

Leucemias agudas secundarias

COORDINADORES: G.F. SANZ. *Valencia*
J. GARCÍA LARAÑA. *Madrid*

Resumen del simposio

El término mal definido de leucemia secundaria se refiere al desarrollo de leucemia mieloblástica aguda (LMA) tanto en el curso de una enfermedad hematológica previa como síndrome mielodisplásico (SMD) o síndrome mieloproliferativo crónico, como a consecuencia del tratamiento con quimioterapia, especialmente si se emplean agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II y/o radioterapia, o a la exposición a carcinógenos ambientales.

Las LMA secundarias a quimioterapia y/o radioterapia representan de un 10 a 20% del total de las LMA y su incidencia está creciendo sustancialmente en años recientes, debido a la eficacia y la mayor supervivencia resultante de las nuevas modalidades de tratamiento disponibles en el paciente con cáncer. Las LMA secundarias se asocian frecuentemente a alteraciones citogenéticas clonales similares a las que encontramos en las LMA de nuevo diagnóstico, aunque con una mayor incidencia de cariotipos de mal pronóstico y presentan unas características clínico-biológicas particulares que incluyen una pobre respuesta a la quimioterapia habitualmente empleada en el tratamiento de las LMA y, por tanto, tienen un pronóstico claramente desfavorable.

En este simposio, el doctor José Cervera, responsable de Unidad de Citogenética del Hospital Universitario La Fe, revisa pormenorizadamente los avances recientes en el conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de estas neoplasias hematológicas, con especial énfasis en las rutas y alteraciones moleculares que intervienen en su aparición.

La doctora Anna Sureda, coordinadora del Lymphoma Working Party del European Group for Blood and Marrow Transplantation, nos presenta una revisión muy actual de la incidencia y factores de riesgo que condicionan la aparición de estos procesos en pacientes con linfoma de Hodgkin que reciben un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Finalmente, el doctor Alan K. Burnett, responsable del grupo de LMA del Medical Research Council, nos ofrece los resultados del análisis preliminar de la experiencia clínica del grupo en el manejo de la LMA secundaria. Dada la gran capacidad de reclutamiento de pacientes del MRC (6.708 pacientes en tres diferentes ensayos clínicos a lo largo de 14 años), esta experiencia es especialmente valiosa, pues ha permitido evaluar las características clínicas, biológicas y de respuesta al tratamiento de 760 leucemias secundarias.

Consideramos que este simposio, gracias al nivel de las ponencias presentadas, permitirá a los miembros de nuestra sociedad científica disponer de información de primera mano muy útil para afrontar el reto que supone diagnosticar y tratar estos procesos hematológicos malignos.

ETIOPATOGENIA DE LAS LEUCEMIAS AGUDAS SECUNDARIAS

J. CERVERA¹, F. MOSCARDÓ¹, P. BOLUFER²,
E. BARRAGÁN², A. VALENCIA¹, E. SUCH¹,
J.C. PAJUELO², E. DE TOMÁS¹, P. MONTESINOS¹,
G.F. SANZ¹, M.A. SANZ¹

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ²Servicio de Biopatología Clínica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

Introducción

Bajo el término leucemia aguda secundaria (LAs) se engloban entidades con notables diferencias en cuanto a su etiopatogenia, pronóstico y respuesta a la terapia. De un modo general, pueden distinguirse dos grandes grupos sindrómicos: aquellas que aparecen como resultado de la exposición a tratamientos citotóxicos y/o radioterapia y aquellas resultado de la evolución final de otros trastornos hematológicos, como síndromes mieloproliferativos, síndromes mielodisplásicos (SMD), hemoglobinuria paroxística nocturna, etc. En íntima relación con estos dos grandes grupos de LAs encontramos también las leucemias resultado de la exposición ambiental u ocupacional a carcinógenos (benceno, radiaciones ionizantes, etc.) o aquellas que se desarrollan en pacientes con determinados trastornos de causa genética como síndromes de fragilidad cromosómica (anemia de Fanconi, síndrome de Bloom) u otros (neurofibromatosis tipo I, disqueratosis congénita, etc.).

En las últimas décadas existe un interés creciente por las LAs, especialmente las leucemias mieloblásticas agudas (LMA) o SMD relacionados con terapias previas (LMA-t/SMD-t), debido al aumento de su incidencia como consecuencia del incremento del número de largos supervivientes de otras formas de cáncer. En la actualidad se estima que los casos de LMA-t/SMD-t llegan a representar en torno al 10-15% del total de casos de LMA¹. El riesgo acumulado de desarrollar LMA-t/SMD-t a los 10 años de haber recibido quimioterapia para un cáncer de mama, linfoma no Hodgkin, cáncer de ovario o enfermedad de Hodgkin se ha estimado en 1,5, 7,9%, 8,5 y 3,8%, respectivamente². Por otra parte, en una reciente revisión de 560 casos de LMA-t/SMD-t la enfermedad primaria era un tumor sólido en 227 (52%), otra neoplasia hematológica en 250 (47%) y un trastorno no maligno en 7 (1,3%).

Aunque en los últimos años se han producido avances notables en la caracterización de diversas alteraciones moleculares clave en la leucemogénesis, la mayor parte de los mecanismos patogénicos siguen siendo desconocidos. En este artículo se revisarán los princi-

pales aspectos del conocimiento actual de la etiopatogenia de las LAs, especialmente el de aquellos casos relacionados con terapias previas.

Clasificación de las LMA-t/SMD-t

Las LMA-t/SMD-t se desarrollan tras la exposición a quimioterapia (Qt) citotóxica (agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II) o radioterapia (Rt) para el tratamiento de otras neoplasias o, menos frecuentemente, en el tratamiento de otros trastornos no malignos. También se han descrito tras el uso de algunos agentes inmunosupresores como la azatioprina. El tiempo de latencia máximo entre la exposición al agente leucemógeno y el desarrollo de una LMA-t/SMD-t no ha sido establecido con certeza. La reciente clasificación de la OMS^{3,4} reconoce dos grandes grupos dentro de las LMA-t/SMD-t de acuerdo al antecedente de exposición a determinados agentes y la asociación con algunas anomalías citogenéticas características (Tabla 1).

LMA-t/SMD-t relacionados con agentes alquilantes y radiaciones ionizantes

Aparecen como consecuencia del efecto mutagénico de los tratamientos que incluyen agentes alquilantes, radiaciones ionizantes o ambos. Característicamente aparecen tras un período de latencia prolongado (con un pico máximo a los 5-7 años) desde la exposición al agente citotóxico y, a menudo, presentan una fase de mielodisplasia previa a la evolución a leucemia aguda. Las alteraciones cromosómicas más comunes afectan a los cromosomas 5 y 7 (-5/5q- y -7/7q-). Frecuentemente son refractarias al tratamiento.

LMA-t/SMD-t relacionados con inhibidores de la topoisomerasa II

Este tipo de leucemia aparece en pacientes tratados con drogas que inhiben la ADN-topoisomerasa II (epi-

Tabla 1. Relación entre agentes específicos, anomalías cromosómicas y cuadro clínico de las LMA-t/SMD-t

Agente	Fase de latencia	Fase de SMD previa a LMA	Anomalías cromosómicas	Subtipo LMA más frecuente
Alquilantes/ radioterapia	Larga (5-7 años)	Frecuente (50%)	-5/5q-, -7/7q- Anomalías complejas	M1,M2
Inhibidores topoisomerasa II	Corta (2-3 años)	Infrecuente (<10%)	Translocaciones balanceadas	M4,M5

podofilotoxinas y antraciclinas). Característicamente presentan un periodo de latencia corto (2-3 años) y debutan en forma de leucemia franca, sin fase de mielodisplasia previa. Son frecuentes las translocaciones balanceadas, siendo las más frecuentes las alteraciones de 11q23 (*MLL*) y 21q22 (*AML1/RUNX1*). Aunque existen algunas discrepancias, la respuesta al tratamiento, en líneas generales, no difiere significativamente de aquellos pacientes con LMA *de novo*.

Etiología

Carcinógenos ambientales u ocupacionales

En benceno y sus metabolitos (fenol, hidroquinona, etc.) se encuentran entre los carcinógenos ambientales en los que se ha demostrado una relación inequívoca con un mayor riesgo de desarrollar leucemia⁵. Otros de los factores que se han estudiado, aunque su relación causal es más controvertida, son algunos pesticidas agrícolas, los metales pesados, el humo del tabaco, la ingesta de alcohol, la exposición a rayos cósmicos en pilotos de líneas aéreas, etc.⁶.

Radiaciones ionizantes

Las radiaciones ionizantes son un conocido agente leucemogénico. El mecanismo de acción principal incluye la rotura de las hebras de ADN que puede ocasionar deleciones cromosómicas o translocaciones. Las roturas pueden suceder como resultado de un efecto directo de la radiación o bien de forma indirecta por la generación de radicales libres. El tipo más común de rotura lo constituyen las roturas de una sola hebra de ADN. Este tipo de alteraciones son fácilmente reparables y raramente ocasionan mutaciones. Sin embargo, dosis más altas de radiación son capaces de inducir roturas de ambas hebras del ADN, alteraciones que ocasionan con mayor frecuencia fallos en la reparación y que pueden conducir al desarrollo de alteraciones cromosómicas. Además, las radiaciones ionizantes pueden inducir cambios de bases en la secuencia de ADN, entrecruzamiento de hebras, daños múltiples o incluso alteraciones epigenéticas⁷.

Al igual que los estudios en supervivientes japoneses de las bombas atómicas, el exceso de leucemias inducidas por Rt parece iniciarse en los primeros 5 años tras la exposición, alcanza su máximo pico en torno a los 10 años y desciende significativamente a partir de los 15 años. La incidencia relativa de leucemias radioinducidas depende de la dosis, duración de la exposición y área medular expuesta⁷. Las dosis fraccionadas de radiación son menos leucemogénicas que dosis

únicas mayores, ya que permiten una mayor eficiencia en los mecanismos de reparación del ADN. En una aparente paradoja el riesgo parece ser mayor cuando la exposición con bajas dosis afecta a grandes áreas de médula ósea, mientras las irradiaciones con altas dosis sobre áreas limitadas parecen tener un afecto leucemogénico menor. Este hecho se atribuye a una mayor apoptosis inducida por las altas dosis de radiación sobre las células expuestas^{8,9}.

De un modo general se estima que los pacientes sometidos a Rt para el tratamiento de neoplasias o de otras enfermedades no malignas tienen un riesgo dos o tres veces mayor de desarrollar una LMA-t/SMD-t⁸. Asimismo, cuanto menor sea la edad en el momento de la exposición mayor es el riesgo leucemogénico. El exceso de riesgo de desarrollar LMA-t/SMD-t tras el tratamiento de linfomas no Hodgkin, cáncer de mama, cáncer de cérvix y de cuerpo uterino y sarcoma de Ewing se atribuye al empleo de Rt, mientras que el asociado con enfermedad de Hodgkin, cáncer de ovario y cáncer testicular se ha relacionado con el empleo de alquilantes y otros quimioterápicos^{8,9}.

