Registro epidemiológico de pacientes adultos con leucemia mieloblástica aguda

Coordinación

Pau Montesinos, M.D.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Bulevard sud S/N
46026 València, Spain
Tel 1: +34 96 124 58 76
Tel 2: +34 96 124 40 00 Ext 411966
Fax: +34 96 124 62 01
montesinos_pau@gva.es

Miguel A. Sanz, M.D.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Bulevard sud S/N
46026 València, Spain
Tel 1: +34 96 124 58 75
Fax: +34 96 124 62 01
msanz@uv.es

Data-Managers

Paula Petruskevicius.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Bulevard sud S/N
46026 València, Spain
Tel 1: +34 96 124 4926
Fax: +34 96 124 62 01
Petruskevicius_pau@gva.es

Carlos Pastorini.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Bulevard sud S/N
46026 València, Spain
Tel 1: +34 96 124 4926
Fax: +34 96 124 62 01
Pastorini_car@gva.es

Este documento ha sido acordado y aprobado por el Comité Científico del Grupo PETHEMA.

TABLA DE CONTENIDOS

SECCIÓN **PÁGINA**

JUSTIFICACIÓN DEL REGISTRO **3**

OBJETIVOS DEL ESTUDIO **6**

PLAN DE TRABAJO **6**

REGISTRO DE DATOS **8**

1.1. REGISTRO DE PACIENTES EN PETHEMA 8
1.2. INFORMACIÓN QUE SE PRECISA PARA EL REGISTRO 8
1.3. ENVÍO DE DATOS 8
1.4. ENVÍO DE DATOS 9

JUSTIFICACIÓN DEL REGISTRO

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) constituye un grupo heterogéneo de neoplasias que resultan de la expansión clonal de células blásticas inmaduras mieloides que infiltra la médula ósea, la sangre periférica y otros tejidos, produciendo insuficiencia medular y alteraciones en la función de otros órganos. La LMA representa la leucemia aguda más frecuente en adultos, con una incidencia aproximada de 2-3 casos/100000 al año, con un incremento progresivo con la edad, hasta alcanzar un pico de 12.6/100.000 en pacientes mayores de 65 años.[1,2]

Aunque se van produciendo avances importantes en el conocimiento de la LMA, la información dispnible sobre la LMA en el adulto proviene fundamentalmente de ensayos clínicos y estudios prospectivos uni- o multicéntricos, con criterios de inclusión definidos, que proporcionan datos que no representan fielmente a la población en su conjunto. Además, los diferentes grupos cooperativos y hospitales adoptan sus propios esquemas terapéuticos en la práctica clínica habitual, produciendo una gran diversidad de estrategias en el tratamiento de las LMA que dificulta su análisis posterior.[3] Para obtener información "real" sobre las características y resultados y tendencias en el tratamiento de la LMA, sin que se nos ofrezcan los datos de una población preiamente seleccionada, sería necesario recurrir a estudios de registros epidemiológicos de pacientes con LMA. En este sentido, no existen prácticamente estudios de registro en LMA, siendo los únicos destacables el registro sueco y el registro SEER (EE.UU). Estos registros disponen de información retrospectiva que permite establecer los verdaderos patrones de presentación clínica de la LMA y el comportamiento de la enfermedad y las tendencias en el tratamiento. No existe hasta la fecha en España un registro que ofrezca datos epidemiológicas de la LMA en el adulto. Lo que hasta la fecha se conoce deriva de los ensayos clínicos o de los protocolos asistenciales donde los pacientes son incluidos solo si se consideran candidatos a recibir quimioterapia intensiva.[4,5]

En los pacientes jóvenes, la base fundamental del tratamiento de la LMA sigue siendo la quimioterapia intensiva. Sin embargo, existen dudas y una variabilidad significativa en cuanto a las dosis de fármacos y el número de ciclos que se deben administrar una vez se alcanza la remisión completa. De la misma manera, el papel del aloTPH sigue sin estar definido.

Dentro de los subtipos de LMA, se encuentra la leucemia promielocítica aguda, caracterizada por una alteración genética específica que conduce al bloqueo de la diferenciación de las células hematopoyéticas granulocíticas. Su sensibilidad al tratamiento la ha transformado en el subtipo de leucemia aguda más curable en adultos. El número estimado de nuevos casos en los Estados Unidos puede ser de 600 a 800 por año.[6,7] Los datos epidemiológicos en España también son escasos pero parece que este subtipo de leucemia puede representar en torno al 14% de todas las LMA del adulto.[8]

