



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

I.S.S.S.T.E.
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

TESIS
AZACITIDINA COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CANDIDATOS O NO A TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYETICOS EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE.
SEGUIMIENTO DEL ESTUDIO NUMERO 647.2018

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. OSCAR TEOMITZI SÁNCHEZ

ASESOR DE TESIS:
DR. JOSÉ ANTONIO DE LA PEÑA CELAYA

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AZACITIDINA COMO TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA CANDIDATOS O NO A TRASPLANTE DE
PROGENITORES HEMATOPOYETICOS EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

DR. MAURO DI SILVIO LÓPEZ
SUB-DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. MAURO DI SILVIO LÓPEZ
SUB-DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA

DR. JOSÉ ANTONIO DE LA PEÑA CELAYA
ASESOR DE TESIS

DR. OSCAR TEOMITZI SÁNCHEZ
RESIDENTE

Contenido

INTRODUCCION.....	4
ANTECEDENTES	6
OBJETIVOS	13
PACIENTES Y MÉTODOS	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

INTRODUCCIÓN

Actualmente la leucemia mieloide aguda se presenta hasta en un 80% de las leucemias agudas en adultos, el esquema de tratamiento 7 + 3 con 2 drogas citotóxicas resulta en altas tasas de remisión hematológica hasta de 80%, siendo la terapia estándar, sin embargo, a pesar de las terapias de consolidación la mayoría de las pacientes recaen. Varios son los factores que intervienen en la evolución de la enfermedad siendo la citogenética el factor más importante relacionado a la remisión y supervivencia. Presentan una tasa de supervivencia a 5 años de 32% sin ser sometidos a trasplante de células hematopoyéticas y hasta de 56% los que si son sometidos a esta terapia. Los regímenes de mantenimiento posterior a remisión no están establecidos. Se han realizado estudios con diferentes combinaciones de drogas y esquemas, reportando resultados variados. En cuanto a los estudios con hipometilantes se han reportado ligeras diferencias dependiendo del esquema, entre ellas aumento de la supervivencia de 36% hasta 44% con uso de hipometilantes, así como también aumento en las toxicidades.

OBJETIVO. Conocer el impacto del tratamiento de mantenimiento con Azacitidina en la supervivencia libre de progresión en Leucemia Mieloide Aguda en remisión completa, en pacientes candidatos o no a trasplante

PACIENTES Y MÉTODOS. Se realizó un estudio de seguimiento longitudinal, descriptivo, ambispectivo, y unicéntrico, en un periodo de tiempo de enero 2016 a diciembre 2019. Se compararon los resultados con un grupo control histórico que incluyo 18 pacientes.

RESULTADOS. Se analizaron un total de 21 pacientes en un periodo de 48 meses de los cuales el 53% (n=12) fueron mujeres y 37% (n=9) fueron hombres, la mediana de edad fue de 54 años con rango de 19 a 65. De acuerdo a la clasificación de acuerdo la FAB, 42% correspondieron a la variedad M4. La mediana de leucocitos, hemoglobina y plaquetas al diagnóstico fue de 22.8×10^9 , 9.3 g/dL, y 44 000 mm^3 , respectivamente. De manera conjunta se analizaron 18 pacientes del grupo control de los cuales el 73% (n=11) fueron mujeres y el 26% (n=7) fueron hombres, la mediana de edad fue de 47 años con un rango de 18 a 64 años. Por clasificación de la FAB 44% correspondió a M2. La respuesta al tratamiento se evaluó después del 6to ciclo de tratamiento. La mediana de ciclos con

Azacitidina fue de 12. En cuanto a la supervivencia libre de progresión no se alcanzó la mediana.

CONCLUSIONES. La terapia de mantenimiento con azacitidina en Leucemia Mieloide Aguda extiende la supervivencia libre de progresión comparado con terapia convencional y conserva enfermedad mínima residual negativa medida por citometría de flujo.

Palabras clave. Leucemia mieloide aguda, Azacitidina, sobrevida libre de progresión

ANTECEDENTES

La leucemia mieloide aguda (LMA) es una enfermedad maligna clonal de tejido hematopoyético, caracterizada por acumulo anormal de bastos principalmente en la medula ósea y producción desproporcionada de células sanguíneas, por lo que en su mayoría es acompañado de anemia y trombocitopenia. Algunos pacientes pueden presentar enfermedad extramedular, incluyendo involucro del SNC así como factores potencialmente fatales como síndrome de lisis tumoral y coagulación intravascular diseminada. (1) Esta enfermedad es el tipo de leucemia más común en adultos, representa el 80% de las leucemias agudas; En los Estados Unidos representa del 1-3 % de los nuevos cánceres reportados, se reportan 20,000 nuevos casos por año y representan aproximadamente 35% de todos los nuevos casos de leucemia. Anualmente presentan 12,000 muertes. La tasa de incidencia de leucemia mieloide aguda es de 1.5 por cada 100,000 infantes, después de los 25 años incrementa exponencialmente hasta 25 por cada 100,000 personas, la mediana de edad de presentación es de 68 años. (2) Se han relacionado agentes etiológicos como exposición a radiación ionizante, benceno, tabaco y tratamientos con quimioterapia previos los cuales producen alteraciones cromosómicas. Factores intrínsecos como la obesidad, presentan mecanismos aún no del todo conocidos para el desarrollo de leucemia. Se puede presentar la forma aguda de leucemia secundaria a desordenes clónales crónicos hematopoyéticos incluyendo leucemia mieloide crónica, leucemia mielomonocítica crónica, leucemia neutrofilica crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitosis esencial o síndrome mielodisplásico. La progresión es el resultado de inestabilidad genómica y el desarrollo de mutaciones (3)