Agentes quimioterápicos

Numerosos agentes quimioterápicos usados en el tratamiento de un cáncer primario se han relacionado con el desarrollo subsiguiente de LMA-t/SMD-t. Entre ellos destacan los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa II. Los agentes alquilantes fueron los primeros fármacos citotóxicos en los que se evidenció un potencial leucemogénico¹⁰. Además, este efecto se relaciona con la dosis acumulada de la droga, siendo el efecto mayor con el aumento de la edad del paciente¹⁰. Todos los agentes alquilantes habituales en la terapia antineoplásica tienen un efecto leucemogénico conocido: mecloretamina, procarbina, clorambucil, ciclofosfamida, melfalán, semustina, lomustina, carmustina, prednimustina, busulfán, etc. Sin embargo, aunque el riesgo leucemogénico relativo de estos fármacos no ha sido definitivamente establecido, algunos como el melfalán parecen condicionar un mayor riesgo que otros, como la ciclofosfamida, por razones que son desconocidas¹¹. Los agentes alquilantes suelen causar deleciones del brazo largo o pérdidas completas de los cromosomas 5 y 7, frecuentemente en el contexto de cariotipos complejos. Una especial susceptibilidad a la rotura de las regiones centroméricas o pericentroméricas tras la exposición a alquilantes podría explicar, al menos en parte, este fenómeno¹². Además, los agentes alquilantes pueden ocasionar mutaciones puntuales en algunos oncogenes como *RAS*¹³. Sin embargo, estos efectos no están restringidos a determinados genes o regiones cromosómicas y, posiblemente, la selección de células con alteraciones de los cromoso-

mas 5 y 7 venga condicionada por una ventaja proliferativa de las células portadoras de estas alteraciones.

Por su parte, los fármacos que actúan inhibiendo a la topoisomerasa II han sido también relacionados con el desarrollo de LMA-t/SMD-t¹⁴. Entre ellos destacan las epipodofilotoxinas (etopósido y tenipósido) y los agentes intercalantes como las antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina, idarubicina) o las antracenedionas (mitoxantrone). Todos ellos se relacionan con translocaciones balanceadas que dan lugar a genes de fusión. Las translocaciones más comúnmente identificadas afectan a 11q23 (32%), 21q22 (15%), inv(16) (9%) o t(15;17) (8%)¹⁵. Estas alteraciones recurrentes dan lugar a diversos reordenamientos de los genes *MLL*, *AML1*, *CBFB* o *RARA*.

Más recientemente, el empleo de altas dosis de Qt seguidas de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH) para el tratamiento de algunas neoplasias como el cáncer de mama o linfomas se ha relacionado con el desarrollo de LMA-t/SMD-t^{11,16,17}. El tiempo medio de su aparición se sitúa entre los 47-50 meses tras el auto-TPH, aunque varía notablemente en función de la terapia previa, el método empleado para la movilización de células progenitoras y el régimen de acondicionamiento^{11,16-18}.

Susceptibilidad individual

Los mecanismos que condicionan una susceptibilidad individual a la leucemia son en su mayor parte desconocidos. No obstante, existen indicios que sugieren que algunas variantes polimórficas normales de determinados genes (como los genes de detoxificación de xenobióticos o tóxicos ambientales, metabolización de drogas, etc.) junto con factores dietéticos, exposición a carcinógenos ambientales o características individuales del sistema inmune podrían predisponer al desarrollo de leucemia².

Dado que sólo una minoría de pacientes desarrolla leucemia tras la exposición a Qt, se ha sugerido que diferencias en la metabolización de los diversos fármacos podrían predisponer a ciertos pacientes al desarrollo de una LMA-t/SMD-t. Los polimorfismos en los genes que codifican enzimas de metabolización de drogas son muy comunes y podrían contribuir al riesgo de desarrollo de LMA-t/SMD-t en pacientes sometidos a tratamientos con Qt. Estos polimorfismos podrían explicar diferencias en la metabolización de estos agentes y condicionar una menor capacidad de detoxificación o de reparación del daño genético inducido por el fármaco. Si bien es cierto que estos polimorfismos considerados de forma aislada no se acompañan de un incremento dramático en el riesgo de leucemia, sí parecen contribuir como factores de baja penetrancia en el desarrollo de neoplasias secundarias².

Entre los genes que se han estudiado destacan los que codifican los citocromos P450 (*CYPs*) relacionados con la fase I del metabolismo (oxidación/activación), la glutatión S-metiltransferasa (*GSTT1*, *GSTM1*, *GSTP1*) implicada en la fase II del metabolismo (conjugación/detoxificación), la NAD(P)H: quinona oxoreductasa 1 (*NQO1*) que actúa en el metabolismo de los radicales libres y el estrés oxidativo, genes relacionados con el metabolismo del ácido fólico (*MTHFR*, *TYMS*, *SHMT1*, *MTRR*), clave en la síntesis de ADN y, finalmente, genes relacionados con la maquinaria de reparación del ADN (*hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH3*, *RAD51*, *XRCC1*, *XRCC3*, *XPB*, *XPD*, *CHEK2* y *ATM*), que pueden ocasionar inestabilidad genómica (revisado por Bolufer *et al.*)².

De todos ellos, la mayoría de los estudios coinciden en establecer una relación inequívoca de los polimorfismos en la *NQO1* y los genes relacionados con la reparación del ADN con un mayor riesgo de desarrollo de LMA-t/SMD-t². Un estudio reciente muestra además una fuerte asociación entre el riesgo de LMA-t/SMD-t y la existencia concomitante de polimorfismos en tres de los genes mencionados (*CYP1A1**2A, *del{GSTT1}* y *NQO1**2)¹⁹. Así, la ausencia de polimorfismos en estos tres genes disminuiría sensiblemente el riesgo de LMA-t/SMD-t, mientras que la presencia de polimorfismos sólo en la *NQO1* o, especialmente, un perfil caracterizado por la combinación de polimorfismos en los tres genes a un tiempo aumentaría notablemente el citado riesgo¹⁹.

Patogenia

La patogénesis de LMA-t/SMD-t incluye alteraciones clonales en la función de algunos genes (pérdida o ganancia de función) debidas a mutaciones individuales, alteraciones cromosómicas (balanceadas o no balanceadas) o fenómenos epigenéticos, como el silenciamiento de la expresión génica por hipermetilación aberrante. Muchos de los genes alterados son genes supresores de tumores que tienen un carácter recesivo y, por lo tanto, se requiere la pérdida de ambos alelos. La haploinsuficiencia (pérdida de una sola copia del gen) puede resultar en una reducción de los productos del gen y predisponer a la malignidad.

Las evidencias actuales indican que la LMA es la consecuencia de la colaboración entre al menos dos amplias clases de mutaciones. Las mutaciones de clase I confieren una ventaja proliferativa y/o de supervivencia a las células sin afectar a su capacidad de diferenciación, mientras que las mutaciones de clase II impiden la normal diferenciación de las células hematopoyéticas²⁰. Entre las primeras se incluyen las mu-

taciones que suponen una activación constitutiva de diversas proteínas, muchas de ellas con actividad tirosín-cinasa, como las duplicaciones internas de *FLT3* (*FLT3/ITD*), las mutaciones de *c-Kit*, *RAS*, *BRAF* o *PTPN11* y el reordenamiento *BCR/ABL*. Las mutaciones y reordenamientos de clase II por el contrario afectan casi invariablemente a factores de transcripción como *CBF* (*AML1* y *CBPB*) o *RARA*, miembros de la familia *HOX*, proteínas reguladoras de la transcripción como *MLL* y proteínas coactivadoras de la transcripción como *CBP*, *p300* y *TIF2*²⁰.

De acuerdo con las alteraciones citogenéticas encontradas y los genes afectados por los diversos tipos de reordenamientos y/o mutaciones puntuales, Pedersen-Bjergaard *et al.* han propuesto un modelo, recientemente revisado, de leucemogénesis en los pacientes con LMA-t/SMD-t. Este modelo cuenta con al menos ocho rutas o mecanismos de leucemogénesis distintos en función de las alteraciones citogenéticas encontradas, las mutaciones de clase I o II y otros tipos de mutaciones, la presencia de alteraciones epigenéticas y el tipo de agente citotóxico al que se ha estado expuesto (Tabla 2).

Ruta I. Incluye casos con -7/7q- pero sin anomalías adicionales del cromosoma 5 o presencia de cualquiera de las translocaciones balanceadas recurrentes. Se asocia con el tratamiento con agentes alquilantes, suele tener una presentación en forma de SMD-t y es frecuente la presencia de otras anomalías cromosómi-

cas. Entre las mutaciones de clase I que se han identificado, destacan las mutaciones puntuales de *AML1* (38%). La hipermetilación aberrante del promotor de *p15* es también frecuente en los pacientes con anomalías del cromosoma 7²⁴. Por el contrario, las alteraciones de *RAS* o *p53* no son particularmente frecuentes en este grupo^{21,22}. El pronóstico de estos pacientes es generalmente malo.

Ruta II. La constituyen aquellos pacientes con -5/5q- que no presentan translocaciones balanceadas recurrentes. Al igual que la ruta I se asocian con el tratamiento con agentes alquilantes y suelen presentarse en forma de SMD-t. Es frecuente la asociación con cariotipos muy complejos que pueden incluir alteraciones del cromosoma 7. Las mutaciones de *p53* (77% de los casos)²² son características de esta ruta. El pronóstico de estos pacientes es particularmente ominoso.

Ruta III. Se caracteriza por las translocaciones balanceadas de 11q23, dando lugar a diversos reordenamientos del gen *MLL*. Suelen presentarse en forma de LMA-t, a menudo tienen participación monocítica, y característicamente se atribuyen al tratamiento con inhibidores de la topoisomerasa II, especialmente las epipodofilotoxinas. No es frecuente la presencia de alteraciones adicionales en el cariotipo. Se han identificado mutaciones de clase I (*RAS*, *BRAF*) en cerca de un tercio de los pacientes²⁵. La respuesta a la terapia de inducción suele ser buena, aunque son frecuentes las recaídas.