Con respecto al tratamiento de la LMA de nuevo diagnóstico en pacientes ancianos (de edad mayor o igual a 65 años) o en los pacientes no candidatos a quimioterapia intensiva (unfit) las recomendaciones actuales incluyen desde la administración de quimioterapia hasta el tratamiento de soporte con transfusiones y antibióticos.[9] Según datos aportados por algunos registros epidemiológicos, un 30-70% de los

pacientes mayores de 65 años no recibirán quimioterapia de inducción y de los que llegan a recibirla, las tasas de supervivencia se encuentran en torno al 15-20% al año y al 5-10% a los 5 años.[4,10]

En lo que se refiere a la LMA secundaria, esta queda englobada en el grupo de las neoplasias mieloides que aparecen como complicación tras el tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia y constituye un grupo heterogéneo de enfermedades con diferentes características. No se dispone de datos referentes a su incidencia real en la población, así como del manejo terapéutico, que se encuentra, en estos momentos, en función de las "preferencias" de los diferentes expertos. Aunque algunos estudios comparativos han demostrado que la supervivencia es significativamente inferior, otros no la han identificado como un factor pronóstico independiente.[11-14]

Con estos antecedentes, y desde el grupo cooperativo Programa Español para el Tratamiento en Hematología (PETHEMA), se pretende realizar un registro de los pacientes con LMA con el fin de poder realizar un estudio epidemiológico que recoja las características de las LMA y las prácticas habituales de los centros españoles en su manejo.

Será fundamental para no realizar un registro solo de casos positivos y que los datos no aporten información realista, que se registren todos los pacientes de cada institución participante.

Bibliografía

1. Maynadié M, Girodon F, Manivet-Janoray I, Mounier M, Mugneret F, Bailly F, Favre B
Caillot D, Petrella T, Flesch M, and Carli P-M. Twenty-five years of epidemiological recording on myeloid malignancies: data from the specialized registry of hematologic malignancies of Côte d'Or (Burgundy, France). Haematologica 2011;96(1):55-61

2. Deschler B, Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. Cancer; 2006; 107:2099-2107

3-Mengis C, Aebi S, Tobler A, Dahler W, Fey MF. Assessment of differences in patient populations selected for or excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. J Clin Oncol. 2003;21(21):3933-3939

3-Juliusson G, Antunovic P, Derolf Å, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. Blood. 2009;113(18):4179-4187.

5. RiesLAG HD, Krapcho M, MariottoA, et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2003. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Based on November 2005 SEER data submission, posted to the SEER website, 2006

6. Ribeiro R, Rego R. Management of APL in developing countries: epidemiology, challenges and opportunities for international collaboration. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:162-168

7. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukemia. Balliere's Best Pract Clin Hematol 2003;16:357-367

8. Montesinos P, Martin G, Martinez J, et al. Incidence and Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia in Adult Patients. A Single Centre Registry Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts), 2007; 110: 430.

9-Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer. 2007;109(6):1114-1124.

10-Menzin J, Lang K, Earle CC, et al.The outcomes and costs of acute myeloid leukemia among the elderly. Arch Intern Med. 2002;162(14):1597-1603.

11. Krauter J, Wagner K, Schafer I, Marschalek R, Meyer C, Heil G, Schaich M, Ehninger G, Niederwieser D, Krahl R, Buchner T, Sauerland C, Schlegelberger B, Dohner K, Dohner H, Schlenk RF, Ganser A. Prognostic factors in adult patients up to 60 years old with acute myeloid leukemia and translocations of chromosome band 11q23: individual patient data-based meta-analysis of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. J Clin Oncol. 2009;27:3000-3006.

12. Schoch C, Kern W, Schnittger S, Hiddemann W, Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. Leukemia. 2004;18:120-125.

13. Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, Goldstone AH, Milligan DW, Prentice AG, Moorman AV, Burnett AK. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. Br J Haematol. 2009;145:598-605.

14. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, Wheatley K, Harrison CJ, Burnett AK; National Cancer Research Institute Adult Leukaemia Working Group. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. Blood. 2010 Jul 22;116(3):354-65.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos primarios

- Registrar todos los pacientes con LMA de nuevo diagnóstico, en el contexto del grupo cooperativo PETHEMA.
- Realizar un estudio epidemiológico retrospectivo que recoja las características de las LMA y las prácticas habituales de los centros españoles en su manejo, registrándose los datos de las LMA y de los pacientes, independientemente de la edad y del tratamiento recibido.

Objetivos secundarios

- Correlacionar las distintas características clínico-biológicas con las tasas de respuesta y evolución de los pacientes.
- Identificar y corroborar los factores de riesgo para la evolución de la enfermedad.
- Evaluar, de forma retrospectiva, los patrones de tratamiento de estos pacientes, según los protocolos vigentes en los hospitales participantes.