La LMA puede aparecer como consecuencia de una terapia previa, por ejemplo, la exposición previa a inhibidores de topoisomerasa II, agentes alquilantes y otros., sin embargo la mayoría de los casos son de novo. Por otro lado, la patogénesis de la LMA involucra una proliferación anormal de una población clonal de células progenitoras mieloides. Presenta además translocaciones cromosómicas bien caracterizadas como la t(8:21) o t(15:17) en la leucemia promielocítica aguda, que resultan en la formación de proteínas quiméricas (RUNX1-RUNX1T1 etc.) que alteran el proceso de maduración normal de los precursores mieloides. Se ha propuesto el modelo de leucemiogénesis de dos clases que permite la clasificación de varias mutaciones asociadas a LMA. Las mutaciones clase 1 que resultan en la activación de rutas pro proliferativas deben ocurrir en conjunto con las

mutaciones clase 2 las cuales desequilibran la diferenciación hematopoyética normal. Las mutaciones clase 1 como FLT3, ITD, TKD, K/NRAS, TP53 y c-KIT se encuentran en 28%, 12%, 8% y 4% de los casos respectivamente, se ha señalado también el rol de la señal de transducción y activador de transcripción 3 (STAT3) en la supervivencia y proliferación celular. Las mutaciones clase 2 como NPM1 y CEBPA que se encuentran en un 27% y 6 % de los casos, respectivamente confieren un mejor pronóstico. Recientemente ha surgido una tercera clase de mutaciones con disminución en los efectos de diferenciación y proliferación celular que incluyen genes relacionados a la metilación del ADN como DNMT3A, TET2, IDH-1, e IDH-2 que se encuentran en más del 40% de los casos de LMA, las clonas que contienen estas mutaciones pueden identificarse en pacientes aun sin evidencia de malignidad hematológica incluso décadas antes del desarrollo de LMA. Este fenómeno está definido como Hematopoyesis Clonal de Potencial Indeterminado (CHIP) y se presenta hasta en el 10% de los sujetos mayores de 65 años con una incidencia que incrementa con la edad predisponiendo a LMA y SMD.(2,4).

Actualmente la clasificación de la leucemia mieloide aguda puede realizarse por características morfológicas, por identificación de marcadores de superficie y por la presencia de translocaciones cromosómicas. En 1976 el grupo Franco Américo Británico propone la clasificación morfológica usada hasta ahora, subdividiendo inicialmente en 6 subtipos y ahora en 8 grupos: M0 no diferenciada, M1 con diferenciación mínima, M2 con diferenciación, M3 promielocítica, M4 mielomonocítica, M5 monocítica, M6 eritroleucemia, M7 megacariocítica. (5). En 2001 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza una nueva clasificación con un aspecto clínico y aunando genética además de las características morfológicas subdividiendo en LMA con alteraciones genéticas recurrentes, LMA con cambios relacionados a mielodisplasia, neoplasias mieloides en relación a otro tratamiento, sarcoma mieloide, proliferación mieloide relacionada a síndrome de Down y neoplasias mieloides no clasificadas de otro modo. En 2016 realiza una actualización reconociendo 11 subtipos de LMA definidos por la presencia de anomalías genéticas recurrentes específicas, incluyendo translocaciones balanceadas, fusiones de genes o mutaciones moleculares únicas. La presentación clínica tiene un amplio rango, desde asintomática, hasta sintomatología asociada a citopenias principalmente síndrome anémico y síndrome hemorrágico, el principal síntoma asociado es la fatiga. Otra proporción de pacientes debutan con infecciones asociadas a neutropenia o disfunción de neutrófilos, la

fiebre sin causa aparente no es un síntoma que se presente con frecuencia, se presenta hepatomegalia y esplenomegalia en aproximadamente 10% de los casos. (6)

Los hallazgos de laboratorio comúnmente encontrados son anemia como una característica constante debido a la baja producción, así como trombocitopenia por el mismo mecanismo. En la mitad de los pacientes se presenta una cuenta total de leucocitos menor $5 \times 10^9/L$ y neutrófilos menor a $1 \times 10^9/L$. En medula ósea siempre se observan blastos con un corte diagnóstico de 20%, el cual depende del subgrupo estudiado dado que no es un requisito necesario para el diagnóstico de presentar alguna alteración citogenética específica. Desde hace más de 2 décadas se mantiene una terapia estándar para el manejo de LMA. La terapia citotóxica se basa en el principio de que existen dos poblaciones celulares en la medula ósea: la población de leucemia (patológica) y la población policlonal normal, y la supresión profunda de la población patológica con la terapia permitirá la restauración de la población policlonal normal. El objetivo de la terapia es obtener una remisión completa con menos de 2% de blastos en medula ósea, una cuenta de neutrófilos mayor de mil por micro litro y un conteo de plaquetas mayor de 100 mil por micro litro, los cortes y definiciones de remisión son ajustados y redefinidos por grupos internacionales y pueden existir más de uno dependiendo del grupo de referencia. Se incluye actualmente en la terapia estándar 2 drogas citotóxicas y una antraciclina, esto basado en múltiples estudios en los que se obtuvieron remisiones completas en un número significativo de pacientes, estudios realizados desde 1992 hasta 2011 evidencian la eficacia de esta combinación para el objetivo de remisión. Actualmente se usan más de un tipo de antraciclina dados los mecanismos de resistencia desarrollados hasta ahora, idarrubicina proporciona mayores tasas de remisión completa, por otro lado la mitoxantrona con una estructura química similar a las antraciclinas desarrolla menor cardiotoxicidad que las reportadas para las otras antraciclinas en algunos estudios. (7)