Tabla 2. Diferentes rutas en la patogenia de las LMA-t/SMD-t^{21,22}

Ruta	Anomalías cromosómicas	Genes implicados	Terapia previa	Forma presentación más frecuente	Mutaciones			Pronóstico
					Clase I	Clase II	Otras	
I	-7/7q-	-	Alquilantes	SMD	-	<i>AML1</i>	Metilación <i>p15</i>	Malo
II	-5/5q-	-	Alquilantes	SMD	-	-	<i>p53</i>	Muy malo
III	11q23	<i>MLL</i>	Inhibidores topo II (epipodofilotoxinas)	LMA	<i>RAS</i> <i>BRAF</i>	-	-	Malo
IV	t(8;21) Inv(16)	<i>AML1</i> <i>CBFB</i>	Inhibidores topo II (antraciclinas)	LMA	<i>c-Kit</i> <i>PTPN11</i>	-	-	Bueno
V	t(15;17)	<i>RARA</i>	Inhibidores topo II (antraciclinas)	LPA	<i>FLT3</i>	-	-	Muy bueno
VI	11p15	<i>NUP98</i>	Inhibidores topo II	LMA/SMD	-	-	-	Malo
VII	Ninguna	-	-	LMA	<i>FLT3</i> <i>RAS</i>	<i>MLL</i> <i>AML1</i>	-	Malo
VIII	Varias	-	-	SMD	-	-	-	Malo

Ruta IV. Afecta a pacientes con translocaciones balanceadas de 21q22 ó 16q22 que originan reordenamientos de las subunidades α y β del *core binding factor* (CBF): *AML1* y *CBFB*. La presentación habitual es en forma de LMA-t y se relacionan con inhibidores de la topoisomerasa II, especialmente antraciclinas. Frecuentemente presentan anomalías citogenéticas adicionales, destacando por su frecuencia las alteraciones del cromosoma 7¹⁵. Aunque el número de pacientes estudiados es muy pequeño, se han identificado mutaciones asociadas de clase I (*c-Kit* y *PTPN11*)^{25,26}. Al igual que en las LMA *de novo* el comportamiento clínico es favorable.

Ruta V. Incluye aquellos casos con leucemia promielocítica aguda (LPA) con t(15;17)(q22;q21) y reordenamiento *PML/RARA* secundarios a terapia con inhibidores de la topoisomerasa II, fundamentalmente antraciclinas y mitoxantrone. La respuesta a la terapia con Qt y ATRA es excelente.

Ruta VI. La constituyen los raros casos de translocaciones balanceadas de la banda 11p15 que dan lugar a reordenamientos quiméricos del gen *NUP98*. La mayoría de las veces existe un antecedente de terapia con inhibidores de la topoisomerasa II y se presentan indistintamente como LMA-t o SMD-t.

Ruta VII. Forman parte de esta ruta el 10-20% de los casos de LMA-t/SMD-t que tienen un cariotipo normal. No se han relacionado con ninguna terapia previa específica. Aunque la forma más habitual de presentación es la LMA-t, también pueden hacerlo como SMD-t. Se han descrito mutaciones del *FLT3*, *MLL*, *RAS* y *AML1* en este subgrupo de pacientes^{21,22}. Dado que sus características son esencialmente idénticas a la de aquellos pacientes *de novo* que presentan un cariotipo normal, se ha postulado que los pacientes de esta ruta pudieran ser casos esporádicos de LMA o SMD no relacionados con las terapias previas administradas^{21,22}.

Ruta VIII. Se incluyen en esta ruta los casos de alteraciones cromosómicas de muy baja frecuencia, representando en torno al 14% de las LMA-t/SMD-t^{21,22}. Al igual que en el grupo anterior se sospecha que buena parte de estos casos pudieran representar casos *de novo* diagnosticados de forma incidental tras la administración de una terapia citotóxica.

Conclusiones

En la mayoría de los casos de LMA-t/SMD-t el espectro de anomalías citogenéticas es similar al de los casos de LMA *de novo*, si bien la frecuencia de alteraciones relacionadas con un pronóstico desfavorable es mayor. Dado que es posible relacionar estos cambios citogenéticos con la exposición a determinados

agentes citotóxicos con un mecanismo de acción bien conocido, las LMA-t/SMD-t constituyen un magnífico modelo para el estudio de la leucemogénesis y de los factores que condicionan la evolución de SMD a LMA.

De un modo general pueden distinguirse dos grandes grupos de LMA-t/SMD-t, aquellos relacionados con la exposición a agentes alquilantes y/o radioterapia y aquellos resultado de la exposición a inhibidores de la topoisomerasa II. Además, la creciente evidencia de la existencia de dos tipos de alteraciones moleculares (mutaciones tipo I y tipo II) que cooperan en el establecimiento del fenotipo leucémico, han permitido postular la existencia de diversas rutas o mecanismos de leucemogénesis capaces de dar lugar a una LMA-t/SMD-t. Esta hipótesis, sin embargo, precisa de confirmación experimental. Finalmente, diversos factores implicados en la metabolización de tóxicos, como los polimorfismos en determinados genes implicados en la metabolización de drogas o la reparación del ADN, parece que desempeñan un papel en la susceptibilidad individual al desarrollo de una LMA-t/SMD-t.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado en parte por la ayudas RD06/0020/0031 y PI06/0657 del Instituto de Salud Carlos III.

Bibliografía

1. Ng A, Taylor GM, Eden OB. Treatment-related leukemia-a clinical and scientific challenge. *Cancer Treatment Rev* 2000; 26: 377-391.
2. Bolufer P, Barragan E, Collado M, Cervera J, López JA, Sanz MA. Influence of genetic polymorphisms on the risk of developing leukemia and on disease progression. *Leuk Res* 2006; 30 (12): 1471-91. Epub 2006 Oct 4.
3. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 3835-49.
4. Brunning RD, Matutes E, Harris NL et al. Acute myeloid leukemia. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW (eds). *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. p. 88-9.
5. Lan Q, Zhang L, Li G, et al. Hematotoxicity in workers exposed to low levels of benzene. *Science* 2004; 306: 1774-6.
6. Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2007; 20: 29-37.
7. Stuart CF. Radiation-induced leukemia: Lessons from history. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2007; 20: 109-118.

8. Smith MT, Linet MS, Morgan GJ. Causative agents in the etiology of myelodysplastic syndromes and the acute myeloid leukemias. In: Bennet JM (ed). The myelodysplastic syndromes: pathobiology and clinical management. 1st ed. New York (Basel): Marcel Dekker; 2002: 29-63.
9. Inskip PD. Second cancers following radiotherapy. In: Neugut AI, Meadows AT (eds). Multiple primary cancers. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 91-135.
10. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH, Nerlov C. Genetic pathways in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Blood 2002; 99 (6): 1909-12.
11. Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nadeem A, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. Blood 2000; 95 (5): 1588-93.
12. Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Increased frequency of dicentric chromosomes in therapy-related MDS and AML compared to de novo disease is significantly related to previous treatment with alkylating agents and suggests a specific susceptibility to chromosome breakage at the centromere. Leukemia 2000; 14: 105-11.
13. Pedersen-Bjergaard J, Janssen WG, Lyons J, Philip P, Bartram CR. Point mutation of the ras protooncogenes and chromosome aberrations in acute nonlymphocytic leukaemia and preleukemia related to therapy with alkylating agents. Cancer Res 1988; 48 (7): 1812-7.
14. Andersen MK, Johansson B, Larsen SO, Pedersen-Bjergaard J. Chromosomal abnormalities in secondary MDS and AML. Relationship to drugs and radiation with specific emphasis on the balanced rearrangements. Haematologica 1998; 83 (6): 483-8.
15. Rowley JD, Olney HJ. International workshop on the relationship of prior therapy to balanced chromosome aberrations in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: overview report. Genes Chromosomes Cancer 2002; 33(4): 331-45.
16. Traweek ST, Slovak ML, Nadeem AP, Brynes RK, Niland JC, Forman SJ. Myelodysplasia and acute myeloid leukemia occurring after autologous bone marrow transplantation for lymphoma. Leuk Lymphoma 1996; 20 (5-6): 365-72.
17. Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Blood 2000; 95 (11): 3273-9.
18. Gilliland DG, Gribben JG. Evaluation of the risk of therapy-related MDS/AML after autologous stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2002; 8 (1): 9-16.
19. Bolufer P, Collado M, Barragan E, Calasanz MJ, Colomer D, Tormo M, et al. Profile of polymorphisms of drug-metabolizing enzymes and the risk of therapy-related leukaemia. Br J Haematol 2007; 136 (4): 590-6.
20. Deguchi K, Gilliland DG. Cooperativity between mutations in tyrosine kinases and in hematopoietic transcription factors in AML. Leukemia 2002; 16: 740-4.
21. Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Andersen MK, Skovby F. Causality of myelodysplasia and acute myeloid leukemia and their genetic abnormalities. Leukemia 2002; 16: 2177-84.
22. Pedersen-Bjergaard J, Christiansen DH, Desta F, Andersen MK. Alternative genetic pathways and cooperating genetic abnormalities in the pathogenesis of therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukaemia. Leukemia 2006; 20: 1943-9.
23. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations of AML1 are common in therapy-related myelodysplasia following therapy with alkylating agents and are significantly associated with deletion or loss of chromosome arm 7q and with subsequent leukemic transformation. Blood 2004; 104 (5): 1474-81. Epub 2004 May 13.
24. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Methylation of p15INK4B is common, is associated with deletion

of genes on chromosome arm 7q and predicts a poor prognosis in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Leukemia 2003; 17 (9): 1813-9.

25. Christiansen DH, Andersen MK, Desta F, Pedersen-Bjergaard J. Mutations of genes in the receptor tyrosine kinase (RTK)/RAS-BRAF signal transduction pathway in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Leukemia 2005; 19 (12): 2232-40.
26. Christiansen DH, Desta F, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations of the PTPN11 gene in therapy-related MDS and AML with rare balanced chromosome translocations. Genes Chromosomes Cancer 2007; 46 (6): 517-21.

LEUCEMIAS AGUDAS MIELOBLÁSTICAS/SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS POSTRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS EN EL LINFOMA DE HODGKIN

M. CONSTANS¹, A. SUREDA²

¹Servicio de Hematología y Hemoterapia. Althaia.

Xarxa Assistencial de Manresa. Barcelona. ²Servicio de Hematología Clínica. Hospital de Sant Pau. Barcelona

Introducción

La administración de dosis altas de quimiorradioterapia seguidas de infusión de progenitores hematopoyéticos autólogos (TASPE) constituye una opción terapéutica de eficacia reconocida en el tratamiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) refractario o en recaída después de quimioterapia (Qt) o radioterapia (Rt) convencionales¹⁻³. Aproximadamente, del 50 al 70% de los pacientes con enfermedad en recaída y el 30% de los pacientes con enfermedad refractaria se acaban convirtiendo en largos supervivientes tras el TASPE. Sin embargo, a medida que un mayor número de pacientes con LH sobrevive al periodo postrasplante inmediato y a su enfermedad de base después del TASPE, se hace cada vez más evidente que pueden existir complicaciones importantes a largo plazo. Una de las complicaciones que tienen mayor importancia y que han despertado mayor interés en los últimos años ha sido el desarrollo de neoplasias secundarias (NS). En este sentido, cada vez es mayor el número de publicaciones existentes en la literatura que indican una incidencia elevada de NS en pacientes tratados con un TASPE debido a diferentes patologías hematológicas, entre ellas, el LH.