PLAN DE TRABAJO

a) Diseño del estudio

Se trata de un registro epidemiológico de pacientes adultos con LMA de nuevo diagnóstico, ya sea “de novo” o “secundaria” a enfermedades preleucémicas o tratamientos previos.
El registro será realizado por diversos centros del grupo cooperativo PETHEMA, tanto en hospitales de nivel terciario o de segundo nivel.
La inclusión en el estudio de Hospitales de segundo nivel es una necesidad ya que muchos pacientes con LMA por sus condiciones al diagnóstico no son candidatos a quimioterapia intensiva y, por tanto, habitualmente no serán remitidos a los hospitales de referencia (de tercer nivel).
En este estudio no se realizará ninguna intervención de carácter diagnóstico o terapéutico. Se recogerán los datos de las LMA y de los pacientes, así como el tratamiento recibido, decidido en cada uno de los centros participantes.

b) Metodología
Para la realización del estudio es fundamental el registro de todos los pacientes diagnosticados de LMA, independientemente del tipo de LMA y del tratamiento recibido, en los hospitales colaboradores del proyecto. Será necesario el registro de

las principales características de las LMA al diagnóstico, tales como la caracterización citomorfológica, de inmunofenotipo y de los análisis genéticos realizados, todo esto en el contexto de la práctica habitual de cada centro; así como la historia natural de la enfermedad: recaída o muerte. También será necesario el registro de los tratamientos recibidos por los pacientes en los diferentes hospitales colaboradores, tanto si son considerados de soporte o no, siempre en el contexto de la práctica habitual de los centros. Toda la información será almacenada y ordenada en bases de datos con la seguridad apropiada.

El registro de los pacientes deberá hacerse rellenando un formulario diseñado para tal fin.

Información que se precisa para el registro:
- Identificación del investigador:
    - Institución
    - Nombre y apellidos
    - Dirección electrónica (e-mail) del investigador
- Identificación del paciente
    -Código identificador (compuesto por el número de centro y número de paciente consecutivo)
    - Sexo
    - Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)
    - Fecha de diagnóstico (dd/mm/aaaa)
- Estado general y comorbilidades previas.
- Características de la leucemia al diagnóstico.
- Tratamiento recibido:
    - Quimioterapia: agentes utilizados y dosis
    - Soporte
- Seguimiento.

c) Calendario de trabajo

Un primer paso en nuestro estudio conllevará una revisión y depuración de los datos existentes. En algunos casos, será necesario reclamar información a los centros colaboradores para completar la información solicitada desde el inicio. Cuando se disponga de toda la información necesaria, se procederá a realizar análisis estadísticos.

Se espera que en los siguientes 2 años puedan registrarse más de mil pacientes en la base de datos. Entonces se podrán estimar la características reales de la población con LMA, así como las tendencias en el tratamiento de la enfermedad.

REGISTRO DE DATOS

El registro de los pacientes debe hacerse inmediatamente después de haber confirmado el diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento quimioterápico. Para evitar sesgos de selección, deberán registrarse **todos** los pacientes adultos diagnosticados de LMA durante el período de estudio, sean "incluibles" o no para cualquier protocolo.

1.1. Registro de pacientes en PETHEMA

El registro de los pacientes deberá hacerse rellenando un formulario diseñado para tal fin. El formulario debidamente cumplimentado será remitido con la mayor brevedad por fax, correo ordinario, correo electrónico (e-mail) a la dirección mostrada a continuación:

Dr. Pau Montesinos
Servicio de Hematología.
Hospital Universitari i Politècnic
La Fe
Bulevard sud S/N
46026 València, Spain
Fax: +34 96 124 62 01
montesinos_pau@gva.es

1.2. Información que se precisa para el registro

- Identificación del investigador
  - Institución
  - Nombre y apellidos del investigador
  - Dirección electrónica (e-mail) del investigador
- Identificación del paciente
  - Sexo
  - Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa)

  Si un paciente con LMA no recibe por cualquier razón el protocolo PETHEMA "al uso" (LPA, LMA para mayores, o LMA para menores, según el caso), los datos basales (formularios de registro y de diagnóstico) y de seguimiento deberán ser recogidos y enviados igualmente. Deberá describir someramente el tratamiento por el que se ha optado.

1.3. Envío de datos

Los formularios de datos que deben ser enviados al centro coordinador son los siguientes:

- Formulario de Registro de Pacientes.

- Formulario de Datos al Diagnóstico.
- Formulario de Datos de la Fase de Inducción.
- Formulario de Datos de la Fase de Consolidación.
- Formulario de Datos de la Fase Post-consolidación.
- Formulario de Datos del Seguimiento.

→ si el paciente no se trata o no sigue las guías terapéuticas PETHEMA, reportar solo los formularios de registro, diagnóstico y seguimiento correspondientes (LPA, LMA <65 años o LMA >65 años).

1.4. Envío de datos

Se informará al paciente adecuadamente sobre el estudio epidemiológico y se le solictará permiso para usar los datos de su enfermedad, incidiendo en la absoluta confidencialidad de sus datos identificativos.