



Facultad de Medicina  
Universidad de Cantabria

Grado en Medicina

Trabajo Fin de Grado

Tratamiento Intensivo de la Leucemia  
Mieloide Aguda en el H.U.M.V

Intensive treatment of Acute Myeloid Leukemia in  
H.U.M.V.

Autor: Alejandro José Barroso Martínez  
Directora: Dra. Lucrecia Yáñez San Segundo

Santander, Junio 2018

# Índice

<b>Resumen/Abstract</b>	<b>2</b>
<b>Introducción</b>	<b>4</b>
Leucemia Mieloide Aguda	
Diagnóstico y clasificación	
Tratamiento y Evaluación de la respuesta	
Tratamiento de inducción	
Tratamiento de consolidación	
Tratamiento de mantenimiento	
Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTCPH)	
Evaluación de la respuesta	
Complicaciones	
Hemorrágicas	
Infecciosas	
<b>Objetivos</b>	<b>9</b>
<b>Metodología</b>	<b>10</b>
<b>Resultados</b>	<b>10</b>
Características de los pacientes	
Distribución del tratamiento	
Respuesta terapéutica	
Complicaciones asociadas al tratamiento	
Supervivencia	
Infecciones fúngicas	
<b>Discusión</b>	<b>16</b>
<b>Limitaciones</b>	<b>17</b>
<b>Conclusión</b>	<b>17</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>18</b>

## **Resumen**

**Introducción:** La Leucemia Mieloide Aguda (LMA) es la leucemia más frecuente en adultos (3-4/100.000 personas/año) y con peor índice de supervivencia. El tratamiento de inducción de la LMA con citarabina + antraciclina (3+7), lleva instaurado los últimos 40 años con unos resultados que llevan a la necesidad de encontrar nuevas alternativas o mejoras.

**Objetivo:** Conocer si existen diferencias entre el esquema 3+7 y el esquema FLAG-IDA como terapia de inducción de LMA en el H.U.M.V. en cuanto a la obtención de remisión completa y la toxicidad (infecciones y eventos hemorrágicos). Determinar si es eficaz el uso de filtros HEPA frente a profilaxis antifúngica.

**Método:** Estudio de cohortes retrospectivo sobre 67 pacientes diagnosticados de LMA que han recibido tratamiento intensivo de inducción en el periodo comprendido entre 2010-2017 en el H.U.M.V

**Resultados:** Cuarenta y seis (68,3%) pacientes han recibido 3+7 y veintiuno (31,3%) han recibido FLAG-IDA. Donde 3+7 lo recibieron en mayor proporción pacientes con NPM1+ ( $p=0,001$ ) mientras FLAG-IDA, pacientes de mayor edad ( $p=0,004$ ) y mayormente LMA secundaria o asociada a displasia ( $p<0,001$ ) y de peor pronóstico ( $p=0,079$ ). FLAG-IDA obtiene mejor tasa de respuesta global (remisión completa + remisión parcial) que con el esquema 3+7: 95.3% vs. 87.0% ( $p=0,596$ ). La tasa de infección fue similar, 84,8% con 3+7 vs. 85,7% en FLAG-IDA ( $p=0,921$ ). Los eventos hemorrágicos algo superior con FLAG-IDA 23,8% vs. 13% en 3+7 ( $p=0,270$ ). La supervivencia es superior con 3+7, que con FLAG-IDA: 54,61 meses ( $\sigma=6,21$ ) vs. 50,25 ( $\sigma=5,44$ ) ( $p=0,597$ ). Los casos de *exitus* asociados al esquema de inducción (recaída e infecciones) son mayor en 3+7 que en FLAG-IDA, 71,43% vs. 27,27% ( $p=0,042$ ). En el 3% de los pacientes se observó una infección fúngica probada por levaduras y ningún paciente presentó infección por hongos filamentosos.

**Conclusión:** A pesar de que FLAG-IDA se ha administrado a pacientes con peor pronóstico, consigue mejores tasas de respuesta a la inducción y supervivencia similar que el esquema 3+7, aunque sin significación estadística. La tasa de infecciones es similar en ambos tratamientos y FLAG-IDA podría estar asociado a mayor número de eventos hemorrágicos, siendo difícil de determinar por nuestro tamaño muestral. Con ambos esquemas, el uso de profilaxis ambiental en ausencia de profilaxis farmacológica no aumenta la incidencia de infecciones por hongos filamentosos.

## **Abstract**

**Background:** Acute myeloid leukemia (AML) is the most frequent leukemia in adults (3-4 / 100,000 people / year) and with a worse survival rate. The induction treatment of AML with cytarabine + anthracycline (3 + 7), has been established for the last 40 years with results that lead to the need to find new alternatives or improvements.

**Objective:** To know if there are differences between the 3 + 7 scheme and the FLAG-IDA scheme as an AML induction therapy in the H.U.M.V. in terms of obtaining complete remission and toxicity (infections and hemorrhagic events). Determine if the use of HEPA filters against antifungal prophylaxis is effective.

**Method:** A retrospective cohort study of 67 patients diagnosed with AML who received intensive induction treatment in the period 2010-2017 in the H.U.M.V

**Results:** Forty-six (68.3%) patients received 3 + 7 and twenty-one (31.3%) received FLAG-IDA. Where 3 + 7 received it in greater proportion patients with NPM1 + (p = 0.001) while FLAG-IDA, older patients (p = 0.004) and mostly secondary AML or associated with dysplasia (p <0.001) and worse prognosis (p = 0.079). FLAG-IDA obtains better overall response rate (complete remission + partial remission) than with the 3 + 7 scheme: 95.3% vs. 87.0% (p = 0.596). The infection rate was similar, 84.8% with 3 + 7 vs. 85.7% in FLAG-IDA (p = 0.921). Hemorrhagic events somewhat higher with FLAG-IDA 23.8% vs. 13% in 3 + 7 (p = 0.270). Survival is higher with 3 + 7, than with FLAG-IDA: 54.61 months ( $\sigma = 6.21$ ) vs. 50.25 ( $\sigma = 5.44$ ) (p = 0.597). The cases of death associated with the induction regimen (relapse and infections) are greater in 3 + 7 than in FLAG-IDA, 71.43% vs. 27.27% (p = 0.042). In 3% of the patients a fungal infection was observed, tested by yeast and no patient presented infection by filamentous fungi.