En los últimos 20 años, también han aparecido diferentes análisis que documentan una incidencia ele-

vada de NS después del tratamiento de los pacientes con LH con QtRt convencional⁴⁻¹⁰. Estas NS pertenecen a tres categorías diferentes: leucemias agudas mieloblásticas (LMA-t)/síndromes mielodisplásicos (SMDp-t), linfomas no Hodgkin (LNH) y tumores sólidos (TS). Este riesgo incrementado de desarrollar NS en los pacientes tratados por un LH es probablemente de origen multifactorial, relacionado por un lado con los efectos carcinogénicos de la Qt y la Rt, así como con la posible mayor susceptibilidad al desarrollo de neoplasias relacionada con las deficiencias inmunológicas subyacentes presentes en aquellos pacientes que desarrollan ya una primera enfermedad neoplásica. Los agentes quimioterápicos (especialmente los agentes alquilantes y las nitrosoureas), así como la Rt, se han asociado con un riesgo incrementado de LMA-t / SMDp-t y TS, respectivamente^{4,7}. Más aún, algunos estudios han demostrado que la edad avanzada al diagnóstico, la administración de múltiples ciclos de Qt (particularmente con agentes alquilantes), la administración de tratamiento combinado y la Rt sola, se asocian todos ellos con un riesgo más elevado de NS^{5,7,8}. Lo que sin embargo es aún motivo de controversia en el momento actual es la potencial contribución que el TASPE pueda tener al desarrollo de NS y si este tratamiento contribuye comparativamente mucho más que el tratamiento quimioterápico a dosis convencionales.

En este trabajo queremos analizar los datos existentes en la literatura de un tipo específico de NS, las LMA-t/SMDp-t, desarrolladas después de un TASPE en pacientes con LH, haciendo especial énfasis en los factores de riesgo relacionados con su aparición, en el potencial papel adicional que el TASPE tiene por sí mismo en su desarrollo, así como en las características clínicas y pronóstico a largo plazo de estos procesos.

Desarrollo de LMA-t/SMDp-t tras TASPE en el LH. Factores de riesgo

En la actualidad existen casi 20 estudios independientes que evalúan el riesgo actuarial de desarrollar una LMA-t/SMDp-t tras un TASPE. En algunos de estos estudios se analizan pacientes con LH y LNH y en otros, sólo se analizan pacientes con LH (Tabla 1). En todos estos estudios, el riesgo acumulado de desarrollar LMA-t/SMDp-t varía ampliamente, desde el 1,1% a los 20 meses hasta el 24,3% a los 43 meses después del TASPE. Esta variabilidad es en parte debida a los amplios intervalos de confianza existentes en algunos de estos estudios, puesto que los cálculos se han realizado a partir de un escaso número de casos. Sin embargo, también se debe a los diferentes factores de riesgo que presentan los pacientes incluidos.

Dentro de los factores de riesgo que clásicamente se asocian al desarrollo de LMA/SMDp cabe destacar los siguientes:

Edad y tratamiento previo al TASPE

En pacientes con LH tratados con altas dosis de quimiorradioterapia y TASPE, el riesgo de desarrollar LMA-t y SMDp-t secundarios parece incrementarse con la edad del paciente y la cantidad de agentes alquilantes administrados antes del procedimiento (Tabla 1). En el estudio de Nebraska² y en el estudio de seguimiento de Minnesota⁹ realizados en pacientes con LH tratados con un trasplante, la edad por encima de los 40 años constituyó un factor de riesgo.

Similares resultados han sido demostrados posteriormente en el estudio cooperativo del *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT)²⁰, en donde la edad del paciente demostró ser un factor pronóstico independiente, en el estudio del grupo cooperativo francés¹⁸ realizado exclusivamente en pacientes con LH en donde también la edad superior a los 40 era un factor de riesgo significativo para el desarrollo de todo tipo de NS y finalmente también en el estudio cooperativo del Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Ósea (GEL-TAMO)²⁴.

La duración del tratamiento quimioterápico previo, la administración de agentes alquilantes y el número de recaídas de la enfermedad de base antes del TASPE, reflejo indirecto de la cantidad total de tratamiento recibido, son factores pronósticos independientes para el desarrollo de LMA-t/SMDp-t. En el estudio cooperativo del EBMT²⁰, el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del LH y el TASPE, marcador indirecto de la cantidad de Qt recibida, fue un factor pronóstico significativo.

En el estudio cooperativo británico, la cantidad acumulada de Qt previa y la administración específicamente de Qt con MOPP y con lomustina fueron todos ellos factores pronósticos independientes para el desarrollo de LMA-t/SMDp-t. También en el estudio del GELTAMO²⁴, un intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el TASPE prolongado (≥ 24 meses), indicador indirecto de la cantidad de Qt administrada antes del TASPE, fue un factor pronóstico independiente para el desarrollo de NS.

La administración de Rt antes del TASPE también parece ser un factor independiente para el desarrollo de LMA-t / SMDp-t después del procedimiento intensivo. Así ha sido indicado por uno de los estudios del Dana Faber, que incluye pacientes con LNH y LH, en donde la Rt previa, en particular la administrada directamente sobre zona pélvica, se encontraba relacionada con una mayor incidencia de LMA-t/SMDp-t.

Tabla 1. LMA/SMDp postrasplante autólogo en el linfoma de Hodgkin

<i>Autores, año, institución</i>	<i>Neoplasia primaria</i>	<i>N.º SMDp/N.º LMA/N.º pac. tratados</i>	<i>RR actuarial</i>	<i>Factores de riesgo/comentarios</i>
Miller, 1994, Minnesota ¹¹	LH LNH	3/0/68	14,5% a 4 años	SP vs. MO, 31 vs. 10,5%, p = 0,0035
Bhatia, 1996, (seguimiento) ¹²	LH LNH	9/1/258	13,5% a 6 años	SP vs. MO, p = 0,004; edad > 35 años, p = 0,07
Traweek, 1994, City of Hope ¹³	LH LNH	2/2/108	9% a 3 años	
Darrington, 1994, Nebraska ¹⁴	LH LNH	4/2/249	4% a 5 años	Edad ≥ 40 años, p = 0,05; ICT, p = 0,06
Wheeler, 1997, Dana Faber ¹⁵	LH LNH	6/300	4,2% a 5 años	Recaídas previas, p = 0,009; Rt previa, p = 0,05
Taylor, 1997, Newcastle ¹⁶	LH LNH	0/1/52	1,1% a 20 meses	El 60% de los TASPE se realizó en 1.º RC
Pedersen-Bjergaard, 1997, Copenhagen ¹⁷	LH LNH	1/1/27	24,3% a 43 meses	-
André, 1998, French Cooperative ¹⁸	LH	5/3/467	4,3% a 5 años	Esplenectomía previa, p = 0,067 SP/MO, p = 0,077
Harrison, 1999, British Cooperative ¹⁹	LH	8/595	3,1% a 5 años	Cantidad Qt previa, p < 0,001; MOPP, p = 0,0009; Lomustina, p = 0,001; TASPE vs. no TASPE, p = 0,25
Milligan, 1999, EBMT ²⁰	LH LNH	51/15/4998	4,6% a 5 años 3,0% a 5 años	Edad al TASPE, p < 0,001; ICT, p < 0,01; n.º de TASPE, p < 0,001; años entre dx - TASPE, p < 0,001
Krishnan, 2000, City of Hope ²¹	LH LNH	11/0/218	8,1% a 6 años	Movilización progenitores a SP con VP-16, p < 0,05
Metayer, 2003, NCI, Bethesda ²²	LH LNH	19/0/955	7,1% a 7 años	Dosis acumuladas de mecloretamina ≥ 50 mg/m ² , p = 0,1; Rt previa, p = 0,12; dosis de ICT de 1 3,2 Gys, p = 0,03, SP como fuente de progenitores, p = 0,18
Constans, 2004, Spanish GELTAMO ²³	LH	15/9/733	5,0% a 5 años	Edad al TASPE > 40 años, p = 0,01, intervalo dx - TASPE ≥ 24 meses, p = 0,02
Forrest, 2005, British Columbia ²⁴	LH	4/0/202	3,6% a 15 años	Edad al dx ≥ 35 años, p = 0,03; Estadios avanzados al dx, p = 0,04
Kalaycio, 2006, Cleveland ²⁵	LH LNH	20/0/526	6,8% a 10 años	N.º aféresis ≥ 5, p < 0,001; ttos. previos > 4, p = 0,003, Rt previa, p = 0,006

SMDp: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia aguda mieloblástica; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma no Hodgkin; RR: riesgo relativo; pac: pacientes; SP: sangre periférica; MO: médula ósea; ICT: irradiación corporal total; RC: remisión completa; Rt: radioterapia; Qt: quimioterapia; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; dx: diagnóstico; ttos.: tratamientos.

Tratamiento de acondicionamiento del procedimiento autólogo

Existen datos que indican que la utilización de irradiación corporal total (ICT) dentro del tratamiento de acondicionamiento del trasplante puede incrementar el riesgo de desarrollar LMA-t/SMDp-t después del mismo. El estudio del grupo Nebraska¹⁴ demostró que la utilización de ICT constituía un factor pronóstico adverso en el desarrollo de esta complicación después del TASPE con un impacto casi significativamente independiente en el análisis multivariado. En el estudio cooperativo del EBMT²⁰, la utilización de irradiación

dentro del tratamiento de acondicionamiento también demostró ser un factor pronóstico negativo. Por todos estos datos, en la actualidad la utilización de ICT en el tratamiento de acondicionamiento es poco frecuente y ésta queda más reservada para aquellas patologías que son *a priori* más sensibles a la Rt.

Esplenectomía

Los datos acerca del posible papel que pueda tener la esplenectomía previa en el desarrollo de LMA-t/SMDp-t pos-TASPE son poco claros. En el estudio co-

operativo francés¹⁸, la realización de una esplenectomía previa tuvo un impacto pronóstico en la aparición de LMA-t/SMDp-t justo en el límite de la significación estadística. Sin embargo, el estudio cooperativo británico que incluía un tipo similar de pacientes y tenía un diseño similar, no consiguió demostrar ningún efecto de la esplenectomía previa en el desarrollo de estas NS.

Fuente de progenitores hematopoyéticos en el TASPE

Hasta hace algunos años, los progenitores hematopoyéticos utilizados en el trasplante autólogo se obtenían de aspirados directos de la médula ósea, sin necesidad de la administración de Qt movilizadora previa. En los últimos 15-20 años y debido a la existencia de un número no despreciable de ventajas a favor de los progenitores hematopoyéticos de sangre periférica (PHSP), estos últimos han desplazado a los progenitores medulares. El efecto de este cambio en los resultados del procedimiento intensivo en relación con la enfermedad de base y el posible incremento de LMA-t/SMDp-t después del TASPE nunca ha podido ser analizado de manera prospectiva.

