

Figura 1: Descriptivo de mutaciones detectadas mediante NGS en la serie global agrupadas por grupo de edad

Figura 1.

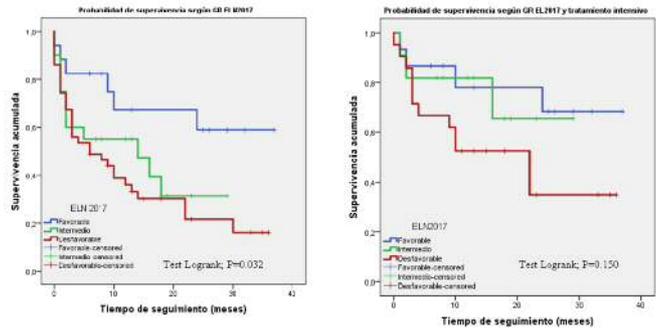


Figura 2a: Curvas de Supervivencia según ELN2017

Figura 2b: Curvas de Supervivencia según Grupos de Riesgo ELN2017

Figura 2.

Conclusiones: NGS evidencia su utilidad detectando más alteraciones clínicamente relevantes que las técnicas citogenéticas convencionales y PCR, y estratifica un mayor grupo de pacientes como desfavorables. Nuestros resultados validan el significado pronóstico de la clasificación ELN2017 en vida real, tanto en la serie global como en candidatos a QT intensiva. Un 46% de nuestros pacientes podrían beneficiarse de tratamientos dirigidos contra mutaciones específicas.

CO-088

AZACITIDINA FRENTE A DECITABINA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE NUEVO DIAGNÓSTICO: RESULTADOS DEL REGISTRO LMA DE PETHEMA

Labrador Jorge¹, Martínez-Cuadrón David², De la Fuente Adolfo³, Rodríguez-Veiga Rebeca², Serrano Josefina⁴, Tormo Mar⁵, Pérez-Simón José-Antonio⁶, Ramos Fernando⁷, Bernal Teresa⁸, López-Pavía María⁹, Trigo Fernanda¹⁰, Martínez-Sánchez María-Pilar¹¹, Rodríguez-Gutiérrez Juan-Ignacio¹², Rodríguez-Medina Carlos¹³, Gil Cristina¹⁴, García-Belmonte Daniel¹⁵, Vives Susana¹⁶, Foncillas-García María-Ángeles¹⁷, Pérez-Encinas Manuel¹⁸, Novo Andrés¹⁹, Recio Isabel²⁰, Rodríguez-Macías Gabriela²¹, Bergua Juan-Miguel²², Sanz Miguel-Ángel², Montesinos Pau on behalf of PETHEMA group²

¹Complejo Asistencial Universitario de Burgos, Burgos; ²Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia; ³MD Anderson Cancer Center Madrid, Madrid; ⁴Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; ⁵Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; ⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla; ⁷Hospital Universitario de León, León; ⁸Hospital Universitario Central Asturias, ISPA, IUOPA, Oviedo; ⁹Hospital General de Valencia, Valencia; ¹⁰Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto, Portugal; ¹¹Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; ¹²Hospital Universitario Basurto, Bilbao; ¹³Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; ¹⁴Hospital General Universitario de Alicante, Alicante; ¹⁵Hospital Sanitas La Zarzuela, Madrid; ¹⁶Hospital Germans Trias i Pujol-ICO, Badalona; ¹⁷Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain; ¹⁸Hospital Clínico Universitario de Santiago

de Compostela, Santiago de Compostela; ¹⁹Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca; ²⁰Complejo Asistencial de Ávila, Ávila; ²¹Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; ²²Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres

Introducción: Los agentes hipometilantes (AHM), decitabina (DEC) y azacitidina (AZA), han permitido tratar a más pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de edad avanzada. Ambos han demostrado su eficacia tanto en monoterapia como en combinación con terapias dirigidas. Sin embargo, hay pocos datos comparativos directos de AZA y DEC en el contexto de ensayo clínico o de estudios de vida real en primera línea de tratamiento, y no conocemos qué grupo de pacientes podría beneficiarse de cada uno.

