuales de recolección de datos, para luego confeccionar la base de datos en la hoja de cálculo Microsoft Excel.

Se compararon la tasa de remisión completa (RC) definida como la presencia de menos de 5% de blastos en médula ósea durante la recuperación hematológica post QT de inducción; mortalidad relacionada a QT (MT) definida como la mortalidad durante los 30 días post QT de inducción, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y la sobrevida total (ST). Se elaboraron curvas de sobrevida de Kaplan-Meier y se usó el Log-rank test para establecer diferencias entre los grupos utilizando el programa EpiInfo ver. 6. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

El proyecto fue exonerado de revisión por el Comité de Ética del Hospital Edgardo Rebagliati dado su diseño retrospectivo descriptivo.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Tabla 1. Características demográficas y clínicas según grupos etarios.

Pacientes que recibieron QT	< 60 años (n=153)	≥ 60 años (n=55)	p
H/M	0,91	1,29	NS
Leucocitos debut (mediana)	15700	24000	NS
Cariotipo			
Bajo	7	0	NS
Intermedio	70	17	NS
Alto	16	4	NS
No se realizo	60	34	0,006
Clasificación FAB			
M0	12	4	NS
M1-2	68	27	NS
M4-5	53	17	NS
M6	2	0	NS
M7	1	0	NS
Asociada a cambios displásicos	12	5	NS
No categorizados	5	2	NS

H: Varones. M: Mujeres. FAB: Clasificación Franco-Américo-Británica. M0: Mínima diferenciación. M1-2: Sin maduración-con maduración. M4-5: diferenciación monocítica-mielo monocítica. M6: Diferenciación eritroide. M7: Diferenciación megacariocítica.

Tabla 2. Persistencia de enfermedad post quimioterapia y mortalidad asociada a quimioterapia, según grupo etario.

	< 60 años (n=153)	≥ 60 años (n=55)	p
Mortalidad asociada a QT	12,4%	23,6%	0,048
Persistencia post QT	39,2%	47,27%	NS
Tasa de RC post QT	48,36%	29,1%	0,02

QT: Quimioterapia; RC: Remisión completa

RESULTADOS

Se encontraron 474 pacientes con Leucemia mieloide aguda (LMA) en el periodo de estudio; 208 (44%) cumplieron los criterios de inclusión. Los pacientes fueron divididos en 2 grupos objeto del análisis: El primero constituido por pacientes adultos jóvenes (n=153) y el segundo por el grupo de los pacientes adultos mayores (n=55). Ambos grupos fueron comparables y recibieron al menos 2 intensificaciones (Tabla 1).

La mortalidad asociada a tratamiento de inducción y la tasa de remisión completa mostraron diferencias

estadísticamente significativas entre el grupo adultos jóvenes y el grupo adultos mayores (p=0,048 y p=0,02, respectivamente) a favor del grupo de pacientes adultos jóvenes. No hubo diferencia significativa al comparar persistencia de enfermedad post QT de inducción entre ambos grupos (Tabla 2).

La SLE del grupo adultos jóvenes tuvo una mediana de 11,03 meses [IC 95%: 8,61 – 13,45], mientras que en adultos mayores fue 9,13 meses [IC 95%: 8,08 – 10,17] (p=0,74) (Gráfico 1).

Hubo diferencias significativas en el análisis de la ST. La ST en el grupo de adultos jóvenes fue 17,85%