Existen tres estudios que parecen indicar que existe un mayor riesgo de desarrollar LMA-t/SMDp-t después de un TASPE cuando se utilizan PHSP CD34⁺ recogidos tras la administración de Qt de movilización y factores de crecimiento^{11,12,18}. Pueden existir varias razones que expliquen este aumento en el riesgo. En primer lugar, los progenitores hematopoyéticos lesionados de manera crítica por la Qt de movilización, recogidos antes de conseguirse una completa reparación del ADN, reinfundidos y posteriormente forzados a dividirse y diferenciarse podrían explicar el exceso de LMA-t/SMDp-t que se observa después de un trasplante autólogo de sangre periférica. Una segunda razón podría ser el hecho de que los progenitores CD34⁺ de SP podrían estar más contaminados de células clonogénicas preleucémicas originadas a partir de tratamientos anteriores y, finalmente, en los últimos años existe un mayor conocimiento de esta complicación postrasplante y, por tanto, todos los especialistas implicados en el proceso están más alerta.

La posibilidad de que la sustitución de la médula ósea por la sangre periférica como fuente de progenitores haya resultado en un incremento significativo de esta complicación después del trasplante ha sido recientemente analizada en el estudio retrospectivo del EBMT²⁰. En este estudio, el riesgo de complicaciones leucémicas se incrementó de manera significativa a partir de 1978, año en el que también se incrementó la utilización de la sangre periférica como fuente de progenitores.

Krishnan *et al.*²¹ analizaron también los factores de riesgo asociados al desarrollo de LMA-t/SMDp-t en

un grupo de 612 pacientes con LH y LNH tratados con un TASPE en el City of Hope National Medical Center. Estos autores han demostrado que la administración de Qt de movilización con VP-16 era el único factor con impacto pronóstico independiente en el desarrollo de estas NS después del TASPE con un riesgo relativo (RR) de 7,7. El análisis del posible impacto del tratamiento previo al trasplante demostró que la Rt previa también se encontraba asociada con un riesgo incrementado de desarrollo de LMA-t/SMDp-t, no teniendo ningún impacto pronóstico ni la Qt pretrasplante ni el tratamiento de acondicionamiento. Este hallazgo apoya la afirmación de que la utilización de PHSP como rescate hematopoyético se encuentra asociada con un mayor riesgo de desarrollar LMA-t/SMDp-t.

Origen de las LMA/SMDp. ¿Es el tratamiento de acondicionamiento del TASPE el responsable de su desarrollo o es la Qt administrada antes del procedimiento intensivo?

El origen celular de las LMA-t/SMDp-t desarrolladas después de un TASPE es, en la actualidad, aún objeto de intensos debates y no existen posiciones claras al respecto. El hecho de que el riesgo de desarrollar LMA-t/SMDp-t después de un TASPE sea similar al que presentan los pacientes tratados con esquemas quimioterápicos convencionales, tal como ha sido demostrado en algunos estudios, indica que el inicio de la enfermedad tiene lugar antes de la realización del TASPE, existiendo en su génesis quizá un estímulo adicional de la reinfusión de progenitores hematopoyéticos preleucémicos. Este origen está apoyado por el periodo corto de latencia entre el desarrollo y aparición de una LMA-t/SMDp-t y la realización del trasplante y, por un estudio reciente que demuestra que en 9 de los 12 pacientes analizados, las anomalías citogenéticas específicas presentes en estas LMA-t/SMDp-t pos-TASPE ya lo estaban en los progenitores recogidos previamente.

Sin embargo, existen datos que apoyan más el hecho de que estas LMA-t/SMDp-t son más secundarias al tratamiento de acondicionamiento en sí. La indicación de que tanto la utilización de la ICT dentro del tratamiento de acondicionamiento del TASPE como la utilización de PHSP recogidos mediante alguna Qt de movilización aumentan la incidencia de LMA-t/SMDp-t, sugiere que el procedimiento del trasplante en sí mismo es responsable de al menos parte de estas NS. A pesar de que el potencial efecto leucemogénico de la ICT pueda ser considerado un contrasentido, puesto que el objetivo de la ICT es la ablación

medular, el pequeño número de posibles progenitores supervivientes a la misma podría dar lugar a la LMA-t/SMDp-t después del TASPE. De igual modo, el mayor riesgo de desarrollar LMA-t/SMDp-t en pacientes receptores de varios trasplantes, tal como demostró el estudio retrospectivo del EBMT²⁰, y en los casos de pacientes tratados con un TASPE por una LMA *de novo* que recibieron ciclofosfamida o busulfán como tratamiento de acondicionamiento, la desaparición de las translocaciones citogenéticas balanceadas y aparición pos-TASPE de deleciones o pérdidas de los brazos 5q y 7q, son datos indirectos que apoyan un posible papel de las dosis altas de Qt/Rt y el procedimiento del trasplante por sí mismos en el desarrollo de esta complicación.

Tres estudios retrospectivos publicados recientemente han intentando dilucidar el posible papel que tiene el procedimiento del trasplante en el desarrollo de las LMA-t/SMDp-t después del mismo en relación con el tratamiento quimioterápico recibido por el paciente antes del mismo (Tabla 2).

El grupo francés publicó en 1998¹⁸ un estudio en el que comparaba los datos de 467 pacientes con LH autotrasplantados entre 1982 y 1995 con los datos de 1.179 pacientes control (3 controles, 1 caso) con características similares en cuanto a edad, sexo, estadio clínico, síntomas B y tiempo a riesgo. Dentro del grupo de pacientes autotrasplantados, un 8% falleció de toxicidad relacionada con el procedimiento y hubo 18 NS, lo que dio lugar a una incidencia acumulada (IA) del 8,9% a los 5 años (Figura 1). En esta serie, los factores de riesgo para desarrollar un segundo cáncer fueron la edad ≥ 40 años y la utilización de PHSP dentro del inóculo. Considerando el conjunto de pacientes trasplantados y no trasplantados, los factores de riesgo para desarrollar una NS fueron una vez más la edad ≥ 40 años, los pacientes en recaída frente a la no recaída, los pacientes con enfermedad primariamente refractaria frente a todos los demás y los pacientes autotrasplantados frente a los no trasplantados. A pesar de que la incidencia de TS fue superior en el grupo de pacien-

tes trasplantados, no existieron diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos de pacientes en relación a la incidencia de LMA-t / SMDp-t.

Existen otros dos análisis recientemente publicados que también evalúan el impacto que puede tener el tratamiento de acondicionamiento del TASPE en el desarrollo de LMA-t/SMDp-t tras el mismo. El estudio del grupo cooperativo británico¹⁹ incluyó un grupo de 4.576 pacientes con LH, 595 de ellos tratados con un TASPE a lo largo de la evolución de su enfermedad (Figura 2). Este análisis demostró que el riesgo de desarrollar LMA-t/SMDp-t estaba dominado por tres factores: la cantidad de Qt administrada previamente y si el paciente había recibido previamente el esquema quimioterápico MOPP o lomustina (CCNU). Tras el ajuste del modelo estadístico para estos factores pronósticos, la realización de un trasplante autólogo no tenía ningún impacto en el desarrollo de estas NS (RR 1,83, IC del 95%, 0,6-5,11, $p = 0,25$).

El tercer estudio que intenta evaluar el riesgo añadido que supone la realización de un TASPE a un paciente con un LH en recaída es el análisis del grupo de Vancouver²⁴, que evalúa los datos de 1.732 pacientes consecutivos con LH tratados entre los años 1976 a 2001 y que incluía un grupo de 202 pacientes con LH tratados con un TASPE (Figura 3). La IA de desarrollar una NS a los 15 años del tratamiento del LH fue del 9%. Sin embargo, no existieron diferencias significativas entre aquellos pacientes tratados con Qt convencional y aquellos receptores de un TASPE. En el estudio multivariado el único factor significativamente asociado con el desarrollo de NS fue la edad ≥ 35 años. Para aquellos pacientes con una LMA-t/SMDp-t, no sólo la edad ≥ 35 años sino también los estadios avanzados III/IV al diagnóstico fueron factores de riesgo para desarrollarlas.

Por lo tanto, y basándonos en los datos de que disponemos en el momento actual no está claro que aquellos pacientes con un LH y que son tratados con un TASPE durante el curso de su enfermedad presenten un riesgo significativamente más elevado de de-

Tabla 2. LMA/SMDp postratamiento en el LH. Comparación entre quimioterapia convencional y quimioterapia a altas dosis con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Autor, año	N.º pacientes (Qt convencional/TASPE)	IA de LMA/SMDp (Qt/TASPE)	Factores de riesgo (RR [IC 95%], p)
André, 1998 ¹⁸	1.179/467	ND/4,3% a 5 años	Edad ≥ 40 años (2,9 [1,63-5,14], $p < 0,001$); recaída del LH (5,22 [1,59-17], $p = 0,006$); EPR (3,86 [1,12-13], $p = 0,033$)
Harrison, 1999 ¹⁹	4.576/595	1,9% a 10 años/0,8% a 10 años	Cantidad de Qt previa (2,01 [1,49-2,71], $p < 0,0001$); MOPP previo (3,61 [1,64-7,95], $p = 0,0009$); tratamiento con lomustina (1,83 [0,66-5,11], $p = 0,25$)
Forrest, 2005 ²⁴	1.530/202	1,1% a 15 años/3,6% a 15 años	Edad ≥ 35 años (2,8 [1,1-7,1], $p = 0,03$); estadios III/IV (2,5 [0,95-6,8], $p = 0,04$)

SMDp: síndrome mielodisplásico; LMA: leucemia aguda mieloblástica; LH: linfoma de Hodgkin; IA: incidencia acumulada; Qt: quimioterapia; TASPE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; EPR: enfermedad primariamente refractaria; ND: no determinado.