Métodos: Realizamos un estudio retrospectivo para comparar los resultados clínicos en vida real entre AZA y DEC en pacientes con LMA no elegibles para quimioterapia intensiva incluidos en el registro de PETHEMA, y comparamos las variables clínicas asociadas a respuesta y supervivencia global (SG) entre AZA y DEC.

Resultados: Se incluyeron 626 pacientes para este análisis entre 2006 y 2019. 487 (78%) recibieron AZA y 139 (22%) recibieron DEC. Las características basales fueron comparables en ambos grupos (Tabla 1), excepto el % blastos de médula ósea (44% vs 34% en el grupo de DEC comparado con el de AZA, p=0,010). No hubo diferencias en la tasa de RC, RC/RCi ni RG (RC/RCi + RP): 18%, 20,5% y 32% con AZA frente a 23%, 25% y 39,5% con DEC (p=0,20; p=0,27 y p=0,12). La DEC se asoció con mayor RC/RCi que AZA en pacientes con ECOG ≥ 2 (OR 0,266), blastos en la médula ósea < 50% (OR 0,532), LMA secundaria (OR 0,453) y citogenética adversa (OR 0,383). La DEC se asoció con una mayor RG que AZA en pacientes con ECOG ≥ 2 (OR 0,301), leucocitos < 10 x10⁹/L (OR 0,543) y blastos en la médula ósea < 50%. La mortalidad a los 120 días fue del 25,4% tras AZA y del 27,1% tras DEC, p=0,70. No lograr una RG supuso una mortalidad significativamente mayor a los 120 días con ambos AHM (OR 8,85 y 8,22 para AZA y DEC, respectivamente). Los pacientes con leucocitos ≥ 10 x10⁹/L y aquellos con un filtrado glomerular estimado (FGe) ≥ 45 mL/min/1,73m² tuvieron una mayor mortalidad a los 120 días con DEC que con AZA (OR 2,108 y 2,414, respectivamente). Con una mediana de seguimiento de 12 meses, la mediana de SG fue de 10,4 meses (IC 95%: 9,2 - 11,7) para AZA frente a 8,8m (6,7 - 11,0) para DEC (p = 0,455). Los pacientes ≥ 80 años (HR 1,534), con leucocitos ≥ 10 x10⁹/L (HR 1,463), recuento de plaquetas < 20x10⁹/L (HR 1,984) y aquellos con FGe ≥ 45 mL/min/1,73m² (HR 1,464) se beneficiaron del tratamiento con AZA en comparación con DEC. No se observaron diferencias en la mediana de supervivencia libre de evento entre AZA y DEC, 4,9 (IC 95%: 4,1 - 5,6) frente a 5,3 meses (IC 95%: 4,2 - 6,4) (p=0,824). Sin embargo, los pacientes tratados con DEC tuvieron una mediana de supervivencia libre de recaída mayor que los tratados con AZA (25,6 frente a 17,5 meses, p=0,027)

Conclusión: Nuestro estudio aporta datos de vida real sobre los resultados de los pacientes con LMA tratados con AZA en comparación con DEC en una gran cohorte retrospectiva con seguimiento a largo plazo. Además, identificamos por primera vez algunas características basales que podrían beneficiarse de AZA o DEC en términos de respuesta, mortalidad a 120 días y SG. Estos hallazgos podrían ayudarnos a elegir el AHM más apropiado en monoterapia o para nuevas combinaciones en desarrollo.

CO-089

ESTUDIO FENOTÍPICO DE CÉLULAS NK INFILTRADAS EN MÉDULA ÓSEA (BINK) EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA

Mestre-Durán Carmen¹, Hidalgo Sandra², Ferreras Cristina¹, Uranga Cecilia, Navarro-Zapata Alfonso¹, Calvo Carlota³, Clares-Villa Laura¹, Martín-Cortázar Carla¹, Aguilar Yurena³, Al-akioui Karima¹, Escudero Adela⁴, Pernas Alicia⁴, Galán Victor⁵, Guerra Pilar⁵, Galvez Eva M⁶, González Berta⁵, Ramírez-Labrada Ariel⁷, Pardo Julian⁸, Pérez-Martínez Antonio⁹