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

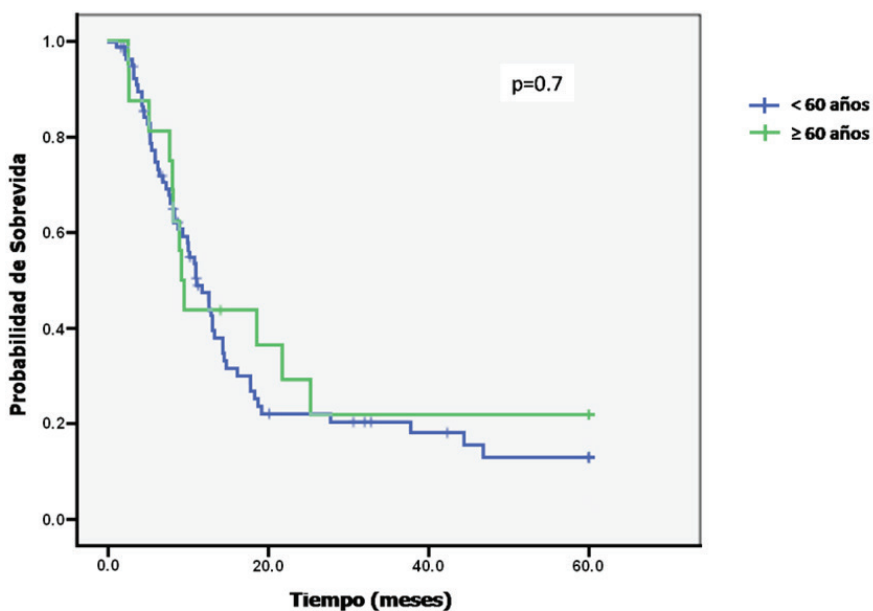


Gráfico 1. Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida libre de enfermedad (SLE) según grupos etarios en pacientes con leucemia mieloide aguda que recibieron quimioterapia.

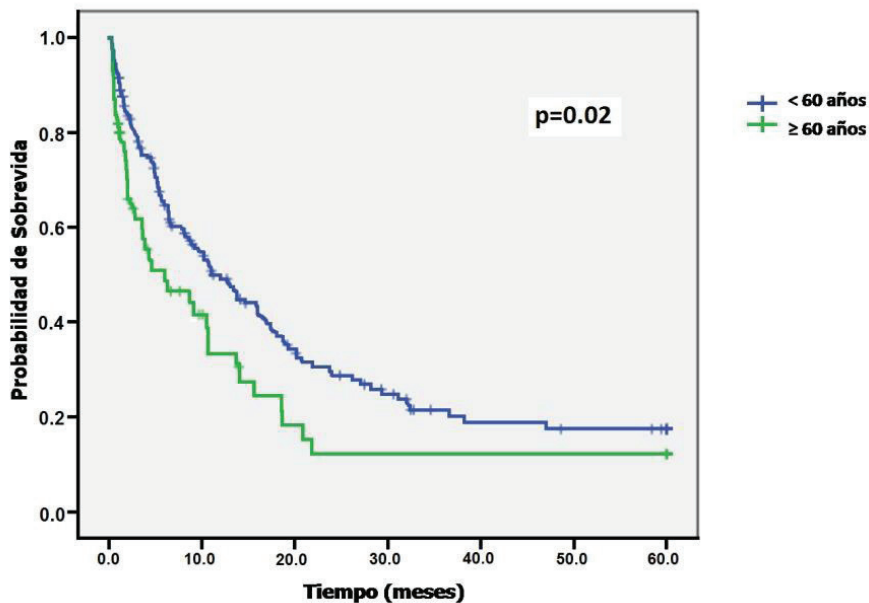


Gráfico 2. Curva de Kaplan-Meier para la sobrevida total (ST) según grupos etarios en pacientes con leucemia mieloide aguda que recibieron quimioterapia.

a 5 años y la mediana fue de 11,03 meses [IC 95%: 7,46 – 14,60], mientras que la ST en adultos mayores a 5 años fue 12,14% y la mediana de 6,00 meses [IC 95%: 0,06 – 11,93] ($p=0,02$) (Gráfico 2).

DISCUSIÓN

Un estudio retrospectivo (10)(12) de 2 657 pacientes adultos mayores mostró que sólo el 30% de pacientes

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

recibieron QT, porcentaje similar al encontrado en el presente estudio.

La mortalidad asociada a QT es históricamente superior en los grupos de pacientes adultos mayores cuando se los compara con los jóvenes. Appelbaum (11)(10) reportó una tasa de mortalidad dentro de los 30 días de iniciada la QT de inducción en pacientes entre 56 y 65 años fue 11% con SP (Status Performance) de 0, 18% con SP de 2, y 29% en pacientes con un SP de 3. Otros reportes han mostrado en adultos mayores tasas de mortalidad relacionada a QT de 15 a 30% (7,12)(7,11). Si bien no se ha consignado el SP de los pacientes adultos mayores que han recibido QT en nuestro hospital, se ha administrado siempre y cuando tengan un SP de 0 a 2 como máximo, correspondiendo a nuestros pacientes adultos mayores una tasa de mortalidad relacionada a QT de 23,6%, similares a los reportes norteamericanos y superior a la mortalidad de pacientes jóvenes de nuestro hospital.

Las tasas de mortalidad asociada a QT en jóvenes se encuentra entre 5 a 15% (13), rango en que se encuentra la mortalidad en menores de 60 años (12,5%) encontrada en nuestro estudio.