**Conclusions:** Although FLAG-IDA has been administered to patients with worse prognosis, it achieves better response rates to induction and similar survival than the 3 + 7 scheme, although without statistical significance. The rate of infections is similar in both treatments and FLAG-IDA could be associated with a greater number of hemorrhagic events, being difficult to determine by our sample size. With both schemes, the use of environmental prophylaxis in the absence of pharmacological prophylaxis does not increase the incidence of filamentous fungal infections.

## Introducción

### **Leucemia Mieloblástica Aguda**

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es una neoplasia que surge por la expansión clonal de células precursoras hematopoyéticas malignas. Afecta a 3-4/100.000 personas/año [1]. La mediana de edad en el momento del diagnóstico de LMA es de 65 años, aumentando la incidencia con la edad. La ratio hombre/mujer es de 5:3 [2]. Aunque la LMA es el tipo de leucemia más frecuente en adultos, es la que tiene el menor índice de supervivencia de todas ellas. Los resultados varían de acuerdo con la edad, estado previo del paciente, los parámetros clínicos y de laboratorio, el número de células neoplásicas al diagnóstico, las alteraciones moleculares y el cariotipo. La LMA generalmente es rápidamente letal a menos que se trate con quimioterapia intensiva +/- trasplante de progenitores hematopoyéticos, junto con medidas de apoyo.

### **Diagnóstico y clasificación**

Salvo excepciones, el diagnóstico de la LMA se basa en el número de células neoplásicas en médula ósea y/o sangre periférica ( $\geq 20\%$ ), la morfología de las mismas y sus características citogenéticas, moleculares y de inmunofenotipo.

Actualmente es la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), revisada en el año 2016 la más empleada (Blood. 2016; 127 (20): 2391-2405). Esta clasificación combina las alteraciones morfológicas y de inmunofenotipo empleadas en la clasificación Francesa-Americana-Británica (FAB), con las alteraciones genéticas y moleculares de riesgo descritas por la European Leukemia Net (ELN).

En la FAB, la LMA se divide en ocho entidades (M0-M7) y está en relación con la maduración de la célula neoplásica y el origen de la misma de modo que:

- La **LMA mínimamente diferenciada o M0** es difícil de diferenciar de la leucemia linfocítica aguda solo en base a la morfología y precisa del estudio de la expresión de antígenos de membrana.
- La **LMA-M1 (LMA con escasa maduración), LMA-M2 (LMA con maduración) y LMA-M3 (Promielocítica)** presentan un porcentaje de células inmaduras variable, así como los grados de diferenciación (blasto, promielocito, mielocito...). Los blastos se tiñen para mieloperoxidasa (MPO) y/o sudan negro B (SBB), y según el grado de diferenciación algunos casos pueden mostrar gránulos azurófilos y/o bastones de Auer o astillas.
- **En la LMA-M4 (Leucemia mielomonocítica aguda)** además de los mieloblastos, existe un componente monocítico significativo, con monocitos y precursores monocíticos que representan al menos el 20% de las células de la médula.

- En la leucemia monoblástica (LMA-M5) la médula se compone de una mezcla de monoblastos, promonocitos y monocitos con un porcentaje menor de neutrófilos. Desde el punto de vista clínico, son leucemias muy infiltrativas.
- La LMA-M6 (**Leucemia eritroide pura**) y la LMA-M7 (**Leucemia megacarioblástica**), están producidas por una alteración de la eritropoyesis y megacariopoyesis respectivamente. Ambas leucemias se asocian a mal pronóstico.

La ELN evalúa el pronóstico de la LMA en base a características citogenéticas y moleculares y permite dividir los casos en tres grupos, riesgo favorable, riesgo intermedio y alto riesgo (tabla I) según la posibilidad de alcanzar remisión completa y la probabilidad de superar la enfermedad (3).

**Tabla I.**

<b>Riesgo favorable</b>	<b>Riesgo intermedio</b>	<b>Riesgo adverso</b>
<b>t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1</b>	NPM1 mutado y alta proporción alélica (> 0.5) de FLT3-ITD	t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214
<b>t (15;17); PML-RARA</b>	NPM1 de tipo salvaje sin FLT3-ITD o con una proporción alélica baja (<0,5) de FLT3-ITD (sin lesiones genéticas de riesgo adverso)	t (v; 11q23.3); KMT2A reorganizado
<b>inv (16) (p13.1; q22) o t (16; 16) (p13.1; q22); CBFβ-MYH11</b>	t (9; 11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A	t (9; 22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1
<b>NPM1 mutado sin FLT3-ITD o con baja proporción alélica (&lt;0.5) de FLT3-ITD</b>	Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas	inv (3) (q21.3; q26.2) o t (3; 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM (EVI1)
<b>CEBPA mutado bialélico</b>		Monosomía 5 o del (5q); monosomía 7; monosomía 17 / abn (17p)
		Cariotipo complejo, cariotipo monosomal
		NPM1 de tipo salvaje y proporción alélica alta (> 0.5) de FLT3-ITD
		Mutación RUNX1, ASXL1 o TP53

Dentro de las alteraciones moleculares destacamos el gen de la nucleofosmina (NPM1) que cuando está mutado se asocia con mejores resultados, aunque no se conoce el mecanismo por el que aumenta la quimiosensibilidad [4-10]. Este “buen pronóstico” se pierde cuando esta mutación se asocia con otras alteraciones moleculares o genéticas. La otra alteración genética, que presenta un impacto negativo, son las mutaciones que afectan al gen FLT3 y que codifica un receptor de tirosina quinasa transmembrana que estimula la proliferación celular tras su activación. Estas mutaciones son bastante comunes en la LMA, particularmente en pacientes con cariotipos normales, y se han asociado con una peor supervivencia [11-24].