Actualmente se ha desarrollado el modelo CPX-351, una formulación liposomal de citarabina y daunorrubicina que preserva una concentración molar de 5:1 con ventajas sobre el esquema tradicional de 7+3, incluyendo la liberación de drogas en una proporción sinérgica constante, evadiendo bombas de infusión y además logrando una exposición más prolongada de las drogas a la medula ósea. (7,8)

En el estudio de la carcinogénesis se han descrito el origen de los cambios en la función del ADN en relación a factores epigenéticos y no atribuidos a variaciones en la secuencia del mismo, los patrones de expresión de los genes están controlados por la estructura tridimensional de la cromatina y la acción de complejos multiproteicos especialmente la ARN polimerasa la cual transcribe ADN en ARN. En el núcleo el ADN se encuentra enrollado alrededor de histonas condensado en cromatina, la eucromatina contiene genes activos y la heterocromatina contiene genes inactivos. La estructura de la cromatina es regulada por la metilación del ADN, el posicionamiento del nucleosoma y la modificación de las histonas. Las porciones C- y N- terminal de las histonas se extienden más allá del nucleosoma por lo que son accesibles a modificación postrasduccional. La acetilación de las histonas es importante para la regulación de los mecanismos de expresión de genes. Existe una variedad de modificaciones postrasduccionales como la acetilación, la metilación, la ubiquitinización o la fosforilación. Las modificaciones de histonas remodelan la cromatina por dos principales mecanismos, primero, la acetilación y la fosforilación neutralizan las cargas positivas de lisinas debilitando las interacciones entre nucleosoma y entre el ADN y las histonas incrementando la accesibilidad de la cromatina; segundo, la modificación de las histonas puede servir como sitios de unión para factores específicos que regulan la estructura de la cromatina y la expresión de genes. (9,10)

La metilación del ADN ocurre en las citosinas que preceden a guanina. Se han establecido los patrones de metilación de estas citosinas endógenas y su transmisión a través de las líneas germinales. La mayoría de estas citosinas dinucleótido son concentradas y están localizadas cerca de los sitios de transcripción en un 70% de los promotores de genes. La hipermetilación de las islas de citosinas pueden llevar a silenciar un gen correspondiente por el impedimento de unión de los factores de transcripción y reclutamiento de proteínas de unión de citosinas metiladas que interactúan con su respectiva enzima modificadora de histona. Debido a esto la metilación del ADN juega un rol importante en la regulación de la estructura de la cromatina y la expresión de genes. La regulación epigenética es un proceso dinámico y reversible. Los agentes hipometilantes de ADN y los inhibidores de histonas deacetilasas están aprobadas para diversas enfermedades malignas hematológicas, azacitidina fue aprobada por la FDA en 2004 para síndromes mielodisplásicos con anemia refractaria o con anillos sideroblásticos si se acompaña de anemia o trombocitopenia con requerimiento transfusional, síndrome mielodisplásicos con anemia refractaria con exceso

de blastos, con anemia refractaria con exceso de blastos en transformación y leucemia mielomonocítica crónica. (11,12)

Azacitidina a bajas dosis presenta actividad inhibidora de metiltransferasas de ADN, resultando en hipometilación. Esta actividad permite la reactivación de genes supresores tumorales, que actualmente es blanco de tratamiento para enfermedades malignas hematológicas. (11,13,14). Múltiples estudios han demostrado el papel de los inhibidores de metiltransferasas de ADN en la terapia de diferenciación, la azacitidina podría inducir diferenciación de las células en LMA en células no malignas. El papel de hipometilantes como terapia de mantenimiento, así como lenalidomida e inhibidores FLT3 se encuentra aún en progreso. Azacitidina y decitabina se han evidenciado con beneficio en paciente adulto mayor no candidato a esquema intensivo estándar, mostrando mejoría significativa en la supervivencia global aun incluso en subgrupos con citogenética de pobre pronóstico. (15,16,17)