¹Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España; ²Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain.; ³Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.; ⁴Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), IdiPAZ, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España;

³Departamento Hematología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España; ⁶Nanoscience Institute of Aragon (INA), Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), University of Zaragoza, 50018 Zaragoza, Spain; ⁷Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain. Unidad de nanotecnología e inmunotoxicología experimental (UNATI). Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain.; ⁸Fundación Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS-Aragón), Biomedical Research Centre of Aragon (CIBA), 50009 Zaragoza, Spain. Aragon I+D Foundation (ARAID), Zaragoza, Spain.; ⁹Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España. Departamento Hematología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Introducción: La leucemia es el cáncer más común en la población pediátrica. Aproximadamente el 20% de los pacientes con leucemia linfóide aguda (LLA) y el 40% con leucemia mieloide aguda (LMA) recaen de la enfermedad. Es de vital importancia en el contexto de la recaída el estudio de la pérdida de la inmunovigilancia y el papel que presentan las células NK en este contexto. Para tratar de disminuir las tasas de recaída de la enfermedad. El objetivo de este estudio es evaluar el fenotipo y papel de las células NK infiltradas en médula ósea (BiNK) en pacientes con LLA y LMA.

Métodos: Se recogieron células mononucleares de médula ósea (BMNCs) procedentes de pacientes pediátricos con LLA-B (n=16) y LMA (n=4) en el Hospital Universitario La Paz. Se monitorizaron y analizaron las BiNK en el diagnóstico, seguimiento y recaída de la enfermedad. Se analizó su fenotipo mediante citometría de flujo, comprobando la expresión en superficie de los siguientes receptores activadores e inhibidores: CD56, CD3, CD16, NKG2D, NKp44, NKp46, CD69, CD57, TIM-3, LAG-3, PD-1. Se examinaron también 3 ligandos de las células BiNK presentes en las células blásticas de los pacientes: PD-1, LAG-3 y TIM-3. Se estudió además la capacidad funcional de las células BiNK a través del ensayo de degranulación CD107a, por citometría de flujo.

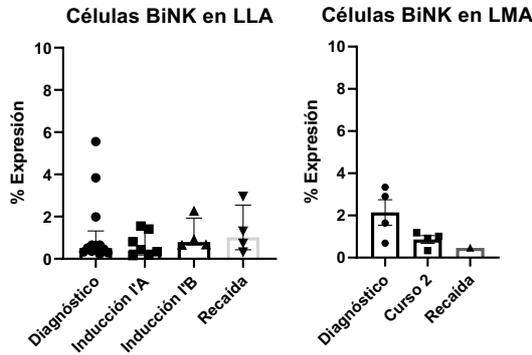


Figura 1. Expresión de células BiNK en la médula ósea de pacientes con LLA y LMA. Análisis de la infiltración de las células NK en médula ósea mediante citometría de flujo. Las células BiNK fueron localizadas mediante la expresión superficial de CD56 y la ausencia de CD3 en la superficie de estas. Observamos una disminución de la infiltración en pacientes con LMA.

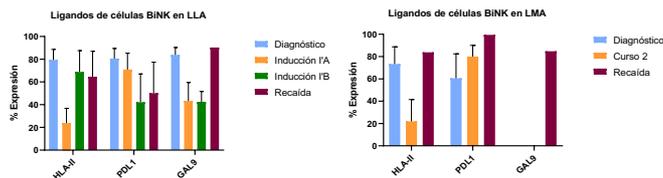


Figura 2. Expresión de ligandos de células BiNK en blastos de pacientes con LLA y LMA. Análisis de la expresión de ligandos de las células BiNK presentes en las células blásticas mediante citometría de flujo. Se observó una disminución de la expresión de HLA-II y PDL1, y el mantenimiento de la expresión de Galectina 9 en la recaída respecto al diagnóstico en pacientes con LLA. En los pacientes con LMA se mantuvo la expresión de HLA-II y aumentó la expresión de PDL1 en los blastos en recaída respecto al diagnóstico.