Por tanto, la nueva clasificación de la OMS en su versión de 2016 es la siguiente:

- LMA con anomalías genéticas recurrentes
  - LMA con t (8; 21) (q22; q22.1); RUNX1-RUNX1T1
  - LMA con inv (16) (p13.1q22) o t (16; 16) (p13.1; q22); CBFβ-MYH11
  - Leucemia promielocítica (M3) con PML-RARA  
(las tres anteriores definen LMA sin tener necesariamente 20% de blastos en sangre periférica o médula ósea)
  - LMA con t (9; 11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A
  - LMA con t (6; 9) (p23; q34.1); DEK-NUP214
  - LMA con inv (3) (q21.3q26.2) o t (3; 3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM AML (megacarioblástico) con t (1; 22) (p13.3; q13.3); RBM15-MKL1
  - Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1
  - LMA con NPM1 mutado
  - LMA con mutaciones bialélicas de CEBPA
  - Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado
- LMA en relación a mielodisplasia
- Neoplasias mieloides relacionadas a tratamientos (LMA-t)
- LMA no especificada (NOS):
  - LMA mínimamente diferenciada
  - LMA con escasa maduración
  - LMA con maduración
  - Leucemia mielomonocítica aguda
  - Leucemia monoblástica / monocítica aguda
  - Leucemia eritroide pura

- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis
- Sarcoma mieloide
- Proliferaciones mieloides relacionadas con el síndrome de Down
  - Mielopoyesis anormal transitoria (TAM)
  - Leucemia mieloide asociada con el síndrome de Down
- Leucemias agudas de linaje ambiguo
  - LA indiferenciada
  - LA con fenotipo mixto (MPAL) con t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1
  - LA con fenotipo mixto con t(v;11q23.3);con KMT2A reordenado
  - LA con fenotipo mixto B/Mieloide, NOS
  - LA con fenotipo mixto T/Mieloide, NOS

### **Tratamiento y evaluación de la respuesta**

El tratamiento de la LMA incluye al menos un ciclo de inducción intensivo, más un ciclo de consolidación. En casos seleccionados, se realiza trasplante de progenitores hematopoyéticos, generalmente alogénico.

### **Tratamiento de inducción**

Una vez que se establece el diagnóstico de LMA, se administra quimioterapia de inducción con el objetivo de restablecer rápidamente la función normal de la médula ósea. Para elegir el tratamiento lo primero que se hace es mirar la edad, definiendo a los menores de 60-65 años como de “adultos jóvenes”, si bien la edad no es un valor totalmente excluyente para el tratamiento de inducción.

El tratamiento de inducción en la LMA sigue siendo el mismo que hace 40 años. En el HUMV se sigue el esquema de 3 días de Idarrubicina/Daunorrucina y 7 días de Citarabina (3+7), aunque en ocasiones se utilizan esquemas que añaden fludarabina para potenciar la citotoxicidad como en el esquema FLAG-IDA (fludarabina + citarabina + filgastrim + idarrubicina).

El principal objetivo de estos esquemas terapéuticos es alcanzar la Remisión Completa (RC) (blastos en médula ósea menor del 5%). Con el esquema IDA-ARAC (3+7) se induce una remisión completa (RC) en el 65-75% de los pacientes entre 18 y 60 años. Este abordaje resulta en una larga supervivencia libre de enfermedad con una mortalidad

relacionada con el tratamiento (es decir, el porcentaje de pacientes que murieron durante la inducción) del 5% al 10%. Las tasas de respuesta con el esquema FLAG-IDA son similares, si bien es capaz de obtener respuestas más duraderas (Medical Research Council AML 15) mejorando la supervivencia libre de recaída y supervivencia global [1].

### **Terapia de consolidación**

Si tras el tratamiento de inducción no damos tratamiento de consolidación +/- Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) el paciente recaería en semanas o meses. Tras la RC de la inducción, se emplea un nuevo ciclo de quimioterapia que habitualmente comprende los mismos fármacos que en el ciclo de inducción utilizándose mayores dosis. El objetivo es prevenir la recaída y conseguir la cura ya que, solo con tratamiento de inducción la supervivencia para el paciente es de 4-8 meses [25]

### **Terapia de mantenimiento**

Según las guías de British Committee for Standards in Haematology, no hay evidencia de que pacientes que han recibido la terapia de consolidación se vayan a beneficiar de la terapia de mantenimiento. [25]

### **Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTCPH)**

El aloTCPH es la terapia más eficaz en pacientes que han alcanzado RC, sin embargo, el efecto beneficioso se ve atenuado debido a la toxicidad farmacológica de acondicionamiento y a la disparidad de histocompatibilidad. Por este motivo, se ofrece el aloTCPH a aquellos pacientes con pronóstico desfavorable cuando se consigue un donante adecuado.

### **Evaluación de la respuesta**

El objetivo de la terapia de inducción es inducir una hipoplasia medular seguida de recuperación de la hematopoyesis normal, eliminando completamente las células neoplásicas. La respuesta al tratamiento se evalúa tras la recuperación hematológica por medio de un aspirado de médula ósea. En caso de pancitopenia, una biopsia medular agrega información adicional y aumenta la probabilidad de detectar LMA residual focal.

Remisión completa (RC): Si encontramos una cifra menor al 5% de células blásticas en médula ósea y del 0% en sangre periférica, hablamos por definición de una respuesta completa. Mediante citometría de flujo o PCR podemos cuantificar la existencia de Enfermedad Mínima Residual (EMR) que agrava el pronóstico.

Remisión Parcial (RP): Si la celularidad en médula ósea se encuentra entre el 5-20%.

No respuesta o Refractaria: Si la celularidad tumoral en médula es superior al 20%.

## **Complicaciones**

En el manejo de un paciente que padece LMA debemos tener en cuenta las posibles complicaciones que transcurrirán en el proceso siendo los fenómenos hemorrágicos y las infecciones los que generan una mayor mortalidad en estos pacientes.

### **Complicaciones hemorrágicas**

- Se dan principalmente debido a la trombocitopenia y, menos frecuentemente por desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID)
  - Trombocitopenia: Para evitarlo se trasfunde concentrados de plaquetas, habitualmente cuando las cifras de plaquetas descienden por debajo de las 10.000-20.000/mm<sup>3</sup>
  - CID: Si bien se puede ver en todos los subtipos de LMA, es característico de la leucemia aguda promielocítica

Como complicaciones de sangrado nos podemos encontrar en casos graves, con hemorragia intracraneal o con grandes pérdidas de volumen como en un sangrado digestivo, situaciones por tanto que incrementan la morbimortalidad del paciente.

### **Complicaciones infecciosas**

- El tratamiento quimioterápico administrado en la LMA provoca una neutropenia profunda y prolongada que asocia en la mayoría de los casos el desarrollo de fiebre. La fiebre neutropénica, muchas veces ocurre sin aislamiento ni foco conocido y otras veces está relacionada con infecciones por bacterias, hongos y reactivación de virus, por ello se recomienda la profilaxis antimicrobiana y estar en un ambiente protegido siendo las habitaciones con filtros HEPA (High Efficiency Particulate Air) las más recomendadas. En el HUMV, no se procede a la prevención de infecciones fúngicas mediante fármacos sino mediante la utilización en las habitaciones hospitalarias de filtro HEPA por tener mejores resultados costo-eficientes [26-28].