De acuerdo al ensayo AZA AML 001 que incluyó pacientes mayores de 65 años con reciente diagnóstico de LMA y más de 30% de blastos no elegibles para trasplante, en el análisis de la supervivencia global los pacientes que recibieron azacitidina presentaron una media de 3.8 meses más que los pacientes con regímenes de cuidado convencional (10.8 versus 6.5 meses). La seguridad de azacitidina se reportó con buena tolerancia en 53% de los pacientes a 6 ciclos de tratamiento y 32% a 12 ciclos y 88% de los pacientes no requirieron modificación en la dosis. (18) En 1960 se introduce el arabinosido de citosina (citarabina) como parte de tratamiento de leucemia mieloide aguda, droga con la que se presenta una fuerte respuesta a tratamiento y en 1970 se inicia la combinación con antraciclina en un esquema de 7 días de citarabina y 3 días de daunorrubicina llamado 7+3, iniciando la era de una terapia efectiva contra la leucemia mieloide aguda, esquema que continúa usándose actualmente en conjunto con esquemas de mantenimiento específicos en cada centro hospitalario. En 1977 se inicia la aplicación de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas para el manejo de LMA como un esquema de curación que continua en uso, ya sea posterior a la consolidación o como manejo de refractariedad y recaída. Actualmente después de presentar una respuesta completa documentada con consolidaciones completas, se inician diferentes esquemas de manejo de acuerdo a las

características del paciente, ya sea el trasplante de células hematopoyéticas o mantenimiento con dosis de citarabina y antraciclina, dosis intermedias de citarabina, citarabina más midostaurina, combinación de citarabina y gemtuzumab o esquema con hipometilantes como azacitidina o decitabina hasta la progresión. (18,4)

Debido a los múltiples protocolos recomendados como manejo posterior a la consolidación completa o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas no se conocen los resultados obtenidos con cada uno. Los resultados reportados con uso de azacitidina son variados en los estudios hasta ahora realizados

En 2015 Burnett et al. realizó un estudio con pacientes mayores de 60 años con diagnóstico de LMA y respuesta al menos parcial posterior a 1 curso de inducción y pacientes con respuesta completa posterior a 2 cursos de inducción, estos fueron aleatorizados a recibir consolidación con daunorrubicina y citarabina o no recibir consolidación; De estos, los que presentaban remisión se aleatorizaron a recibir mantenimiento con azacitidina en esquema 5 días por cada 6 semanas versus observación. De los 573 pacientes enrolados reportó beneficio en la sobrevida global al recibir terapia de mantenimiento en los pacientes con enfermedad mínima residual (EMR) negativa al final de la inducción.(4)

En 2015 James et al. realizaron un estudio fase III en pacientes mayores de 60 años con LMA que recibieron terapia con clofarabina como inducción y terapia de mantenimiento con decitabina, comparando inducción con clofarabina por 5 días y 2 ciclos de consolidación contra esquema de quimioterapia estándar con citarabina por 7 días y daunorrubicina por 3 días. En una segunda aleatorización posterior a completar consolidación o recibir trasplante de CPH se conformaron 2 grupos para recibir terapia de mantenimiento con decitabina por 3 días cada mes por 1 año en el primer grupo versus observación en el segundo grupo., aun en seguimiento para obtener resultados con esquema de decitabina (4). Müller et al realizaron un estudio aleatorizado en el que incluyeron a 214 pacientes mayores de 60 años quienes recibieron azacitidina antes de cada ciclo de quimioterapia convencional 7+3 (citarabina por 7 días y daunorrubicina por 3 días), presentando más eventos adversos en el grupo que recibió azacitidina, pero sin diferencia significativa en la mortalidad. Se documentó solo incremento de toxicidad. (4)

En cuanto a terapia de mantenimiento con otros agentes hipometilantes, Bumber et al. realizaron en 2012 un estudio aleatorizado con pacientes adultos que recibieron terapia de mantenimiento con decitabina versus terapia convencional incluyendo bajas dosis de citarabina subcutánea, quimioterapia intensiva prolongada o solo observación. En pacientes con LMA posterior a quimioterapia estándar (45 pacientes), se reportó adecuada seguridad (neutropenia y trombocitopenia grado 3 no complicada) y factibilidad del mantenimiento con uso de decitabina en pacientes con LMA que presentaron respuesta completa en primera o segunda inducción, en comparación con las terapias convencionales, con una mediana de seguimiento de 44.9 meses. 50% del grupo de decitabina presentó recaída versus 60% en las terapias convencionales, así como una supervivencia global de 45% en el grupo de decitabina versus 36% en el grupo de terapia convencional. Actualmente se encuentran registrados 5 estudios en seguimiento con uso de azacitidina en esquema de mantenimiento en pacientes con LMA, a 1 año de seguimiento y diferentes grupos de edad desde 2 hasta 89 años. (4)

El estudio 647.2018 con un total de 15 pacientes con una mediana de edad de 46 años analizó los resultados obtenidos a un seguimiento promedio de 22 meses con la terapia de azacitidina como mantenimiento reportando la mediana de supervivencia libre de evento de 17 meses. De igual forma en este estudio evidenció significancia estadística en el análisis multivariado para las plaquetas, la edad y el número de ciclos de azacitidina. En esta población de estudio existía predominio de riesgo citogenético intermedio (40%) y fueron sometidos a un promedio de 15 ciclos de azacitidina, además se logró mantener negativa la enfermedad mínima residual medida por cartometría de flujo en 75% de los pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer el impacto del tratamiento de mantenimiento con Azacitidina en Leucemia Mieloide Aguda en remisión completa, en pacientes candidatos o no a trasplante.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer el impacto en la supervivencia libre de progresión en los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en remisión completa posterior a quimioterapia de inducción a la remisión.

