Manejo de la Leucemia Mieloblástica Aguda con translocación (8;21) en Hospital Base Valdivia: Ejemplificado en un caso clínico.

Manejo de LMA t(8;21) en HBV.

José Salinas Laval1,2, Gerardo Alarcón2,3, Luis Leyton 4, Blaz Lesina1,2,5

1. Hematólogo Subdepartamento de Medicina, Hospital Base Valdivia.
2. Internista, Subdepartamento de Medicina, Hospital Base Valdivia.
3. Residente de Hematología Universidad Austral de Chile
4. Bioquímico, Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Base Valdivia.
5. Profesor Auxiliar, Universidad Austral de Chile

Contacto:

José Emilio Salinas Laval.

jsalinaslaval@gmail.com

Guernica 114, Valdivia, Chile.

+569 75597636.

Número de tablas: 1

Número de figuras: 1

Número de palabras: 1493.

Financiamiento: Trabajo realizado sin financiamiento.

Resumen

Describimos el manejo y seguimiento de un paciente de 20 años con leucemia mieloblástica aguda (LMA) con translocación (8;21) (t(8;21)), se realizó reacción en cadena de la polimerasa para t(8;21) cuantitativa (RT-Q-PCR) en médula ósea al diagnóstico y posterior a las 3 consolidaciones con altas dosis de citarabina. Actualmente se ha ido orientando el manejo de este tipo de leucemias hacia la detección precoz de la recaída, siendo la enfermedad mínima residual un arma importante en la decisión terapéutica y seguimiento de estos pacientes

*Summary*

*We describe the management and follow-up of a 20-year-old patient with acute myeloblastic leukemia (AML) with translocation (8; 21) (t (8; 21)), quantitative polymerase chain reaction (RT-Q-PCR) ) for t(8; 21) in bone marrow was performed at diagnosis and after 3 consolidations with high doses of cytarabine. Currently, the management of this type of leukemias has been oriented towards the early detection of relapse, with minimal residual disease being an important technique in the therapeutic decision and follow-up of these patients.*

**Key words: acute myeloblastic leukemia, polymerase chain reaction~~,~~ core binding factors~~.~~**

Introducción

La LMA (t (8;21) (q22;q22), corresponde, junto a las leucemias mieloblásticas agudas con inv(16) (p13q22)/ t(16;16) (p13;q22), a leucemias con factor de unión nuclear o “core binding factor leukemias” (CBF)1. La t(8;21) y la inv(16) involucran los genes RUNX1/RUNX1T1 (AML1-ETO) y CBFB/MYH11, respectivamente2 dando lugar a la disrupción de un factor de transcripción heterodimérico que regula la diferenciación hematopoyética2. Estas alteraciones están presentes en 15% de las LMA3, la mitad correspondiente a t(8;21)4. A pesar de estar catalogadas como LMA de buen pronóstico, la recaída ocurre en el 40% de los pacientes5 y la sobrevida a largo plazo es sólo de 50%6-7. El estudio de otras mutaciones involucradas permite precisar de mejor manera el pronóstico. Así, la coexpresión de la mutación del gen c-KIT (receptor de tirosin quinasa) con la t(8;21) confiere mal pronóstico con riesgo de recaída de 70%8.

En Chile la terapia estándar sigue siendo inducción con esquema a base de citarabina y una antraciclina, conocida como esquema 7 +3, tiene una tasa de remisión completa de 87%, luego se consolida con 3 ciclos de alta dosis de citarabina (HIDAC), con sobrevida libre de recaída (SLR) de 42% a 10 años9 . Su sobrevida global a 5 años es de 60% en general. El uso del anticuerpo monoclonal conjugado anti CD33, Gemtuzumab Ozogamicin, no aumentaría la proporción de pacientes en remisión completa, pero disminuiría el riesgo de recaída y aumentaría la sobrevida global a 5 años 10.

Últimamente se ha puesto énfasis en el rol de la enfermedad mínima residual (MRD) en las leucemias mieloblásticas agudas, pero su punto de corte, ya sea, por citometría de flujo o por biología moleculares, aún es tema de debate.

Se describe el caso de un paciente con LMA t(8;21) tratado en el Hospital Base Valdivia, previo consentimiento informado.