## **Objetivos**

El objetivo primario de este estudio es conocer si existen diferencias entre los dos esquemas terapéuticos de inducción de LMA utilizados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, esquema 3+7 y esquema FLAG-IDA en cuanto a la obtención de remisión completa y la toxicidad generada evaluada por fenómenos infecciosos y hemorrágicos.

El objetivo secundario de este estudio es comprobar si el uso exclusivo de filtros HEPA es eficaz en cuanto a la prevención de infecciones fúngicas en este tipo de pacientes.

## **Pacientes y métodos**

Estudio de cohortes retrospectivo sobre 67 pacientes diagnosticados de forma consecutiva de Leucemia Mieloide Aguda que han recibido tratamiento intensivo de inducción en el periodo comprendido entre 2010-2017 en el H.U.M.V. La Leucemia Aguda Mieloide Promielocítica ha sido excluida del estudio al caracterizarse por una presentación, complicaciones, pronóstico y tratamiento que difieren al resto de LMAs.

A través de las historias clínicas se han analizado las siguientes variables:

- Si han recibido el esquema IDA-ARAC o el FLAG-IDA
- Edad al inicio del tratamiento
- Sexo del paciente
- Características de la LMA: clasificación de la FAB, citogenética, si es secundario a SMD, si existe mutación en los marcadores moleculares NPM1 y FLT3
- Si ha sido necesario el ingreso en UCI
- Si ha habido sangrado y de qué tipo
- infecciones bacterianas o fúngicas
- RC
- Fallecimiento y causa

## **Resultados**

### **Características de los pacientes**

Los pacientes de nuestra corte de estudio reunían las siguientes características: La media de edad ha sido de 55,5 años ( $\sigma=10,75$ ). No hemos encontrado diferencia de sexo a la hora de la incidencia, con 34 pacientes hombre frente a 33 pacientes mujeres. Atendiendo a la clasificación FAB vemos una mayor prevalencia, en los subtipos M2 (23,9%) y M4 (20,9%), 4 (6%) con LMA secundaria y 5 (7,5%) LMA con displasia. Trece pacientes (19,4%) padecieron LMA secundaria a SMD. En cuanto a la valoración del riesgo en función del cariotipo, seis pacientes (9,0%) fueron considerados de buen pronóstico, treinta y uno (46,3%) de riesgo intermedio, catorce (20,9%) con mal pronóstico, habiendo dieciséis casos restantes donde no pudo ser determinado el riesgo por cariotipo. Cotejando el riesgo en cuanto a citogenética, la mayor incidencia se obtuvo con riesgo intermedio, veintitrés pacientes (34,3%) mientras que en dieciséis (23,9%) no se realizó o no fue valorable. Analizando los genes FLT3 y NPM1 encontramos que cinco (7,5%) pacientes tenían mutado de forma conjunta ambos genes, diez (14,9%) solo se determinaba mutado NPM1, nueve (13,4%) se halló mutado FLT3 y treinta y tres (49,25%) no tenían o no fue determinado ningún de estos genes (ver Tabla II).

**Tabla II. Características de los pacientes (n=67)**

<b>Características</b>	<b>n (%)</b>
<b>Edad: Media aritmética (<math>\sigma</math>)</b>	55,54 (10,75)
<b>Sexo</b>	
Varones	34 (50,7)
Mujeres	33 (49,3)
<b>FAB</b>	
M0	5 (7,5)
M1	9 (13,4)
M2	16 (23,9)
M4	14 (20,9)
M5	11 (16,4)
M6	1 (1,5)
M7	1 (1,5)
LMA secundaria	4 (6)
LMA con displasia	5 (7,5)
No clasificable	1 (1,5)
<b>Secundario a SMD</b>	13 (19,4)
<b>Cariotipo</b>	
Buen pronóstico	6 (9)
Pronóstico intermedio	31 (46,3)
Mal pronóstico	14 (20,9)
ND	16 (23,9)
<b>Citogenética</b>	
Translocación t(8;21)	6 (9)
Alto riesgo (monosomía)	1 (1,5)
Cariotipo complejo	10 (14,9)
Desfavorable	1 (1,5)
Intermedio	23 (34,3)
Muy desfavorable	2 (3)
No realizado	2 (3)
No valorable	14 (20,9)
Sin alteraciones	8 (11,9)
<b>NPM1 y FLT3</b>	
NPM1 + FLT3 -	9 (13,4)
NPM1 - FLT3 -	23 (34,3)
NPM1 + FLT3 +	5 (7,5)
NPM1 - FLT3 +	4 (6)
NPM1 + FLT3 ND	1 (1,5)
NPM1 - FLT3 ND	1 (1,5)
NPM1 ND FLT3 +	5 (7,5)
NPM1 ND FLT3 -	10 (14,9)
NPM1 ND FLT3 ND	9 (13,4)

Los datos se presentan como n° (%) a menos que sea indicado lo contrario

Siglas: SMD-Síndrome Mielodisplásico ND-No determinado

### Distribución del tratamiento

De nuestra cohorte de estudio de 67 pacientes, cuarenta y seis (68,3%) han recibido 3+7 y veintiún pacientes (31,3%) han recibido FLAG-IDA.

Los pacientes que recibieron tratamiento con FLAG-IDA, presentaban mayor edad que aquellos que fueron tratados con el esquema 3+7 (61,8 vs. 52,7,  $p=0,004$ ) y mayoritariamente presentaban una LMA secundaria o asociada a displasia ( $p<0,001$ ). Aunque no fue estadísticamente significativo, los pacientes que recibieron un FLAG-IDA presentaban con mayor frecuencia una citogenética de mal pronóstico ( $p=0,079$ ). Por el contrario, los pacientes que recibieron inducción 3+7 presentaban en mayor proporción mutación a nivel de NPM1 (32,6% vs.0,  $p=0,001$ ). (ver tabla III)