Conocer el impacto en Enfermedad Minina Residual después de 6 ciclos de tratamiento con Azacitidina en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en remisión completa posterior a quimioterapia de inducción a la remisión.

Conocer la toxicidad asociada a la terapia de mantenimiento tratamiento con Azacitidina en pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda en remisión completa posterior a quimioterapia de inducción a la remisión.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un seguimiento al estudio previo del mismo nombre, con ampliación de la población de estudio a 21 pacientes, longitudinal, descriptivo, ambispectivo, y unicéntrico, en un periodo de tiempo de enero 2016 a diciembre 2019.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LMA en remisión completa tras haber recibido un esquema de quimioterapia de inducción a la remisión y 2 quimioterapias de consolidación de acuerdo al manual operativo del servicio de Hematología Adultos. Posteriormente recibieron tratamiento de mantenimiento con azacitidina por 7 días por ciclos de 1 mes hasta pasar a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas o hasta recidada.

Se realizó valoración de respuesta a través de toma de aspirado de médula ósea y EMR por citometría de flujo después de haber completado 6 ciclos del tratamiento hipometilante con azacitidina.

Se registró la toxicidad asociada al tratamiento hipometilante de acuerdo con la escala de OMS. Los pacientes que presentaron toxicidad hematológica recibieron factores estimulantes, así como profilaxis antibiótica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables nominales fueron expresadas en porcentaje. Las variables numéricas fueron expresadas con media, mediana, mínimos y máximos y desviación estándar. Para comparar dos variables numéricas se utilizó T Student y fue corroborada con Shapiro-Wilk. Para comparar dos variables nominales se utilizó la Chi Cuadrada y fue corroborada con Pearson. Se realizó un análisis multivariado con intervalo de confianza del 95%. La SG y SLE fueron expresados con curvas de Kaplan-Meier. Se consideró significancia estadística con valor de $p < 0.05$. Para la realización de pruebas estadísticas y generación de las curvas de supervivencia, se utilizará el programa estadístico SPSS 24.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA)

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Toxicidad: Efecto secundario de la quimioterapia en diferentes órganos o sistemas, evidenciado de acuerdo a manifestaciones clínicas y de laboratorios.

Enfermedad mínima residual: Método utilizado para la detección de blastos en pacientes en remisión completa morfológica.

Riesgo citogenético favorable: t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 NPM1 mutado sin FLT3-ITD o con FLT3-ITD_{low}(c) CEBPA mutado bialélico Riesgo intermedio: NPM1 mutado y FLT3-ITD_{high}(c) NPM1 tipo salvaje sin FLT3-ITD o con FLT3-ITD_{low}(c) (sin lesiones genéticas de riesgo adverso) 13 t(9;11) (p21.3; q23.3); MLLT3-KMT2A Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables o adversas.

Riesgo adverso: t(6;9) (p23; q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); KMT2A reorganizado t(9;22) (q34.1; q11.2); BCR-ABL1 inv (3) (q21.3q26.2) o t(3;3) (q21.3; q26.2); GATA2, MECOM (EVI1) -5 o del (5q); -7; -17 / anomalía (17p) Cariotipo complejo o monosómico NPM1 tipo salvaje y FLT3-ITD_{high}(c) RUNX1 mutado ASXL1 mutado TP53 mutado

Sobrevida global (SG): Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente.

Sobrevida libre de progresión: Duración desde el inicio del tratamiento hasta documentar la progresión de la enfermedad documentada por aspirado de médula ósea.

RESULTADOS

Se analizaron en total 21 pacientes incluidos en el período comprendido de enero 2016 a diciembre 2019, se incluyeron 6 pacientes a la población de estudio del estudio inicial de 15 pacientes, con una mediana de seguimiento de 19 meses, presentando las siguientes características demográficas: Sexo femenino 53% (12), mediana de edad de 54 años, en cuanto a los parámetros de laboratorio con una mediana de hemoglobina de 9.3 g/dL y mediana de hematocrito de 27%, mediana de leucocitos de $22.8 \times 10^9/L$ y mediana de plaquetas de $44 \times 10^9/L$. El 90% de la población de estudio no presentaba comorbilidades al momento de inicio de tratamiento y solo el 5% (1) presentaba diabetes mellitus. De acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB el 42% de la población se clasificó como LMA M4, seguido de M2 en 33%, M5 en 10%, se logró realizar la clasificación de riesgo citogenético en 60% de la población de estudio, 30% del grupo de estudio presentaron riesgo intermedio, 21% riesgo favorable y 9% riesgo alto. La mediana de ciclos de azacitidina recibidos fue de 12 ciclos.