Se ha encontrado que la terapia convencional en pacientes adultos mayores lleva a RC en 35 a 40% (14) (17) y 39% en mayores de 65 años en comparación con 80% de RC en jóvenes (3). Un estudio de ECOG (15) mostró RC de 46% en pacientes de 55 a 70 años con el esquema 3 x 7, mientras en mayores de 70 años la RC fue 27%.

Eastey (16), encontró que de 183 pacientes adultos mayores con pobre SP, creatinina o bilirrubinas séricas elevadas, el 27% logró RC y el 62% tuvo muerte temprana (dentro de las 8 semanas). Así, la tasa de muerte temprana fue más alta que la de remisión completa.

Si bien es cierto que las tasas de RC post QT han mostrado en nuestro estudio diferencias estadísticamente significativas entre jóvenes y adultos mayores (48,3% vs 29%), la tasa de RC en jóvenes es inferior a la reportada en diferentes estudios (17,18). Sin embargo, en dichos estudios se considera el esquema 3 x 7 en dos fases: Una primera administración que produce aplasia de 3 a 4 semanas de duración, seguida de RC en 50 a 60% de los casos. A los 7-10 días de finalizar la inducción se realiza un estudio medular, cuyo pronóstico es favorable si contiene menos de 5% de blastos. En los casos de persistencia blástica (> de

5% de blastos) se realiza una segunda administración con la que se consigue hasta un 10 - 20% adicional de remisiones completas, de manera que se considera que la tasa de RC del 3x7 (uno o dos ciclos) es del 60 a 80% (19).

En nuestro caso, de aquellos que presentaron persistencia de enfermedad después del primer esquema 3 x 7 (60 pacientes), solamente 14 pacientes recibieron altas dosis de ARA - C en forma de HAM (altas dosis de Ara-C + Mitoxantrona), HAE (altas dosis de Ara-C + Etopósido) o HAD (altas dosis de Ara-C + Daunorrubicina); presentando RC la mitad de ellos, con lo cual la tasa sube a 52%. El número de pacientes que fueron a una QT de rescate post PE fue escaso, sea por preferencias del propio paciente, de la familia o por complicaciones; contribuyendo para la pobre respuesta obtenida. En los casos de pacientes adultos mayores que no respondieron al primer esquema 3 x 7, no se intentó un segundo curso de QT debido a la alta tasa de mortalidad por tratamiento y por las comorbilidades de dicho grupo etario.

Un estudio del grupo CALGB (20) en 635 pacientes mayores de 60 años encontró PE de 31,5%, mientras que el grupo italiano GIMEMA (21) en 470 pacientes jóvenes encontró PE en 17%. Appelbaum y col (11)(10), mostraron PE en 37% en mayores de 56 años. En nuestro estudio, la tasa de PE para ambos grupos (47,2% vs 39,2%) no mostró diferencia estadísticamente significativa debido probablemente al tamaño reducido de pacientes adultos mayores.

En pacientes menores de 60 años, el grupo GIMEMA (21) reporta SLE en 24% a los 4 años, mientras el German AML Cooperative Group (22) encontró 32% a 5 años. En mayores de 60 años, un estudio del grupo HOVON (23) encontró SLE de 7 a 13% a los 4 a 5 años; mientras que un grupo francés (24) que administró QT a pacientes adultos mayores halló una SLE de 8,3 meses. En nuestro estudio la SLE entre los dos grupos no mostró diferencia estadísticamente significativa, probablemente debido al número relativamente pequeño de casos de pacientes adultos mayores que recibieron QT.

La ST en pacientes jóvenes fue de 31% a los 5 años en el reporte del German AML Cooperative Group (22). En adultos mayores la ST es corta en diferentes estudios: 6% de sobrevivida a 2 años en mayores de 60 años (12), mediana de sobrevivida de 7,5 meses en un estudio de ECOG (15) y sobrevivida de 8 meses en un estudio de Tilly (24).

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Entre las limitaciones del estudio, tenemos que pese a ser un estudio en un periodo de 14 años, el número de pacientes en ambos grupos de estudio no fue similar. Otra limitación fue la escasa información encontrada en algunos casos al revisar de manera retrospectiva las historias clínicas, lo cual impidió en pocos casos su inclusión en el análisis. Como limitación adicional se puede mencionar que la población de estudio fue exclusivamente de EsSalud, cuya cobertura es de alrededor del 30% de la población peruana, siendo interesante saber si los resultados en la población de hospitales del Ministerio de Salud (MINSA) serían similares. Además, si bien es cierto los hallazgos descritos son similares al de otros estudios publicados, este es el primer estudio nacional que muestra datos comparativos en evolución entre los dos grupos etarios estudiados.