**Tabla III. Distribución de los tratamientos**

Características	3+7 n=46	FLAG-IDA n=21	valor p
Edad: Media aritmética ( $\sigma$ )	52,68 (11,29)	61,81 (5,81)	0,004
Sexo			0,78
Varones	20 (43,5)	14 (66,7)	
Mujeres	26 (56,5)	7 (33,3)	
Clasificación FAB			<0,001
M0	3 (6,5)	2 (9,5)	
M1	8 (17,4)	1 (4,8)	
M2	15 (32,6)	1 (4,8)	
M4	11 (23,9)	3 (14,3)	
M5	7 (15,2)	4 (19)	
M6	1 (2,2)	0	
M7	1 (2,2)	0	
LMA secundaria	0	4 (19)	
LMA con displasia	0	5 (23,8)	
No clasificable	0	1 (4,8)	
Secundario a SMD	2 (4,3)	11 (52,4)	0,001
Cariotipo (excluyendo ND)			0,079
Buen pronóstico	6 (13)	0	
Pronóstico intermedio	22 (47,8)	9 (42,9)	
Mal pronóstico	7 (15,2)	7 (33,3)	
Citogenética (excluyendo NR y NV)			0,086
Translocación t(8;21)	6 (13)	0	
Alto riesgo (monosomía)	0	1 (4,8)	
Cariotipo complejo	5 (10,9)	5 (23,8)	
Desfavorable	0	1 (4,8)	
Intermedio	15 (32,6)	8 (38,1)	
Muy desfavorable	2 (4,3)	0	
Sin alteraciones	7 (15,2)	1 (4,8)	
NPM1 (excluyendo ND)			0,001
NPM1 +	15 (32,6)	0	
NPM1 -	15 (32,6)	13(61,9)	
FLT3 (excluyendo ND)			0,307
FLT3 +	12(26,08)	2 (9,5)	
FLT3 -	29(63,04)	13(61,9)	

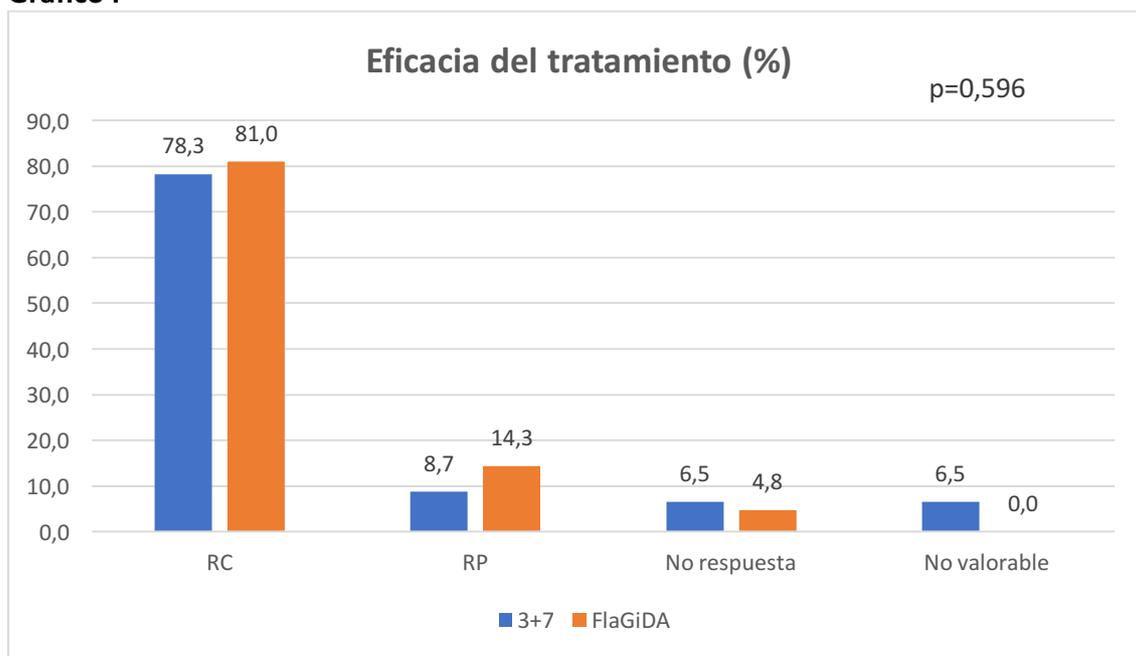
Los datos se presentan como n° (%) a menos que sea indicado lo contrario

Siglas: SMD-Síndrome Mielodisplásico ND-No Determinado NR-No Realizado NV-No Valorable

## Respuesta terapéutica

Todos los pacientes excepto 3 (todos ellos tratados con 3+7) fueron evaluables para la respuesta. A pesar de que FLAG-IDA se ha utilizado en pacientes con peor pronóstico, este esquema obtiene mejor tasa de respuesta global (remisión completa + remisión parcial) que con el esquema 3+7, 95.3% vs. 87.0% ( $p=0,596$ ). Cuatro pacientes fueron refractarios al tratamiento, de los cuales, uno fue tratado con FLAG-IDA (4.8%) y tres pacientes (6.5%) con 3+7 (ver Gráfico I).

**Gráfico I**



## Complicaciones del tratamiento

Además de los resultados, es importante observar las complicaciones asociadas por lo que en este estudio hemos hecho especial hincapié a las infecciones, la aparición de hemorragia, y si la gravedad del paciente hizo necesario el ingreso en UCI.

En cuestión de aparición de hemorragia, el esquema FLAG-IDA ha estado asociado a mayor incidencia de este evento, 23,8% en FLAG-IDA con respecto al 13% en 3+7 ( $p=0,270$ ). La infección en el paciente en tratamiento de inducción es muy frecuente, en nuestro estudio no hemos apreciado diferencias, siendo la tasa de infecciones del 84,8% con 3+7 y del 85,7% en FLAG-IDA ( $p=0,921$ ). Desde el punto de vista del paciente grave que precisa ingreso en UCI, hemos observado que aquellos en los que se llevó a cabo, estaban con 3+7, siendo el 13,0% de los pacientes con 3+7 los que requirieron ingreso en UCI en contraposición al esquema FLAG-IDA donde ningún paciente fue necesario su estancia en UCI ( $p=0,083$ ) (ver tabla IV).

