

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PRIMARIA EN PACIENTES < 61 AÑOS. EN AUSENCIA DE AVANCES TERAPÉUTICOS, LA OPTIMIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE MANEJO Y LA CONSIDERACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL INMUNOFENOTÍPICA MEJORA LOS RESULTADOS. NUESTRA EXPERIENCIA ENTRE 1990-1999 VS 2000-2010

M^a.P. Martínez-Sánchez, N. Castro, C. Grande, J. de la Serna, M^a.C. Ortiz, F. Fernández-Débora, J. Martínez-López, R. Ayala, L. Montejano, T. Cedená, M^a.C. Gómez del Castillo, E. Martín, F. Gilsanz, M^a.Á. Montalbán, J.J. Lahuerta

Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Antecedentes y objetivos: Las curaciones en pacientes ≤ 60 años con LMA ha aumentado desde el 25-30% en los años 90 hasta el 40-45% actual. Sin progresos terapéuticos en los últimos 30 años, este avance podría atribuirse a mejoras en los cuidados de soporte y a la reducción de las complicaciones (Burnett A. JCO 2011). Por otra parte, la carencia de indicadores basados en la práctica clínica obliga a referenciar el pronóstico de pacientes individuales a ensayos fase III, en los que los criterios de inclusión/exclusión y los de valoración (habitualmente los *éxitus* precoces o la no obtención de RC implica la salida del ensayo) alteran el pronóstico real. Con el propósito de ofrecer una referencia hemos recogido nuestra experiencia en este grupo de pacientes, analizando los factores que pudieron influir en los resultados.

Pacientes y métodos: Analizamos 122 casos ≤ 61 a (de un total de 409 pacientes con LMA) diagnosticados de LMA primaria (no M3) entre 1990 y 2010; el 17% de bajo riesgo (SWOG), el 61% intermedio y el 22% de alto riesgo genético (29 casos sin datos). Todos fueron tratados con 1/2 ciclos de inducción tipo 3/7 y consolidados con 1 o 2 ciclos de Ara-C a dosis entre 0.5g/m² y 2g/m². En 2ª línea se utilizó FLAG±Ida o AMSA-AraC. Se han realizado 98 tx autólogos (79 en 1ªRC y 19 ≥ 2 ªRC) y 21 tx alogénicos (10 en 1ª RC y 11 ≥ 2 ªRC). La frecuencia de tx en 1ªRC en riesgo intermedio fue del 66% y del 75% (75% auto/25% allo) en alto riesgo. Desde 2000, tras un primer análisis (Lahuerta JJ, ASH 1999), en lo posible, la EMR se utilizó en las decisiones terapéuticas.

Resultados (Tabla): Se observaron importantes diferencias en el pronóstico de los 59 pacientes diagnosticados entre 1990 y 1999 respecto a los 51 casos diagnosticados entre 2000-2010. En ambas épocas el índice de *éxitus* precoces fue del 10%. En los casos en 1ª RC, la SG a 10 años en 1990-1999 fue del 35% vs el 64% en 2000-2010 (0.0002). Respecto a 1990-1999, entre 2000 y 2010 hicimos con mas frecuencia doble consolidación, mas txs en 1ªRC, menos en LMA avanzada y redujimos el intervalo entre la RC y el tx desde 5.3 a 3.9 meses (a 3 m en alto riesgo genético). En los casos en 1ªRC trasplantados en RC los índices de EMR post-inducción y pre-tx fueron significativamente inferiores en 2000-2010, además, en tx alogénico el % de casos con EMR pre-tx por encima de nuestro punto de corte ($\geq 0.4\%$) fue superior al de los casos sometidos a tx autólogo (75% vs. 31%). En el análisis multivariable para SG fueron variables significativas: el diagnóstico en 1990-1999 (HR 2.06, 0.008), el riesgo intermedio/alto (HR 1.7, 0.009), la refractariedad primaria (HR 4.9, 0.0005) y no tx (HR 3.5, 0.003), aunque si se consideran solo los casos con RC tras la inducción y trasplantados en RC, solo la EMR resultó significativa tras la inducción (EMR $\geq 1.5\%$: HR 2.7, 0.04) o antes del trasplante (EMR $\geq 0.4\%$: HR 3.1, 0.01).