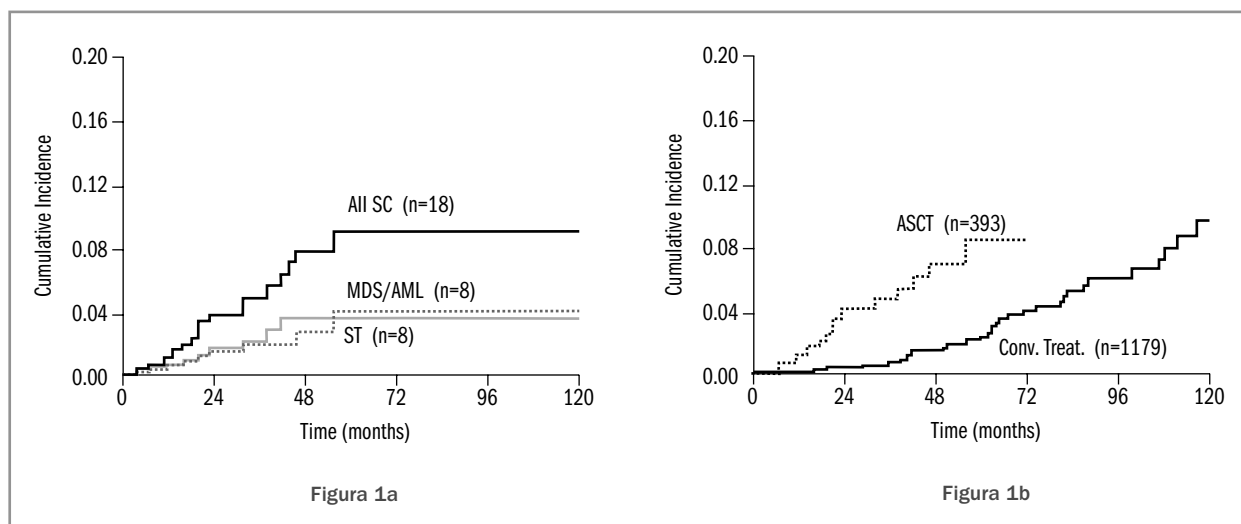


Figura 1. Incidencia acumulada de todas las segundas neoplasias (síndromes mielodisplásicos/leucemias agudas mieloides y tumores sólidos -SMD/LMA-) desarrolladas después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en 467 pacientes con linfoma de Hodgkin (mediana de seguimiento después del trasplante de 21 meses) (figura 1A). Incidencia acumulada de segundas neoplasias en la comparación de 393 pacientes tratados con un trasplante autólogo y 1.179 tratados con tratamiento convencional, desde el trasplante o el último tratamiento convencional (figura 1B)¹⁸.

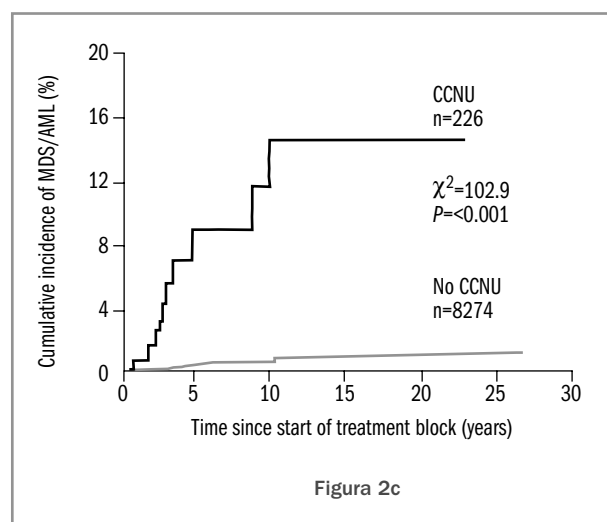
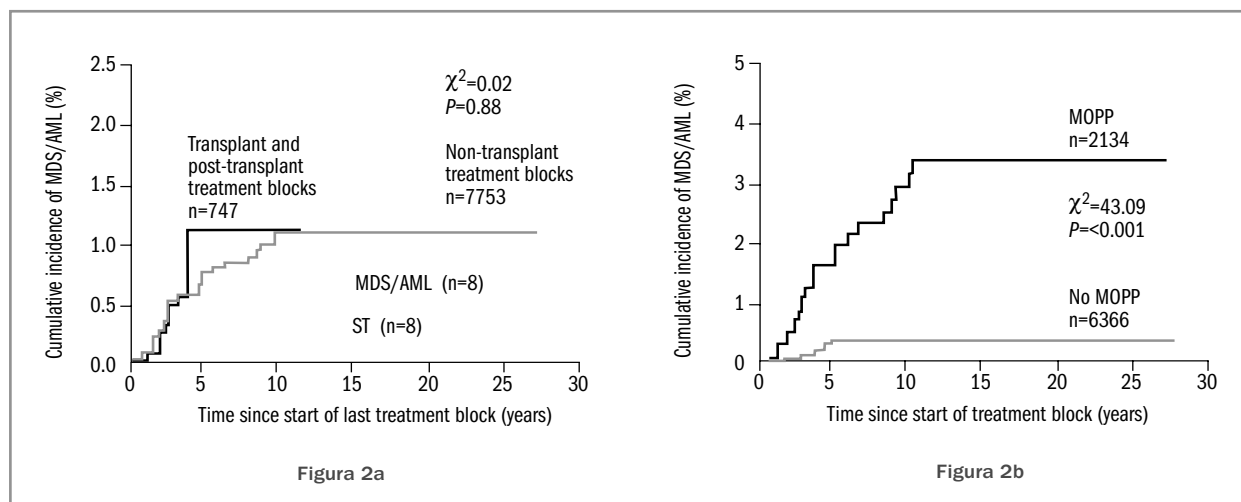


Figura 2. Segundas neoplasias en pacientes con linfoma de Hodgkin. Comparación entre pacientes tratados con un trasplante autólogo y con quimioterapia convencional. Experiencia de BNLI/UCLH. Incidencia acumulada de síndromes mielodisplásicos/leucemias agudas mieloblásticas en pacientes trasplantados y no trasplantados tras el ajuste de los factores pronósticos independientes del estudio multivariado (Figura 2A). Influencia del tratamiento previo con MOPP en la incidencia acumulada de síndromes mielodisplásicos/leucemias agudas mieloblásticas en 4.576 pacientes con linfoma de Hodgkin (Figura 2B). Influencia del tratamiento previo con lomustina (CCNU) en la incidencia acumulada de síndromes mielodisplásicos/leucemias agudas mieloblásticas (Figura 2C). Harrison *et al.*¹⁹.

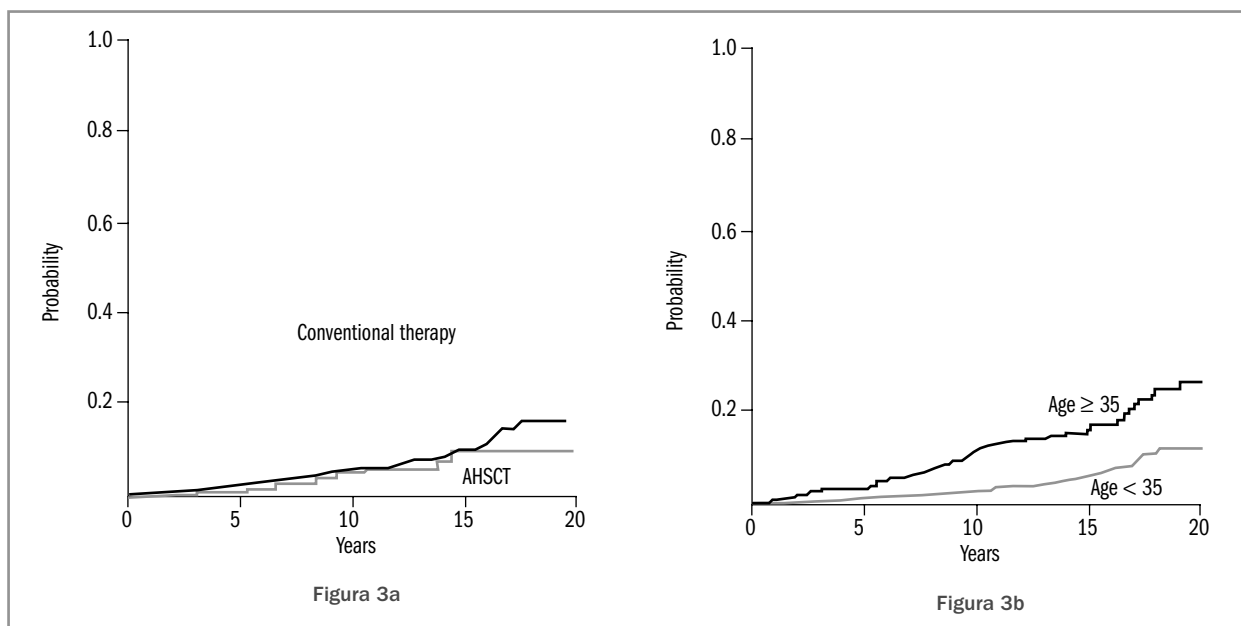


Figura 3. Segundas neoplasias en pacientes con linfoma de Hodgkin. Comparación entre pacientes tratados con un trasplante autólogo y con quimioterapia convencional. Experiencia de la Universidad de British Columbia. Incidencia acumulada de neoplasias secundarias en pacientes con linfoma de Hodgkin en función del tratamiento administrado (Figura 3A). Incidencia acumulada de neoplasias secundarias en función de la edad al diagnóstico del linfoma de Hodgkin (Figura 3B)²⁴.

sarrollar una LMA-t/SMDp-t en relación con aquellos pacientes que son tratados exclusivamente con Qt/Rt convencional.

Características, pronóstico y tratamiento de las LMA/SMDp postrasplante

La mayor parte de las LMA-t/SMDp-t postrasplante se desarrollan entre el primer y los cinco primeros años después del procedimiento. Sin embargo, se han descrito casos aislados que aparecen tan tempranamente como a los 4-6 meses del trasplante autólogo. Puesto que determinados estudios han demostrado que un periodo de latencia de 12 meses o inferior es raro en pacientes tratados con Qt convencional incluyendo agentes alquilantes^{4,6}, estos datos apoyan un origen de la enfermedad desde antes del procedimiento intensivo. A pesar de que la incidencia de LMA-t/SMDp-t disminuye de manera drástica a partir de los cinco primeros años de la finalización del tratamiento, se han descrito casos aislados de aparición tardía de esta complicación.

En las LMA y SMDp *de novo*, la mayor parte de los casos pueden ser diagnosticados y agrupados siguiendo la clasificación de la FAB o de la OMS. En el terreno de las LMA-t/SMDp-t pos-TASPE, a pesar de que hay muchos casos de LMA y SMDp claros con un elevado porcentaje de células blásticas en médula ósea

que pueden ser diagnosticados de acuerdo con criterios morfológicos perfectamente establecidos, existen casos de SMDp-t después de un TASPE con un pequeño porcentaje de blastos cuya clasificación puede resultar compleja. La médula ósea es con frecuencia hipoplásica y fibrótica en estos pacientes. Además, los cambios displásicos pueden ser frecuentemente observados en los pacientes tratados con un TASPE, incluso sin que exista una evidencia adicional de SMDp. Por todos estos motivos, es difícil en ocasiones realizar el diagnóstico definitivo o la predicción de la evolución a largo plazo del paciente basándonos en la histología de la médula ósea; en estos casos, es necesario evaluar cuidadosamente las citopenias refractarias, así como las anomalías cromosómicas clonales en la misma.