**Tabla IV. Complicaciones asociadas al tratamiento**

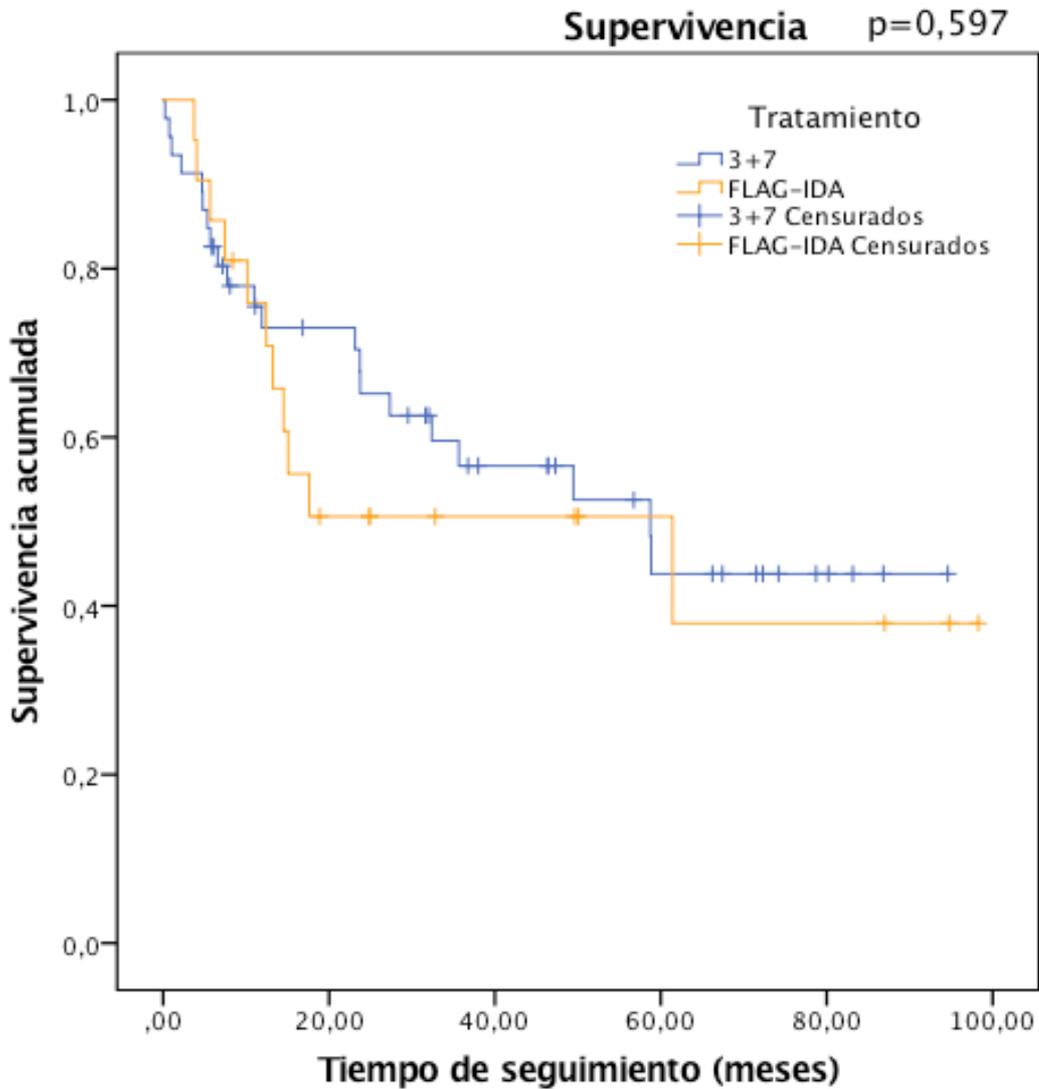
Características	3+7 n=46 (68,3)	FLAG-IDA n=21 (31,3)	n=67 (%)	valor p
Hemorragia	6 (13)	5 (23,8)	11 (16,4)	0,27
Infecciones	39 (84,8)	18 (85,7)	57 (85,1)	0,921
Ingreso en UCI	6 (13)	0	6 (9)	0,083

Los datos se presentan como nº (%)

## Supervivencia

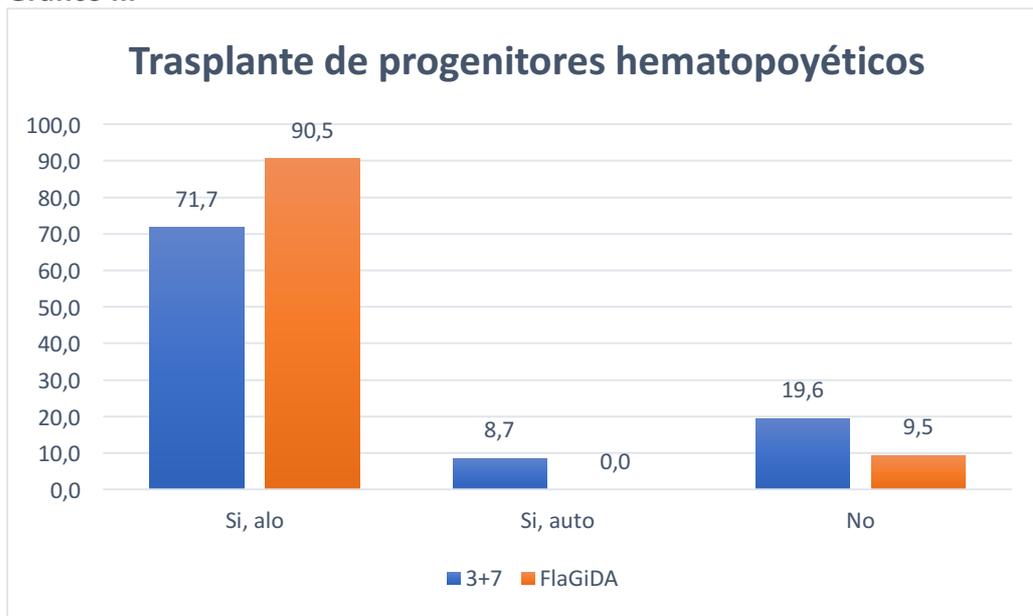
La supervivencia es superior con 3+7, que con FLAG-IDA, 54,61 meses ( $\sigma=6,21$ ) vs. 50,25 ( $\sigma=5,44$ ) aunque sin apreciarse diferencias significativas,  $p=0,597$  (ver Gráfico II).