En conclusión, el pronóstico de los pacientes adultos mayores es más ominoso que el de adultos jóvenes, con tasas de RC, mortalidad por QT y ST significativamente más adversas en los primeros. La decisión de iniciar QT o solamente tratamiento paliativo se debe estar basar en un análisis individual de cada caso y dependerá no solo del status performance y de las comorbilidades del paciente, sino incluso también de la elección del mismo, previa información sobre su pronóstico y opciones terapéuticas.

Declaración de financiamiento y de conflictos de interés:

El estudio fue financiado por el autor; declara no tener conflicto de intereses.

Correspondencia:

Pedro Eduardo Lovato
Avenida Manco Cápac 1103 Baños del Inca.
Cajamarca – Perú.
Correo Electrónico: pedrolovatorios@yahoo.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stone R, O'Donnell M, Sekeres M. Acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004; 98: 117-20.
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review: 1973-1998. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2001.
3. Vey N, Coso D, Bardou VJ, et al. The benefit of induction chemotherapy in patients age ≥ 75 years. *Cancer*. 2004; 101(2):325-31.
4. Schoch C, Haferlach T, Haase D, et al. Patients with de novo acute myeloid leukaemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. *Br J Haematol*. 2001; 112:118-126.
5. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Leukemic transformation of polycythemia vera. *Cancer*. 2005;104(5):1032-1036.
6. Goldstone AH, BurnettAK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: The results of the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood*. 2001; 98(5):1302-1311.
7. Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia: Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1995; 332(25):1671-1677.
8. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994; 331(14):896-903.
9. RíosDH. Comparación de dos esquemas de tratamiento con y sin etoposido (VP16) en las fases de inducción y consolidación en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia mieloide aguda no promielocítica, de novo, que no fueron a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en el periodo de enero de 1995 a diciembre de 2003 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Tesis para optar el Título de Especialista en Hematología. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia. 2005. 16 páginas.
10. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006; 107(9):3481-5.
11. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood*. 1995; 86 (2): 457-62.
12. Menzin J, Lang K, Earle CC, Kerney D, Mallick R. The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. *Arch Intern Med*. 2002; 162(14):1597-603.
13. Milanés MT, Losada R, Hernández P, et al. Aspectos clínicos y epidemiológicos de la leucemia mieloide aguda en el anciano. *Rev Cubana Hematol Inmunoter*. 2002; 18(1): 25-33.
14. Fey MF. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of acute myeloblastic leukaemia (AML) in adult patients. *Annals of Oncology*. 2003; 14:1161-2.
15. Rowe JM, Neuberger D, Friedenberg W, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

- with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2004; 103(2): 479-85.
16. Estey E, Smith TL, Keating MJ, et al. Prediction of survival during induction therapy in patients with newly diagnosed acute myeloblastic leukemia. *Leukemia*. 1989; 3: 257-263.
 17. Bishop JF. The treatment of adult acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*. 1997; 24(1): 57-69.
 18. Stone RM, Mayer RJ. Treatment of the newly diagnosed adult with de novo acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993; 7(1):47-64.
 19. Figuera A, Blazquez GC, Gómez GV. Tratamiento de la leucemia aguda mieloide: Terapia en oncohematología. 3ra edición. Madrid, España: Elsevier España S.A.; 2005. p. 73-106.
 20. Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood*. 2006; 108:63-73.
 21. Mandelli F, Vegna ML, Avvisati G, et al. A randomized study of the efficacy of postconsolidation therapy in adult acute non lymphocytic leukemia: a report of the Italian Cooperative Group GIMEMA. *Ann Hematology*. 1992; 64: 166-172.
 22. Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, et al. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood*. 1999; 93(12):4116-24.
 23. Lowenberg B, Suciú S, Archimbaud E, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy ± the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: Final report of the Leukemia Cooperative Group of the European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative HOVON Group randomized phase III study AML-9. *J Clin Oncol*. 1998; 16: 872-881.
 24. Tilly H, Castaigne S, Bordessoule D, et al. Low-dose cytarabine versus intensive chemotherapy in the treatment of acute nonlymphocytic leukemia in the elderly. *J Clin Oncol*. 1990; 8: 272-279.

Recibido: 21/03/2015 Aceptado: 26/06/2015
--