Se realizó una comparación pareada con un grupo control histórico que incluyó 18 pacientes del mismo período de tiempo, con una mediana de seguimiento de 32 meses con las siguientes características demográficas: Sexo femenino en 73% (11) y mediana de edad de 47 años. En cuanto a parámetros de laboratorio presentaron mediana de hemoglobina de 9.5 g/dL, mediana de hematocrito 28.1%, mediana de leucocitos $29.5 \times 10^9/L$ y mediana de plaquetas $57 \times 10^9/L$. El 73% del grupo control no presentó comorbilidades al momento del estudio y 17% (3) padecían hipertensión arterial sistémica. Por clasificación morfológica de la FAB el grupo control presentó un predominio de LMA M2 con 44%, seguido de M4 con 38%, en el grupo control se contó con el riesgo citogenético de 44% de la población, con un predominio en este grupo de 22% de riesgo alto seguido de 14% con riesgo favorable y 8% con riesgo intermedio. (Tabla 1)

Tabla 1. Características epidemiológicas, clínicas y hematológicas de los pacientes

Características	Resultados	
	Grupo AZA	Grupo Control
Sexo (%)		
Masculino	9 (37%)	7 (26%)
Femenino	12 (53%)	11 (73%)
Mediana de edad (rango), años	54 (19-65)	47 (18-64)
Parámetros de laboratorio	Medianas(rangos)	
Hemoglobina g/dl	9.3 (6.8-16.6)	9.5 (7.3-12.2)
Hematocrito (%)	27 (19.7-45.0)	28.1 (20.6-35.2)
Leucocitos x10 ⁹ /L	22.8 (0.4-98.81)	29.5 (0.55-193)
Plaquetas x10 ⁹ /L	44 (12-201)	57 (6-165)
Comorbilidades n (%)		
Ninguna	19 (90%)	13 (72%)
Diabetes	1 (5%)	-
HAS	N/A	3 (17%)
Otras	1 (5%)	2 (11%)
Clasificación de FAB (%)		
M0	1 (5%)	-
M1	1 (5%)	1 (6%)
M2	7 (33%)	8 (44%)
M4	9 (42%)	7 (38%)
M5	2 (10%)	1 (6%)
M6	1 (5%)	1 (6%)
M7	-	-
Riesgo Citogenético (%)		
Favorable	4 (21%)	2 (14%)
Intermedio	6 (30%)	1 (8%)
Alto	2 (9%)	3 (22%)
ND	9 (40%)	12 (56%)
Numero de ciclos de Azacitidina (mediana)	12 (1-24)	N/A
Seguimiento (rango de meses)	19 (7-59)	32 (10-96)

Se realizó la evaluación de la enfermedad posterior al 6to ciclo de tratamiento con azacitidina por medio de aspirado de medula ósea y enfermedad mínima residual observándose respuesta morfológica en 76% de los pacientes (n=16) y enfermedad mínima residual negativa en 71.4% (n=15). (Tabla 2)

Tabla 2. RESPUESTA MORFOLOGICA Y EMR EN GRUPO 5-AZA	
Respuesta morfológica (%)	
Sí	16 (76.2%)
No	5 (23.8%)
Enfermedad mínima residual (%)	
Positiva	6 (28.5%)
Negativa	15 (71.4%)

Posterior al sexto ciclo de mantenimiento 42.8% (9) continuó con terapia de mantenimiento con azacitidina y 19% (4) pasaron a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, de los cuales 1 se sometió a trasplante alogénico y 3 a trasplante autólogo.

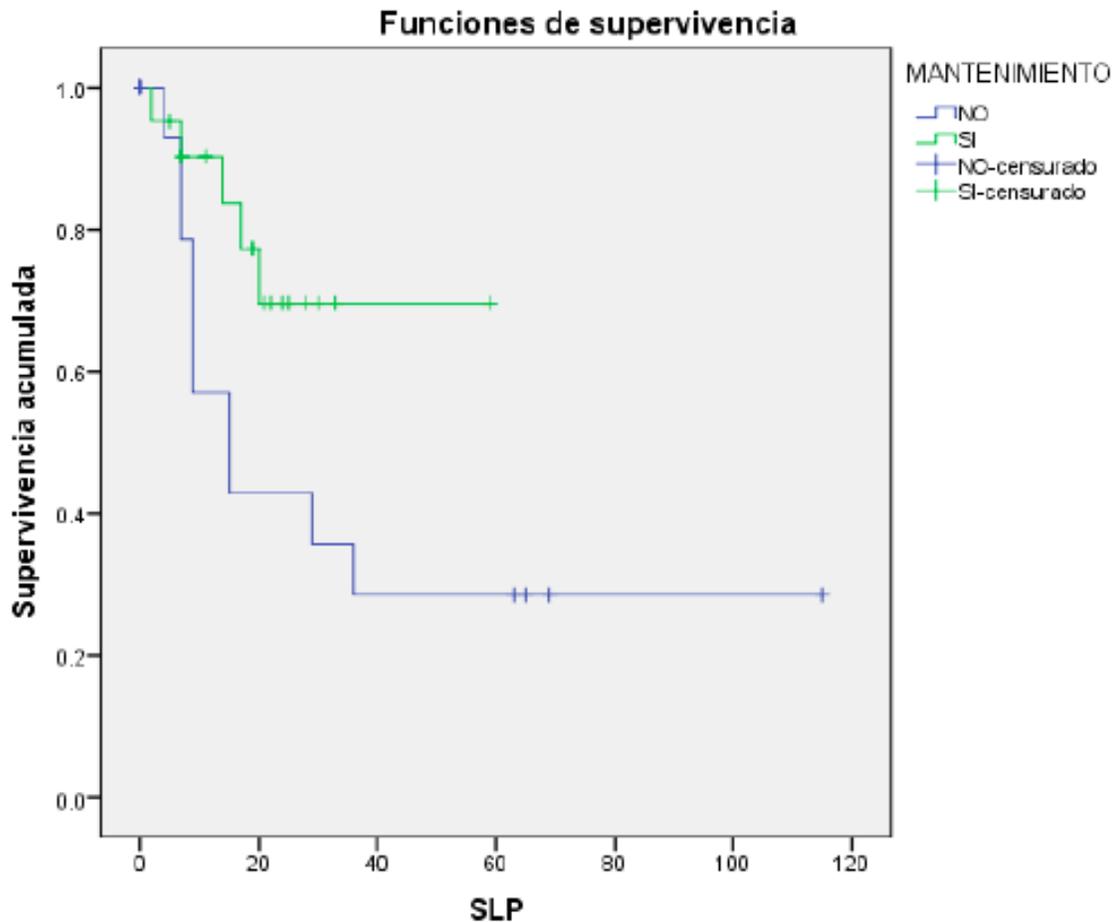
Del resto de la población de estudio 4.8% (1) pudo llegar a suspensión electiva, 9.5% (2) se mantiene en vigilancia, 9.5% recibió esquema de quimioterapia paliativa y 14.4% (3) fallecieron. (Tabla 3)