Gráfico II



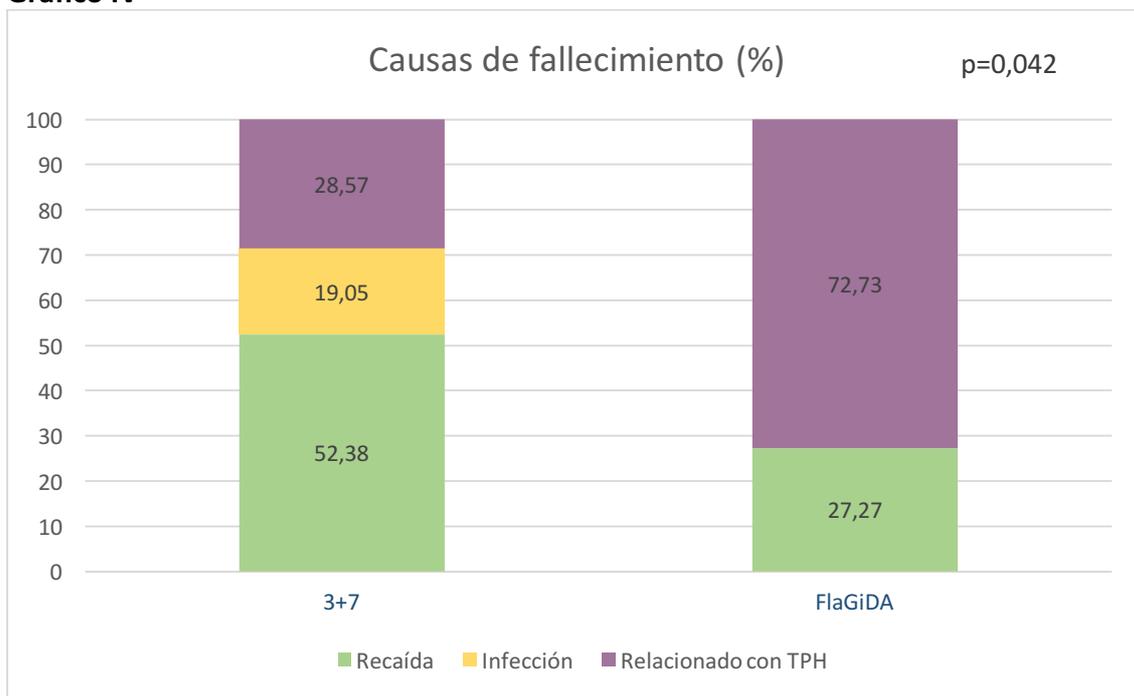
La menor supervivencia en FLAG-IDA la atribuimos al mal pronóstico, que conlleva además a mayor número de candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) en FLAG-IDA que con 3+7, 90,5% vs. 80,5% (ver Gráfico III) con las complicaciones que ello implica.

**Gráfico III**



Los casos de *exitus* asociados a la quimioterapia (recaída e infecciones) son mayor en 3+7 que en FLAG-IDA, 71,43% vs. 27,27% (p=0,042) (ver Gráfico IV).

**Gráfico IV**



### **Infecciones fúngicas**

Como estudio secundario hemos querido comprobar si el filtro HEPA es eficaz y no es necesaria la aplicación de profilaxis. Obteniendo que solo en el 3% de los pacientes fue probada una infección por agente fúngico, siendo solo dos pacientes afectados por el género *Cándida* (*C. Parapsilosis* y *C. Tropicallis*). (ver Tabla V)

**Tabla V. Pacientes con infecciones fúngicas probadas**

Características	n (%)
Probadas	2 (3)
No probadas	64 (95,5)
Domiciliario	1 (1,5)

Los datos se presentan como nº (%)

## **Discusión**

A pesar de que FLAG-IDA se ha administrado a pacientes con peor pronóstico (secundarios a SMD, cariotipo y citogenética de riesgo y NPM1(-)) por lo que cabría esperar peor respuesta a la inducción y menor supervivencia libre de enfermedad [2], se han conseguido mejores tasas de respuesta a la inducción, aunque sin significación estadística, 95.3% vs. 87.0% (p=0,596).

No hay diferencias en cuanto a la aparición de infecciones entre ambos tratamientos. FLAG-IDA podría estar relacionado a mayor número de eventos hemorrágicos, pero es difícil de determinar con nuestro tamaño muestral.

Hemos observado que la supervivencia es similar entre 3+7 y FLAG-IDA -54,61 meses ( $\sigma=6,21$ ) vs. 50,25 ( $\sigma=5,44$ ) (p=0,597)-, siendo algo superior con 3+7, que además de contar con pacientes de mejor pronóstico, la proporción de TPH es menor que en FLAG-IDA, esto hace que exista un sesgo a favor del 3+7 donde no hay tantos pacientes abocados a las complicaciones del trasplante, de hecho, si nos fijamos en las causas de *exitus*, podemos ver que con 3+7 están más asociadas al tratamiento de inducción (p=0,042), con mayor número de recaídas (52,38%) e infecciones (19,05%) que llevan al fallecimiento del paciente, mientras que con FLAG-IDA, el paciente fallece en menor medida por recaídas de la enfermedad (27,27%) y notoriamente menos por infecciones (0%), siendo una causa ajena al tratamiento de inducción como es el TPH la que se asocia a la mortalidad (72,73%) en pacientes tratados en inducción con FLAG-IDA.

Ante la discrepancia de opiniones donde unos no apoyan la adición de fludarabina al esquema 3+7 [29-30] y otros si aceptan la hipótesis de que FLAG-IDA es superior a 3+7 [31], nosotros nos decantamos en aceptar que FLAG-IDA obtiene mejores resultados tanto en tasa de respuesta como en menor riesgo de *exitus* por recaídas y complicaciones al tratamiento de inducción.

FLAG-IDA no actúa teóricamente frente a un subtipo específico de LMA, por lo que es de pensar que, si es eficaz en pacientes de mal pronóstico, lo es también en pacientes de buen pronóstico como apoya la literatura, sin embargo, esto no lo hemos probado por lo que debe ser tenido en cuenta.

Puesto que solo en el 3% de los pacientes, han sido probadas infecciones por patógenos fúngicos, como ocurre de manera similar con posaconazol, y de forma inferior al 8% que cabría esperar con fluconazol e itraconazol [32], y no probándose además ningún caso de hongo filamentoso, podemos afirmar que el filtro HEPA es eficaz evitando infecciones fúngicas como así apoya la bibliografía [26-28] por lo que aconsejamos su utilización

frente al uso de profilaxis antifúngica evitando así principalmente resistencias, efectos secundarios, interacciones y gasto farmacológico.

### **Limitaciones**

Como limitaciones nos hemos encontrado que nuestro estudio es de carácter retrospectivo careciendo de la importancia que otorga el estudio prospectivo. Es deseable en el estudio, un mayor tamaño muestral. No hemos comparado ambos tratamientos en una población similar, sino que hemos comparado pacientes de buen pronóstico que recibieron 3+7 con pacientes de mal pronóstico que ha recibido FLAG-IDA con los sesgos que ello implica. Solo nos hemos centrado en las complicaciones infecciosas y hemorrágicas que, aunque son las más frecuentes no se han abordado otras como es la calidad de vida del paciente y dentro de las complicaciones como es la hemorrágica no hemos estudiado factores de confusión como podría ser por ejemplo que el paciente tuviese una coagulopatía de base. La supervivencia se ve sesgada por el TPH que influye notoriamente. Hemos comparado el uso de filtros HEPA frente a la literatura, en lugar de hacia una muestra con uso de profilaxis antifúngica en pacientes con neutropenia en el H.U.M.V.