Número de palabras: 297

Caso clínico

Paciente sexo masculino de 20 años, presentó en septiembre del 2019 faringoamigdalitis, cefalea y epistaxis abundante, durando aproximadamente 2 semanas.

Estudio diagnóstico: Hemoglobina (hb): 4,3 gr/dl, reticulocitos: 0,92%, leucocitosis: 35800 x mm3, blastos 5%, recuento absoluto de neutrófilos: 15.900/ul, plaquetas: 58000 x mm3. Mielograma: 72% de blastos mieloides, LMA, M2. Inmunofenotipo: 24,5% de blastos con el inmunofenotipo CD 13(+), CD 15 ( -/+), CD 33 (+), CD 34( +,) CD 45( -/+), CD 64( -), CD 117 (+), MPO cy (+), concluyente con leucemia mieloblástica aguda. Estudio molecular: t(8,21)(+), con número de copias de RUNX1/RUNX1T1 de 7790; t(15;17)(-), FlT3 ITD(-), FLT3 TKD(-), c–KIT(-). Cariograma y FISH confirman translocación (8;21).

Inició quimioterapia de inducción con citarabina 200 mg/m2 por 7 días en infusión continua más daunorrubicina 60 mg/m2 por 3 días, según protocolo nacional de drogas antineoplásicas del adulto (PANDA). Mielograma al día 29 de inducción en remisión completa, PCR cuantitativa (RT-Q-PCR) t (8;21) que muestra reducción de 2,701 logaritmos desde el diagnóstico. Se indicó 3 ciclos de consolidación con altas dosis de citarabina, 3 gr/m2 (HiDAc) días seguidos (1,2,3) más uso de estimulante de colonias granulocíticas desde el día + 8 por 5 días. El seguimiento de enfermedad mínima residual fue realizado al salir de la aplasia medular con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sobre 1000 /ul. Se tomaron muestras de aspirado medular para RT-Q-PCR t(8;21), con una sensibilidad de 5x10-5. Luego de completar las 3 consolidaciones se intercaló seguimiento molecular en médula ósea y sangre periférica cada 2 meses (figura 1 y tabla 1).

 Al noveno mes de seguimiento se observó pérdida de respuesta con aumento significativo de copias en sangre periférica, confirmado por RT-Q- PCR en médula ósea; asociado a aparición de masa retroauricular de consistencia pétrea.

Se decide iniciar, ante esta sospecha clínica de recaída extramedular, más el aumento significativo de copias RUNX1/RUNX1T1 en ambas muestras; esquema de rescate FLAG- IDA. (Fludarabina, Idarrubicina, Citarabina, Filgrastim).

La masa retroauricular desaparece completamente posterior al uso de esta quimioterapia, aproximadamente al día + 10 del protocolo.

La respuesta molecular posterior a FLAG-IDA, muestra reducción de transcrito a niveles menores a 150 copias en médula ósea y no detectado en sangre periférica. (figura 1).

Ante esta recaída clínica y progresión de la enfermedad mínima residual se definió trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico en segunda remisión completa.

Número de palabras: 386

Discusión

La elección de la terapia en LMA CBF tiene un impacto significativo en la tasa de remisión completa (RC), sobrevida libre de recaída (SLR) y sobrevida global (SG).

Se ha publicado que los pacientes consolidados con alta dosis de citarabina (3gr/m2) tienen mayor beneficio en este subgrupo de LMA11. Estos datos no son del todo concluyentes en otros estudios12, donde el grupo Alemán de LMA no demostró mejores resultados en términos de SG y SLR en cuanto a la dosis de citarabina. La última guía de la European Leukemia Network (ELN) no hace referencia a dosis de citarabina de 3 gr/m2 y propone dosis de 1-1,5 gr/m2 de citarabina por 2 a 4 ciclos en riesgo citogenético favorable13. Aunque en la práctica este subgrupo de pacientes se beneficia de dosis de 3 gr/m2, siguiendo la publicación de Byrd14; donde 3 a 4 ciclos se asociaban a sobrevida libre de leucemia (LFS) a 5 años de 71% v/s 38% con un ciclo, con SG de 75% v/s 44% a 5 años.