Tabla 3. RESPUESTA POSTERIOR AL 6to CICLO DE AZACITIDINA	
Destino (%)	
Mantenimiento	9 (42.8%)
TMO	4 (19%)
TMO alogénico	1
TMO autólogo	3
QT Paliativa	2 (9.5%)
Suspensión electiva	1 (4.8%)
Vigilancia	2 (9.5%)
Defunción	3 (14.4%)

En cuanto al grupo control el 38% de los pacientes presentó progresión de la enfermedad con una mediana de tiempo de recaída de 12 meses. Después de lograr remisión completa posterior a terapia de inducción presentaron recaída 37% de las pacientes.

La supervivencia libre de progresión de la población de estudio en terapia de mantenimiento con azacitidina no alcanzó la mediana, en comparación con el grupo control que logró una SLP de 15 meses. (Figura 1)

Figura 1. SLP mantenimiento con Azacitidina vs grupo control



En cuanto a la supervivencia libre de progresión en el grupo control la mediana fue de 10 meses

En el grupo control, los pacientes con riesgo alto presentaron una mediana de supervivencia libre de progresión de 8 meses, los pacientes con riesgo favorable presentaron una mediana de 28 meses y la población sin determinación de riesgo citogenético presento una mediana de 36 meses.

DISCUSIÓN

Se realizó una ampliación de la muestra en el seguimiento de resultados del esquema de mantenimiento con azacitidina logrando abarcar un análisis de un periodo de 48 meses que incluyó 21 pacientes y además se realizó la comparación de resultados con un grupo control histórico en la que se ha demostrado una mortalidad del 18% posterior a una remisión completa con esquema de quimioterapia intensiva. Ya que hasta la fecha no está estandarizado el tratamiento de mantenimiento posterior a remisión para prevenir la recaída, este estudio ambispectivo valoró la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión obtenido con el uso de azacitidina como esquema de mantenimiento en la población de pacientes mayores de 18 años candidatos o no a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, los pacientes agregados a la población de estudio continuaron con el esquema previamente establecido el cual inicia posterior a la aplicación de la pos-remisión de quimioterapia intensiva del esquema LANOL del manual operativo del servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 De Noviembre ISSSTE, durante el seguimiento de 48 meses se obtuvo una mediana de seguimiento de 32 meses, duplicando la mediana tiempo de seguimiento respecto al análisis inicial.

Debido a la disponibilidad limitada de azacitidina en este centro hospitalario, el esquema utilizado fue de 100 mg subcutáneos como dosis sin ajuste por superficie corporal, en comparación con las dosis utilizadas en otros ensayos en los que la dosis se aplicó ajustada a la superficie corporal de cada paciente. En comparación con un ensayo reciente con una población de estudio mayor (56 pacientes) en el que la población elegible fue mayor a 60 años, en este centro se eligieron pacientes con un mayor rango de edad por lo que abarco desde los 18 años, proporcionando información sobre el impacto de la terapia con azacitidina como mantenimiento en un grupo de edad no reportado en estudios previos. Se reportó en el estudio HOVON97 una supervivencia global sin diferencia entre sus grupos de estudio, es decir sin diferencia entre la rama de terapia con azacitidina y la rama que no recibió mantenimiento; por nuestra parte después de una mediana de seguimiento de resultados de 32 meses y una mediana de 12 ciclos de aplicación se presentó una supervivencia global significativamente mayor en comparación con el grupo control, además en cuanto a supervivencia libre de progresión en este estudio no alcanzo la mediana, mientras que en el HOVON97 reportaron una supervivencia libre de enfermedad de 64% a 12 meses con terapia de azacitidina.

Al realizar la comparación de resultados con el HOVON97 se debe resaltar factores que posiblemente influyen a favor de la diferencia de resultados observada en los cuales se incluyen la diferencia de edad de inclusión de los pacientes en la que en los grupos de menor edad no se enfrentan al pronóstico de comorbilidades o fragilidad.