Conclusiones: Nuestros resultados en 2000-2010 superan los esperados y mejoran claramente los obtenidos entre 1990 y 1999. La mayor intensidad del tratamiento, la reducción del intervalo entre la RC y el trasplante (que reduce los índices de progresión precoz) y el manejo adaptado a niveles de EMR son cambios significativos que pueden explicar estas mejoras.

(ver tabla en página siguiente)

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PRIMARIA EN PACIENTES < 61 AÑOS. EN AUSENCIA DE AVANCES TERAPÉUTICOS, LA OPTIMIZACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE MANEJO Y LA CONSIDERACIÓN DE LA ENFERMEDAD MÍNIMA RESIDUAL INMUNOFENOTÍPICA MEJORA LOS RESULTADOS. NUESTRA EXPERIENCIA ENTRE 1990-1999 VS 2000-2010

M^a.P. Martínez-Sánchez, N. Castro, C. Grande, J. de la Serna, M^a.C. Ortiz, F. Fernández-Débora, J. Martínez-López, R. Ayala, L. Montejano, T. Cedena, M^a.C. Gómez del Castillo, E. Martín, F. Gilsanz, M^a.Á. Montalbán, J.J. Lahuerta

Servicio de Hematología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Diferencias en el pronóstico y de manejo de LMA primaria en pacientes menores de 61 años en el periodo entre 1990 y 1999 vs 2000-2010			
	1990-1999 (n=68) Casos valorables ¹ 59	2000-2010 (n=54) Casos valorables ¹ 51	p
Seguimiento, mediana	150 meses	41 meses	
RC en 1ª línea	76%	80%	NS
Desde 1ª RC			
Supervivencia	29% a 20 años	64% a 10 años	.0002
Supervivencia libre de progresión	27% a 20 años	61% a 10 años	.004
1ª RC en 1ª línea	76%	80%	NS
Refractariedad primaria			
1ª RC final, incluido 1º tto. de rescate	12 casos 8 (67%)	8 casos 5 (62%)	NS
QT Inducción, 3/7 estándar	95%	96%	NS
Nº ciclos en inducción, 1, 2	54%, 44%	51%, 42%	NS
Nº ciclos consolidación, ≥ 2	27%	53%	.006
Nº ciclos totales 1ª línea, media±SD	2.4±0.82	2.8±0.89	.01
Exitus en induc/cons	11 casos (16%)	5 casos (9%)	NS
≤ 5 meses desde el diagnóstico	[5 (7%) casos < 1 m]	[1 (2%) casos <1m]	NS
Tx (auto/allo) en 1ªRC, %	(25/0 casos), 43%	(27/4 casos), 63%	.03
Auto/allo ≥ 2ªRC ² , n, %	11/1, 27%	2/4, 12%	.04
Meses desde la RC al Tx	5.3±2.03	3.9 ± 1.6	0.05
EMR tras la inducción ³ , % mediana ²	1.7% (± 1.4-2.7)	0.3% (± 0.04-2.5)	<.00001
EMR pre-trasplante ³ , % mediana ²	1% (± 1-1.7)	0.2% (± 0.2-0.7)	<.00001
EMR pre-autólogo ³			
% mediana ²	1.4% (±1-1.7)	0.2% (± 0.11-0.5)	<.00001
EMR>0.4%	96%	31%	<.00001
EMR pre-alogénico ³			
% mediana ²	--	0.2 % (± .08-1.9)	
EMR>0.4%		75%	

¹Excepto éxitus precoces. ²(±CI95%). ³Sólo casos en 1ªRC trasplantados en RC