Dada las altas dosis y sus potenciales efectos tóxicos, los autores hematólogos de esta publicación creemos prudente dar HiDAC por 3 días sucesivos con apoyo de estimulador de colonias granulocíticas, manejo que ha comprobado ser superior en términos de recuperación hematológica (RAN> 500), reducción de infecciones y estadía hospitalaria que el uso de HiDAC por 3 días alternos (1-3-5) 15-16.

La finalidad es dar la dosis máxima en las consolidaciones, minimizando la toxicidad; y evaluar los predictores de recaída de forma precoz.

Se ha publicado un score pronóstico: I-CBFIT. Este incluye edad, recuento de glóbulos blancos, mutación c-KIT y la presencia de pseudodiploidia. Los pacientes de bajo riesgo lograron un 76% de SLE a 2 años mientras que los de alto riesgo 36% proponiéndose como una herramienta útil para decidir qué pacientes deberían tratarse con esquemas más agresivo17.

Hong-Hu Zhu5 publicó un estudio prospectivo con 137 pacientes en donde el tratamiento era estratificado por el riesgo según enfermedad mínima residual, ellos definieron la respuesta molecular mayor (MMR) como el descenso de más de 3 logaritmos (>3-log). Los pacientes que no alcanzaban la MMR posterior a la segunda consolidación o perdían la MMR antes de los 6 meses iban a trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico y eran considerados de alto riesgo. El trasplante alogénico disminuía la incidencia acumulada de recaída en pacientes de alto riesgo, de los cuales fueron 69 los elegibles para el análisis, en comparación a los pacientes que no iban a trasplante (29 pacientes) (22.1% v/s 78.9% p< 0.0001). La sobrevida libre de enfermedad en el grupo de pacientes de alto riesgo también fue mejor si se sometían a trasplante alogénico (61.7% v/s 19,6% p: 0.001). La sobrevida global en el grupo de alto riesgo fue de 71,6% v/s 26,7%, esto se invierte en pacientes de bajo riesgo, siendo la sobrevida menor en los pacientes que fueron a trasplante.

Otro estudio publicado en el 201918 concluye que lograr la reducción de >2.5 logaritmos en la primera consolidación y > 3 logaritmos posterior a la segunda consolidación se asocia a una disminución significativa del riesgo de recaída a 4 años. Además lograr la MRD negativa al final del tratamiento, definido en este estudio como menos de 83 transcritos de RUNX1/RUNX1T1 en médula ósea y menos de 5 transcritos en sangre periférica, la cual predice una incidencia acumulada de recaída del 18% v/s 61% en médula ósea y 23% v/s 65% en sangre periférica a 4 años. Durante el seguimiento en médula ósea cada 3 meses se observó que un punto de corte para MRD > 150 transcritos de RUNX1/RUNX1T1 identifica al 77% de los pacientes recaídos en comparación a sólo 6% de recaídos bajo este punto de corte. En sangre periférica el punto de corte que proponen es > 50 el cual identifica al 80% de los recaídos.

Por lo tanto, el rol de la enfermedad mínima residual es indispensable en este subgrupo de LMA, aunque el corte, los tiempos de medición y la conducta a adoptar no están claras aún19.

Tratando de clarificar el rol de la MRD la European LeukemiaNet MRD Working Party, publicó en el 2018 19 un documento de consenso. Ellos sugieren que la MRD deben detectar células leucémicas a nivel del 0.1% (1 en 1000 células). La sensibilidad del ensayo debe ser al menos de 10-5 y concluyen dentro de los pacientes con LMA t(8;21) que no hay punto de corte durante el tratamiento que haga una recomendación de cambiar terapia.

 Sin embargo, creemos que una vez completado el tratamiento; el seguimiento molecular debe ser cada 2 meses.

Si durante la evolución se observan criterios de alto riesgo: aumento de copias > 150 en médula ósea o >50 en sangre periférica, aumento de > 1 logaritmo, conversión de MRD negativa a positiva, se debe plantear tratamiento de rescate.

Este es el primer paciente manejado en el HBV con este seguimiento, pero los autores creemos importante dar a conocer esta primera experiencia.