Características citogenéticas de las LMA/SMDp pos-TASPE

Se han publicado ya en la literatura características citogenéticas detalladas de aproximadamente unos 100 pacientes que han desarrollado una LMA/SMDp tras un TASPE²⁷. Sólo una pequeña proporción de los pacientes (<5%) presentan un cariotipo normal. Aproximadamente un 25% de los pacientes presenta un cariotipo complejo con más de cinco anomalías cromosómicas.

Al igual que en los pacientes que presentan leucemias agudas o SMDp secundarios, las deleciones

o pérdidas de los brazos largos o incluso de todo el cromosoma a nivel de los cromosomas 5 o 7 son las anomalías citogenéticas más comunes, confirmando-se que la mayoría de estos casos son el resultado del tratamiento previamente recibido por el paciente con agentes alquilantes. En una proporción no despreciable de los pacientes se observan translocaciones balanceadas en las bandas cromosómicas 11q23 o 21q22 o incluso la t(9;22). Gran parte de estos pacientes habían recibido previamente tratamiento con inhibidores de la topoisomerasa II, confirmando-se de esta manera la asociación entre este tipo de Qt con las LMA que presentan estas aberraciones cromosómicas balanceadas. El estudio de seguimiento realizado por City of Hope²¹ indica que la exposición previa del paciente a inhibidores de la topoisomerasa II y la administración de Qt de movilización con regímenes que contienen etopósido se asociaron de manera significativa al desarrollo de LMA y SMDp pos-TASPE con translocaciones balanceadas en las bandas cromosómicas 11q23 y 21q22.

Tratamiento y supervivencia posdiagnóstico

La supervivencia de los pacientes que desarrollan un SMDp-t o una LMA-t tras un TASPE es en general muy pobre. Según lo descrito en la literatura, la mediana de supervivencia es de aproximadamente 6 meses y, por tanto, muy similar a la de aquellos pacientes que desarrollan una LMA/SMDp secundarios en general.

Puesto que en estos pacientes la respuesta a tratamientos quimioterápicos antileucémicos convencionales es claramente subóptima, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (alo-TPH) se ha planteado como una opción terapéutica. En un estudio de alo-TPH realizado en pacientes con LMA secundaria en general, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años fue del 24%²⁸. En este estudio, sin embargo, sólo 7 de 18 pacientes presentaban alteraciones cromosómicas que implicaban a los cromosomas 5 y 7 y sólo 2 pacientes presentaban un cariotipo complejo. En un estudio realizado en el Fred Hutchinson Cancer Research Center de Seattle²⁹, la SLE a los 5 años de los pacientes alotrasplantados por una LMA secundaria en general fue del 7,8%, sin diferencias significativas entre aquellos pacientes tratados previamente con Qt antes del alo-TPH para conseguir una remisión completa y aquellos que recibieron un alo-TPH directo. Finalmente, en un estudio del Dana Faber Institute³⁰, los 13 pacientes tratados con un alo-trasplante por una LMA desarrollada tras un TASPE fallecieron.

Por todo ello, se ha planteado como posible opción terapéutica en estos pacientes el tratamiento previo con Qt antileucémica en un intento de recoger proge-

nitores hematopoyéticos “citogenéticamente normales” y la realización posterior de un segundo trasplante autólogo. Los resultados a largo plazo de esta estrategia terapéutica, así como los de otras, están aún por determinar.

Como ha demostrado un estudio conjunto realizado por la Stanford University y City of Hope, el *screening* citogenético de la médula ósea antes de la realización del TASPE es de gran interés, sobre todo para evitar trasplantar aquellos pacientes que han recibido mucha Qt antes del trasplante autólogo y que puedan tener ya un SMDp establecido antes de la realización del mismo.

Finalmente, y debido al pronóstico infausto que presenta esta complicación, se han hecho una serie de intentos para predecir el desarrollo de LMA y SMDp en aquellos pacientes que van a ser tratados con un procedimiento intensivo. Esto en parte ha sido posible en el caso de las mujeres mediante estudios de clonalidad, demostrados mediante el patrón de inactivación del cromosoma X. Hasta qué punto estos estudios pueden tener una relevancia desde el punto de vista práctico está aún por determinar.

Conclusiones

Las LMA-t y SMDp-t desarrollados en aquellos pacientes receptores de un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos constituyen una complicación relevante a medio-largo plazo del procedimiento. Las características clínicas, fenotipo y anomalías cromosómicas asociadas no difieren significativamente de las de las LMA y SMDp desarrollados después de tratamiento quimioterápico y radioterápico convencionales. Sin embargo, en ocasiones el diagnóstico es más dificultoso.

No parece por la información existente en la literatura que los pacientes receptores de un trasplante autólogo tengan una clara mayor incidencia de estas complicaciones que los pacientes tratados con quimioterápicos convencionales. Sin embargo, algunos estudios sugestivos de que el uso de ICT en el tratamiento de acondicionamiento y de quimioterápicos inhibidores de la topoisomerasa II en la Qt de movilización aumentan la incidencia de estas complicaciones nos deberían hacer reflexionar sobre cambios en el tratamiento de acondicionamiento de estos pacientes (de hecho, la mayor parte de los pacientes con LH reciben esquemas de poliquimioterapia como tratamiento de acondicionamiento) y en los regímenes de movilización.

La supervivencia a largo plazo de los pacientes que desarrollan esta complicación es muy pobre y los resultados terapéuticos con alo-TPH muy desalentadores. Sería interesante disponer en la práctica clínica diaria de pruebas que nos ayudaran a predecir qué pacientes tienen mayor riesgo de presentarla.

Referencias

- Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, Barnett MJ, Fairey RN, Klingemann HG, et al. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide \pm cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood* 1994; 83: 1193-19.
- Nademanee A, O'Donnell MR, Snyder DS, Schmidt GM, Parker PM, Stein AS, et al. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood* 1995; 85: 1381-90.
- Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Hanel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy requiring autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-71.
- Tucker MA, Coleman CN, Cox RS, Varghese A, Rosenberg SA. Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 76-81.
- Mauch PM, Kalish LA, Marcus KC, Shulman LN, Krill E, Tarbell NJ, et al. Long-term survival in Hodgkin's disease relative impact of mortality, second tumors, infection and cardiovascular disease. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 33-42.
- Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Van't Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, et al. Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young childhood. *J Clin Oncol* 2000; 18: 487-97.
- Ng AK, Bernardo MVP, Weller E, Backstrand KH, Silver B, Marcus KC, et al. Second malignancy after Hodgkin's disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy. Long-term risks and risk factors. *Blood* 2002; 100: 1989-96.
- Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: A population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3484-94.
- Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 182-92.
- Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, May M, Sieber M, Wolf J, et al. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3440-6.
- Miller JS, Arthur DC, Litz CE, Neglia JP, Miller WJ, Weisdorf DJ. Myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation: an additional late complication of curative cancer therapy. *Blood* 1994; 83: 3780-6.
- Bhatia S, Ramsay NKC, Steinbuch M, Dusenbery KE, Shapiro RS, Weisdorf DJ, et al. Malignant neoplasms following bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87: 3633-9.
- Traweek ST, Slovak ML, Nademanee AP, Brynes RK, Niland JC, Forman SJ. Clonal karyotypic hematopoietic cell abnormalities occurring after autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994; 84: 957-63.
- Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, Bierman PJ, Bishop MR, Chan WC, et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2527-34.
- Wheeler C, Khurshid A, Ibrahim J, Elias A, Mauch P, Antin J. Low incidence of post-transplant myelodysplasia/acute leukemia (MDS/AML) in NHL and HL patients autotransplanted after cyclophosphamide, carmustine and etoposide (CBV). *Blood* 1997; 90: 385b (abstract).
- Taylor PR, Jackson GH, Lennard AL, Hamilton PJ, Proctor SJ. Low incidence of myelodysplastic syndrome following transplantation using autologous non-cryopreserved bone marrow. *Leukemia* 1997; 11: 1650-3.
- Pedersen-Bjergaard J, Pedersen M, Myhre J, Geisler C. High risk of therapy-related leukemia after BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for previously treated lymphomas is mainly related to primary chemotherapy and not to the BEAM-transplantation procedure. *Leukemia* 1997; 11: 1654-60.
- André M, Henry-Amar M, Blaise D, Colombat P, Fleury J, Milpied N, et al. Treatment-related deaths and second cancer risk after autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease. *Blood* 1998; 92: 1933-40.
- Harrison CN, Gregory W, Hudson GV, Devereux S, Goldstone AH, Hancock B, et al. High-dose BEAM chemotherapy with autologous haemopoietic stem cell transplantation for Hodgkin's disease is unlikely to be associated with a major increased risk of secondary MDS/AML. *Br J Cancer* 1999; 81: 476-83.
- Milligan DW, Ruiz de Elvira MC, Kolb H-J, Goldstone AH, Meloni G, Rohatiner AM, et al. Secondary leukaemia and myelodysplasia after autografting for lymphoma: Results from the EBMT. *Br J Haematol* 1999; 106: 1020-6.
- Krishnan A, Bhatia S, Slovak ML, Arber DA, Niland JC, Nademanee A, et al. Predictors of therapy-related leukemia and myelodysplasia following autologous transplantation for lymphoma: an assessment of risk factors. *Blood* 2000; 95: 1588-93.
- Metayer C, Curtis RE, Vose J, Sobocinski KA, Horowitz MM, Bhatia S, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: A multicenter case-control study. *Blood* 2003; 101: 2015-23.
- Constans M, Sureda A, Arranz R, Caballero MD, Lahuerta JJ, Hernández-Boluda JC, et al. Secondary malignancies after autologous stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: incidence and analysis of risk factors. *Blood* 2004; 104: abstr 60: 21a.
- Forrest DL, Hogge DE, Nevill TJ, Nantel SH, Barnet MJ, Shepherd JD, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation does not increase the risk of second neoplasms for patients with Hodgkin's lymphoma: a comparison of conventional therapy alone versus conventional therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7994-8002.
- Kalaycio M, Rybicki L, Pohlman B, Sobecks R, Andresen S, Kuczkowski E, et al. Risk factors before autologous stem-cell transplantation for lymphoma predict for secondary myelodysplasia and acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 22: 3604-9.
- Abruzzese E, Radford JE, Miller JS, Vrendenburg JJ, Rao PN, Pettenati MJ, et al. Detection of abnormal pretransplant clones in progenitor cells of patients who developed myelodysplasia after autologous transplantation. *Blood* 1999; 94: 1814-9.
- Pedersen-Bjergaard J, Andersen MK, Christiansen DH. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplasia after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Blood* 2000; 95: 3273-9.
- Ballen KK, Gillilan DG, Guinan EC, Hsieh CC, Parsons SK, Rimm JJ, et al. Bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplasia: comparison with primary myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 737-743.

29. Anderson JE, Gooley TA, Schoch G, Anasetti C, Wensinger WI, Clift RA, et al. Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* 1997; 89: 2578-2585.
30. Friedberg JW, Neuberg D, Stone RM, Alyea E, Jallow H, LaCasce A, et al. Outcome in patients with myelodysplastic syndrome after autologous bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3126-3135.