Por otro lado, como ya se hizo mención, el ajuste de dosis utilizado en el estudio HOVON97 probablemente impactaba en grado de toxicidades y aunado a la baja reserva medular de la población de estudio se esperaban mayores complicaciones durante la terapia con azacitidina. En nuestro estudio con uso de una dosis estándar de azacitidina y en una población de estudio de menor rango de edad la incidencia de toxicidades de alto grado se limitó y además manteniendo la eficacia del esquema, por lo que se debe tomar en cuenta como un factor importante con impacto en los resultados obtenidos.

Es importante mencionar los resultados obtenidos en cuanto al monitoreo de enfermedad mínima residual por citometría de flujo, a pesar de no contar con una estandarización para el seguimiento en leucemia mieloide aguda por dicho método, los resultados obtenidos desde el análisis inicial a 12 meses mostraron una concordancia entre la negativización de EMR con el porcentaje de respuesta morfológica, de igual forma en el actual seguimiento de resultados con una mediana de 32 meses se observa negativización en misma relación a la respuesta morfológica mantenida.

CONCLUSIONES

La terapia de mantenimiento con azacitidina posterior al esquema de inducción LANOL mostró eficacia y seguridad. El uso de azacitidina como mantenimiento demostró beneficio principal sobre la supervivencia libre de progresión y también sobre la supervivencia global siendo mayor en comparación con reportes históricos. Se mostró beneficio de igual forma sobre la enfermedad mínima residual monitorizada por citometría de flujo. Las toxicidades presentadas durante la terapia con azacitidina son de grado menor y no impactan en la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1-Liesveld, J. L., & Lichtman, M. A. (2016). Acute myelogenous leukemia. *Williams hematology*.
- 2-Short, N. J., Rytting, M. E., & Cortes, J. E. (2018). Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*, 392(10147), 593-606.
- 3-De Kouchkovsky, I., & Abdul-Hay, M. (2016). Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. *Blood cancer journal*, 6(7), e441.
- 4-Rashidi, A., Walter, R. B., Tallman, M. S., Appelbaum, F. R., & DiPersio, J. F. (2016). Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: an evidence-based review of randomized trials. *Blood*, 128(6), 763.
- 5-Bennett, J. M., Catovsky, D., Daniel, M. T., Flandrin, G., Galton, D. A., Gralnick, H. R., & Sultan, C. (1976). Proposals for the classification of the acute leukaemias French-American-British (FAB) co-operative group. *British journal of haematology*, 33(4), 451-458.
- 6-Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., ... & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405.
- 7-Maples, K. T., Sabo, R. T., McCarty, J. M., Toor, A. A., & Hawks, K. G. (2018). Maintenance azacitidine after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for myeloid malignancies. *Leukemia & lymphoma*, 59(12), 2836-2841.
- 8-Bell, J. A., Galaznik, A., Huelin, R., Stokes, M., Guo, Y., Fram, R. J., & Faller, D. V. (2018). Effectiveness and safety of therapeutic regimens for elderly patients with acute myeloid leukemia: a systematic literature review. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 18(7), e303-e314.
- 9-Virani, S., Colacino, J. A., Kim, J. H., & Rozek, L. S. (2012). Cancer epigenetics: a brief review. *ILAR journal*, 53(3-4), 359-369.
- 10-Chen, Q., Zhu, X. Y., Li, Y. Y., & Meng, Z. Q. (2014). Epigenetic regulation and cancer. *Oncology reports*, 31(2), 523-532.
- 11-Griffin, P. T., Komrokji, R. S., De Castro, C. M., Rizzieri, D. A., Melchert, M., List, A. F., & Cortes, J. E. (2015). A multicenter, phase II study of maintenance azacitidine in older patients with acute myeloid leukemia in complete remission after induction chemotherapy. *American journal of hematology*, 90(9), 796-799.
- 12-Foran, J. M. (2017). Do cytogenetics affect the post-remission strategy for older patients with AML in CR1?. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 30(4), 306-311.
- 13-Daver, N., Boddur, P., Garcia-Manero, G., Yadav, S. S., Sharma, P., Allison, J., & Kantarjian, H. (2018). Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia*, 32(5), 1094.

14-Stahl, M., DeVeaux, M., Montesinos, P., Itzykson, R., Ritchie, E. K., Sekeres, M. A., ... & Bhatt, V. R. (2018). Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood advances*, 2(8), 923-932.

15-Flavahan, W. A., Gaskell, E., & Bernstein, B. E. (2017). Epigenetic plasticity and the hallmarks of cancer. *Science*, 357(6348), eaal2380.

16-Kinnaird, A., Zhao, S., Wellen, K. E., & Michelakis, E. D. (2016). Metabolic control of epigenetics in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 16(11), 694.

17-Dawson, M. A., & Kouzarides, T. (2012). Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *cell*, 150(1), 12-27.

18-Schuh, A. C., Doehner, H., Pleyer, L., Seymour, J. F., Fenaux, P., & Dombret, H. (2017). Azacitidine in adult patients with acute myeloid leukemia. *Critical reviews in oncology/hematology*, 116, 159-177.