Número de palabras: 827

Referencias

1. Kuykendall A, Duployez N, Boissel N, Lancet JE, Welch JS. Acute Myeloid Leukemia: The Good, the Bad, and the Ugly. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23;38:555-573. doi: 10.1200/EDBK\_199519. PMID: 30231330.
2. Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. Nat Rev Cancer. 2002 Jul;2(7):502-13. doi: 10.1038/nrc840. PMID: 12094236.
3. Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Rasche M, von Neuhoff C, Alpermann T, et al. C. Changes in cytogenetics and molecular genetics in acute myeloid leukemia from childhood to adult age groups. Cancer. 2016 Dec 15;122(24):3821-3830. doi: 10.1002/cncr.30220. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27529519.
4. Takahashi S. Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia. J Hematol Oncol. 2011 Sep 14;4:36. doi: 10.1186/1756-8722-4-36. PMID: 21917154; PMCID: PMC3180439.
5. Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, Liu DH, Jiang H, Chen H, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial. Blood. 2013 May 16;121(20):4056-62. doi: 10.1182/blood-2012-11-468348. Epub 2013 Mar 27. PMID: 23535063.
6. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Blood. 1998 Oct 1;92(7):2322-33. PMID: 9746770.
7. Kuwatsuka Y, Miyamura K, Suzuki R, Kasai M, Maruta A, Ogawa H, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. Blood. 2009 Feb 26;113(9):2096-103. doi: 10.1182/blood-2008-03-145862. Epub 2009 Jan 6. PMID: 19126873.
8. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrózek K, Chen H, Kittles RA, et al; Cancer and Leukemia Group B. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 2006 Aug 20;24(24):3904-11. doi: 10.1200/JCO.2006.06.9500. PMID: 16921041.
9. Solh M, Yohe S, Weisdorf D, Ustun C. Core-binding factor acute myeloid leukemia: Heterogeneity, monitoring, and therapy. Am J Hematol. 2014 Dec;89(12):1121-31. doi: 10.1002/ajh.23821. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25088818.

 10 . Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M,et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet Oncol. 2014 Aug;15(9):986-96. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70281-5. Epub 2014 Jul 6. PMID: 25008258; PMCID: PMC4137593.

1. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res. 1998 Sep 15;58(18):4173-9. PMID: 9751631.
2. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Büchner T, Sauerland C, Ehninger G, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. J Clin Oncol. 2004 Sep 15;22(18):3741-50. doi: 10.1200/JCO.2004.03.012. Epub 2004 Aug 2. PMID: 15289486.

13, Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H,et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017 Jan 26;129(4):424-447. doi: 10.1182/blood-2016-08-733196. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27895058; PMCID: PMC5291965.

1. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. J Clin Oncol. 1999 Dec;17(12):3767-75. doi: 10.1200/JCO.1999.17.12.3767. PMID: 10577848.
2. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Liu Yin JA, Papa G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group. Blood. 1997 Dec 15;90(12):4710-8. PMID: 9389686.
3. Jaramillo S, Benner A, Krauter J, Martin H, Kindler T, Bentz M, et al. Condensed versus standard schedule of high-dose cytarabine consolidation therapy with pegfilgrastim growth factor support in acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2017 May 26;7(5):e564. doi: 10.1038/bcj.2017.45. PMID: 28548643; PMCID: PMC5518888.
4. Ustun C, Morgan E, Moodie EEM, Pullarkat S, Yeung C, Broesby-Olsen S, et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia with t(8;21): Risk factors and a novel scoring system (I-CBFit). Cancer Med. 2018 Sep;7(9):4447-4455. doi: 10.1002/cam4.1733. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30117318; PMCID: PMC6144246.
5. Rücker FG, Agrawal M, Corbacioglu A, Weber D, Kapp-Schwoerer S, Gaidzik VI, et al. Measurable residual disease monitoring in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22.1): results from the AML Study Group. Blood. 2019 Nov 7;134(19):1608-1618. doi: 10.1182/blood.2019001425. PMID: 31554635.
6. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 2018 Mar 22;131(12):1275-1291. doi: 10.1182/blood-2017-09-801498. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29330221; PMCID: PMC5865231.