THE MRC EXPERIENCE OF SECONDARY AML

A.K. BURNETT, A.H. GOLDSTONE,
K. WHEATLEY, R. HILLS

Department of Haematology. University of Wales College of Medicine. Heath Park, Cardiff (United Kingdom)

From 1988-2002 a total of 6708 patients were recruited to 3 national UK Trials (AML10,11,12) of whom 760 (11%) were classified as secondary disease. The AML10 and 12 trial patients were primarily under 60 years of which 457 (9%) had secondary disease while in AML11 – a trial in patients over 60 years 303 (23%) were secondary.

Demographic details

The median age of de novo patients was 43 compared with 56 for secondary disease. In relation to the definition of secondary disease, 155 (20%) were defined on the basis that they had previous chemotherapy, 385 (51%) had prior Myelodysplastic Syndrome, 138 (18%) had a prior haematological disorder and 82 (11%) were defined by the investigator without a reason being specified. Six percent of secondary cases had favourable cytogenetics (t(15;17),t(8;21), (inv16) compared with 17% of de novo cases. Twenty percent had adverse cytogenetics (5q, 7q complex 3q-), compared with 9% of de novo disease, while forty-five percent had intermediate risk cytogenetics (all other abnormalities) compared with 43% of de novo disease. Four percent of acute promyelocytic leukaemias and Core Binding Factor leukaemias were secondary. Of all complex karyotypes 15% were said to be secondary and 85% primary while 75% of cases with Chromosome 5 or 7 abnormalities were classified as de novo disease. About 10% of cases in each FAB group were classified as secondary with less in the M3 category (5%).

Only a small number of cases were evaluated for FLT3 mutation status (n=90), but 24% had a mutation, which was similar to the 27% found in de novo disease.

Treatment options: Induction

Different remission induction treatments were under evaluation in the different trials. In AML10 DAT (Daunorubicin/Ara-C/Thioguanine) was compared with ADE (Ara-C/Daunorubicin/Etoposide). In AML11 DAT was used with Daunorubicin 50 mg/m² was compared with 35 mg/m² and Ara-C at either 200 mg/m² or 400 mg/m². In addition patients on the 35mg dose of Daunorubicin were randomised to receive, or not, the mdr modulator PSC-833. The AML12 trial compared DAT with MidAc (Mitoxantrone/Ara-C) and subsequently DAT with the Ara-C dose at 200 or 400 mg/m² with or without All-trans Retinoic Acid (ATRA).

Response

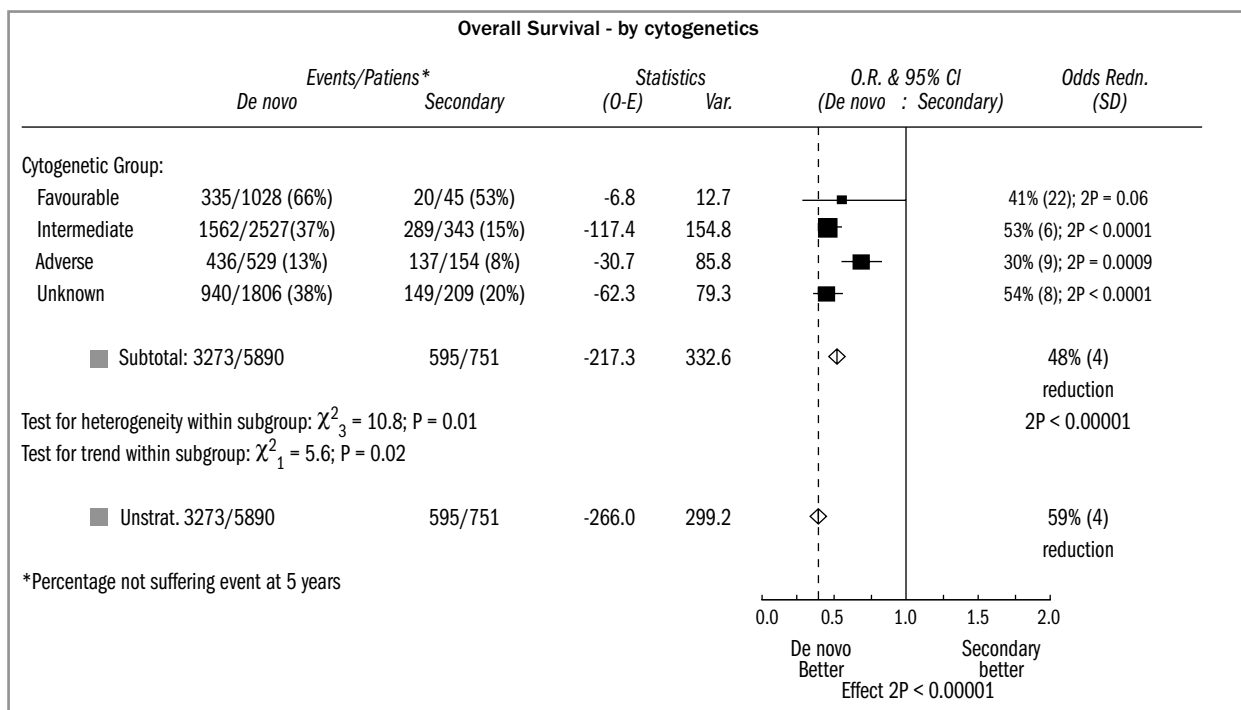
Eighty-one percent of patients with de novo disease achieved complete remission (CR) compared with 59% of secondary cases. The causes of induction death were similar but the difference in CR is explained by more resistant disease in secondary patients.

Post-induction treatment

Patients in AML10 and 12 trials were eligible for a transplant if a suitable donor was available. Fifty-six patients with donors were compared with 113 who were tissue typed, but for whom a donor was not found. Relapses occurred in 23/58 (40%) of those with donors compared with 63/113 (58%) who did not receive a transplant, however 11/58 (19%) with donors died compared with 13/113 (11%) of patients without donors. The disease free survival at 5 years was significantly poorer in patients with secondary disease 24 vs 41% (p = < 0.0001) as was the overall survival – 17 vs 40% (p = 0.0001). The poorer prognosis was apparent in all age and cytogenetic subgroups (Figures 1 and 2), in each trial, by WBC or FLT-3 status.

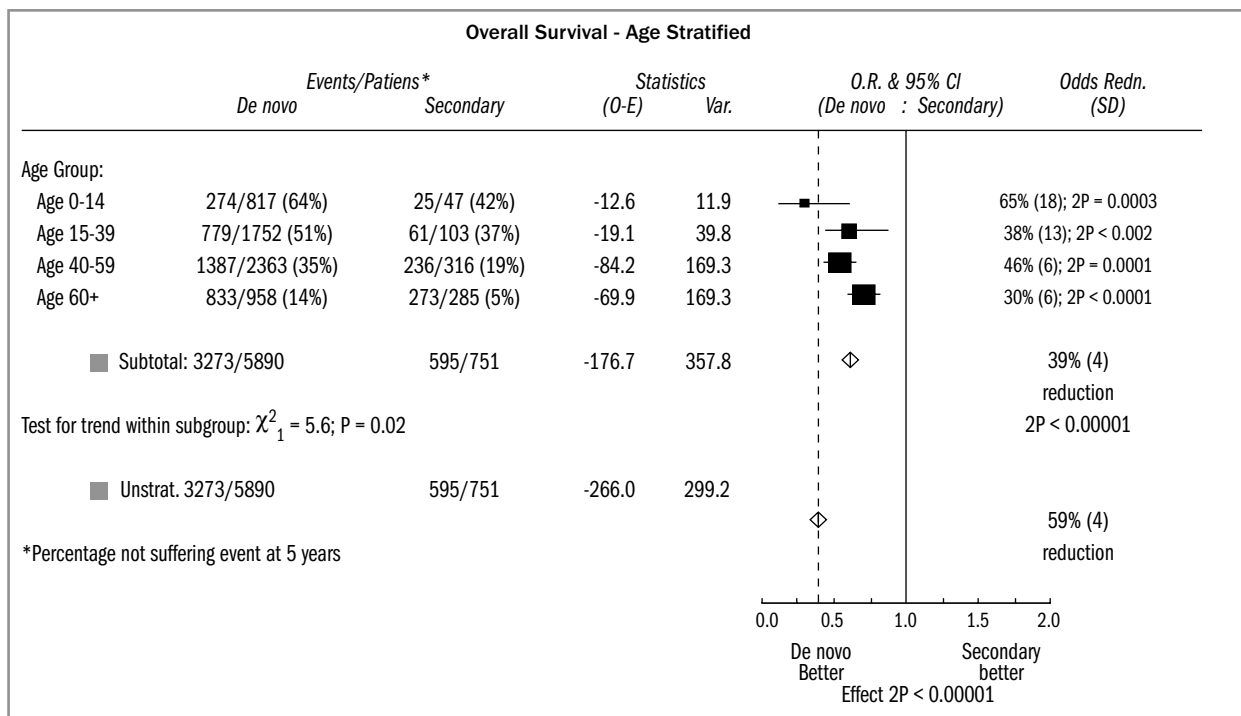
Outcome by secondary disease definition

When considering the 3 sub classifications of secondary disease – post treatment, MDS or other, there was a tendency of the MDS patients to be older (mean age 58) compared with post therapy (52) or other (55). Of APL cases with secondary disease 16/19 (84%) had prior therapy whereas of Core Binding Factor Leukaemias there were approximately equal numbers in



each subcategory, but the numbers were small. Half of all cases with adverse karyotypes were secondary to MDS. With respect to FAB subgroups, two-thirds of cases in each FAB group were secondary to MDS with the exception being M3 where only 11% of cases were secondary to MDS. Similarly half of all the FLT-3 mutants were post MDS. From a response point of view cases secondary to MDS had a significantly

better remission rate (52%) than either the prior therapy (26%) or other cause (21%) subgroups ($p = 0.01$). There were no differences in overall survival at 5 years between the 3 categories: MDS 14%; prior treatment 22%; other cause 19%. There was a non-significant trend for a higher relapse rate in the MDS (75%) compared with the prior treatment (62%) or other groups (56%). There were no significant differences in over-



all survival by age, cytogenetic or white count subgroups.

Conclusion

In an extensive period of trial recruitment 11% of all patients were classified as having secondary disease. They were only slightly more likely to be associated with an adverse karyotype compared with de novo

disease, but resulted in a significantly lower rate of remission due to increased refractory disease when compared with de novo cases on the same treatment. The disease free and overall survival is about half that seen in de novo cases at 5 years.

Within the subcategories of secondary disease, remission was twice as likely to be achieved in patients whose disease was secondary to MDS although there were no significant differences in overall or disease free survival between the 3 categories of secondary disease.