### **Conclusiones**

El esquema FLAGIDA como tratamiento de inducción para LMA obtiene excelentes resultados de respuesta, incluso en pacientes de muy alto riesgo sin aumentar el riesgo de complicaciones infecciosas o hemorrágicas. En el HUMV, el uso exclusivo de filtros HEPA como profilaxis antifúngica para hongos filamentosos en pacientes que reciben inducción para LMA es eficaz para prevenir este tipo de infecciones.

## **Bibliografía**

- 1) Guolo F, Minetto P, Clavio M, Miglino M, Lemoli RM, Gobbi M. Intensive fludarabine-high dose cytarabine-idarubicin combination as induction therapy with risk-adapted consolidation may improve treatment efficacy in younger Acute Myeloid Leukemia (AML) patients: Rationales, evidences and future perspectives. *BioScience Trends*. 2017; 11(1):110-114
- 2) Jonathan E Kolitz, Richard A Larson, Alan G Rosmarin, Overview of acute myeloid leukemia in adults ed. UpToDate <http://www.uptodate.com> (Acceso en Junio 2018.)
- 3) Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129:424.
- 4) Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103:4036.
- 5) Rockova V, Abbas S, Wouters BJ, et al. Risk stratification of intermediate-risk acute myeloid leukemia: integrative analysis of a multitude of gene mutation and gene expression markers. *Blood* 2011; 118:1069.
- 6) Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood* 2007; 109:874.
- 7) Hollink IH, Zwaan CM, Zimmermann M, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 gene mutations in childhood acute myeloid leukemia, with emphasis on cytogenetically normal AML. *Leukemia* 2009; 23:262.
- 8) Schneider F, Hoster E, Unterhalt M, et al. NPM1 but not FLT3-ITD mutations predict early blast cell clearance and CR rate in patients with normal karyotype AML (NK-AML) or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2009; 113:5250.
- 9) Becker H, Marcucci G, Maharry K, et al. Favorable prognostic impact of NPM1 mutations in older patients with cytogenetically normal de novo acute myeloid leukemia and associated gene- and microRNA-expression signatures: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol* 2010; 28:596.
- 10) Falini B, Martelli MP, Bolli N, et al. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin (NPM1): is it a distinct entity? *Blood* 2011; 117:1109.
- 11) Marcucci G, Maharry K, Whitman SP, et al. High expression levels of the ETS-related gene, ERG, predict adverse outcome and improve molecular risk-based classification of cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:3337.

- 12) Rockova V, Abbas S, Wouters BJ, et al. Risk stratification of intermediate-risk acute myeloid leukemia: integrative analysis of a multitude of gene mutation and gene expression markers. *Blood* 2011; 118:1069.
- 13) Schnittger S, Schoch C, Dugas M, et al. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia: correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. *Blood* 2002; 100:59.
- 14) Kottaridis PD, Gale RE, Linch DC. Flt3 mutations and leukaemia. *Br J Haematol* 2003; 122:523.
- 15) Whitman SP, Archer KJ, Feng L, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res* 2001; 61:7233.
- 16) Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood* 2002; 100:4372.
- 17) Zwaan CM, Meshinchi S, Radich JP, et al. FLT3 internal tandem duplication in 234 children with acute myeloid leukemia: prognostic significance and relation to cellular drug resistance. *Blood* 2003; 102:2387.
- 18) Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. FLT3 internal tandem duplication in CD34+/CD33- precursors predicts poor outcome in acute myeloid leukemia. *Blood* 2006; 108:2764.
- 19) Artz A, Dong X. Defining anemia by race using epidemiologic data. *Blood* 2008; 111:2941; author reply 2941.
- 20) Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1909.
- 21) Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, et al. Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood* 2009; 114:2386.
- 22) Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, et al. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 2010; 116:3622.
- 23) Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366:1079.

- 24) Schmid C, Labopin M, Socié G, et al. Outcome of patients with distinct molecular genotypes and cytogenetically normal AML after allogeneic transplantation. *Blood* 2015; 126:2062.
- 25) Tadeusz Robak, and Agnieszka Wierzbowska. Current and Emerging Therapies for Acute Myeloid Leukemia. *Clinical Therapeutics* Volume 31, Part 2, 2009, 2349-2370.
- 26) Combariza JF, Toro LF, Orozco JJ, Arango M. Cost-effectiveness analysis of interventions for prevention of invasive aspergillosis among leukemia patients during hospital construction activities. *Eur J Haematol.* 2018 Feb;100(2):140-146.
- 27) Fisk WJ, Chan WR. Effectiveness and cost of reducing particle-related mortality with particle filtration. *Indoor Air.* 2017 Sep;27(5):909-920.
- 28) Holý O, Matoušková I, Kubátová A, Hamal P, Svobodová L, Jurásková E, Raida L. Monitoring of Microscopic Filamentous Fungi in Indoor Air of Transplant Unit. *Cent Eur J Public Health.* 2015 Dec;23(4):331-4.
- 29) Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrz-Krzemien S, Kuliczkowski K, Skotnicki AB, Hellmann A, Sulek K, Dmoszynska A, Kloczko J, Jedrzejczak WW, Zdziarska B, Warzocha K, Zawilska K, Komarnicki M, Kielbinski M, Piatkowska-Jakubas B, Wierzbowska A, Wach M, Haus O. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30(20):2441. Epub 2012 Apr 16
- 30) Estey EH, Thall PF, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Pierce SA, Wang X, Kantarjian HM, Beran M. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood.* 2001;98(13):3575.
- 31) Burnett AK<sup>1</sup>, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, Gibson BE, Wheatley K, Milligan D. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 20;31(27):3360-8
- 32) Oliver A, Cornely, Johan Maertens, Drew J. Winston, John Perfect, Andrew J. Ullmann, Thomas J. Walsh, David Helfgott, Jerzy Holowiecki, Dick Stockelberg, Yeow-Tee Goh, Mario Petrini, Cathy Hardalo, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* Jan-2007; 356:348-359