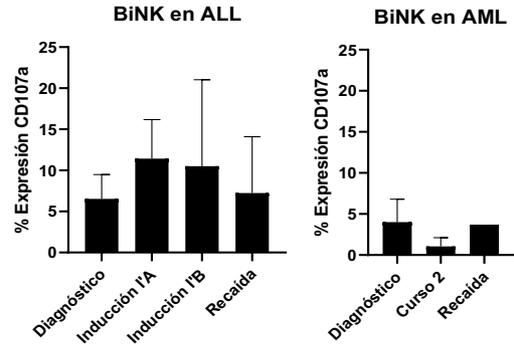


Figura 3. Capacidad de degranulación de las células BiNK en pacientes con LLA y LMA. Análisis de la expresión de CD107a de las células BiNK mediante citometría de flujo. Se observó un mantenimiento de la capacidad degranulativa en ambos tipos de leucemia. Sin embargo, se obtuvieron valores $\leq 5\%$ de degranulación. Las células BiNK presentan escasa capacidad degranulativa en pacientes con LLA y AML

Resultados: Los pacientes con LLA mostraron niveles similares de células BiNK en las diferentes fases del estudio, mientras que los pacientes con LMA presentaron una menor infiltración de las células BiNK durante el seguimiento y recaída de la enfermedad (Figura 1). Al diagnóstico se observa una alta expresión de los receptores activadores NKp46, NKG2D y CD57, mientras que los receptores inhibidores muestran una baja expresión en LLA y LMA. Los ligandos de los receptores inhibidores de células BiNK se encuentran altamente expresados en las células blásticas en pacientes con LLA y LMA (Figura 2). Durante el seguimiento de la enfermedad, la subpoblación CD56⁺ CD16⁻ en las células BiNK de pacientes con LMA presentan una reducción de los receptores activadores. En el contexto de la recaída, las células BiNK muestran una expresión disminuida de NKG2D en pacientes con LLA y LMA. Los receptores inhibidores mantienen una expresión baja a excepción la LMA en recaída, donde se observa un aumento de la expresión de TIM-3 en las células BiNK. Esto se corresponde con una elevada expresión de su ligando, Galectina-9, en las células blásticas. No obstante, los ligandos analizados disminuyen respecto al diagnóstico en los pacientes con LLA, a excepción de Galectina-9. La capacidad degranulativa de las células BiNK se mantiene en los pacientes con LLA y LMA en recaída respecto al diagnóstico (Figura 3).

Conclusión: Las células BiNK procedentes de pacientes con leucemia aguda muestran gran heterogeneidad en la expresión de receptores. Los pacientes con LMA presentan una menor infiltración de células BiNK, así como una escasa capacidad degranulativa en el diagnóstico y recaída de la enfermedad.

CO-090

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR AVANZADA DE LA LEUCEMIA AGUDA PEDIÁTRICA EN SITUACIÓN DE REFRACTARIEDAD O RECAÍDA

Galán-Gómez Víctor¹, Matamala Nerea¹, Ruz-Caracuel Beatriz¹, Guerra-García Pilar¹, Ochoa-Fernández Bárbara¹, Valle-Simón Paula¹, Pérez-Martínez Antonio¹, Escudero Adela¹

¹Hospital Universitario La Paz

Introducción: La leucemia aguda constituye el cáncer más frecuente en la edad pediátrica. Aunque con los tratamientos actuales la tasa de supervivencia es superior al 90% en algunos casos, aproximadamente un 20% de estos pacientes serán refractarios a las terapias convencionales o sufrirán recaída, con escasas alternativas terapéuticas. Este dato pone de manifiesto la necesidad de encontrar nuevas estrategias diagnóstico-terapéuticas que permitan identificar biomarcadores pronósticos y dianas terapéuticas que mejoren la supervivencia de estos pacientes. El objetivo de este estudio es realizar la caracterización molecular avanzada en pacientes menores de 18 años de edad diagnosticados de leucemia aguda en situación de refractariedad o recaída.

Métodos: Se analizaron 28 + 28 muestras de ADN y ARN procedentes de médula ósea de 26 pacientes pediátricos en situación de refractariedad o recaída. Además, se recogieron datos clínicos y se realizó estudio molecular mediante secuenciación masiva (NGS) empleando