

REPUBLICA DEL PERU



## Resolución Jefatural

Lima, 03 de FEBRERO del 2011

**VISTOS;** El Informe N° 011-2011-DNCC-DICON/INEN, emitido por el Director del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos de la Dirección de Control del Cáncer del INEN y el Memorando N° 025-2011-DIMED-DOM/INEN, emitido por el Coordinador del Comité de Validación de las Guías Clínicas,

**CONSIDERANDO:**

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud;

Que, mediante la Ley Orgánica del Poder Ejecutivo en concordancia con los Decretos Supremos N° 034-2008-PCM y 048-2010-PCM, se calificó al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN como Organismo Público Ejecutor;

Que, el Artículo 37-A° del Reglamento de la Ley N° 27657 - Ley del Ministerio de Salud, aprobado con Decreto Supremo N° 013-2002-SA y sus modificatorias precisan que el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;

Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el Artículo 3° su autonomía normativa en el extremo de nomar técnicamente la promoción, prevención, diagnóstico, manejo, rehabilitación y seguimiento del cáncer en el País, dentro del marco de las políticas sectoriales, refinándose éstas como "normas técnicas oncológicas"; ello en concordancia con lo establecido por el literal g) del Artículo 8° del ROF que precisa como función general del INEN el innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;

Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo



oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;

Que, en ese orden de ideas, mediante el documento de visto se ha presentando para su aprobación la Guía Clínica LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, elaboradas en base a la Guía del National Comprehensive Cancer Network - NCCN, la misma que cuenta con el visto bueno de la Dirección de Control del Cáncer y sus unidades orgánicas, por lo que es necesario oficializar la misma como una norma técnica oncológica de carácter referencial para su difusión y aplicación en cumplimiento de las normas precitadas;

En uso de las atribuciones establecidas en el Artículo 9° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, en concordancia con lo establecido en el literal g) de su Artículo 6°;

**SE RESUELVE:**

**ARTÍCULO PRIMERO:** Aprobar las "GUÍAS CLÍNICAS LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA", la misma que en anexo forma parte integrante de la presente Resolución.

**ARTÍCULO SEGUNDO:** Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.

**ARTÍCULO TERCERO:** Encargar su publicación en el Portal Web Institucional a la Oficina Ejecutiva de Comunicaciones de la Secretaría General del INEN.

**ARTÍCULO CUARTO:** Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE**



  
.....  
Dr. Carlos Parrajas Sotoguren  
Jefe Institucional



Gúfas Clínicas en base a la Guía del NCCN

# Leucemia Mieloide Aguda

V.2.2010

**Continua**



Panelistas del NCCN en Leucemia Mieloide Aguda

\* Margaret R. O'Donnell, MD/Chair ‡ §  
City of Hope Comprehensive Cancer  
Center

Frederick R. Appelbaum, MD † ‡ ‡ §  
Fred Hutchinson Cancer Research  
Center/Seattle Cancer Care Alliance

Steven E. Coutre, MD †  
Stanford Comprehensive Cancer  
Center

Lloyd E. Damon, MD ‡ §  
UCSF Helen Diller Family  
Comprehensive Cancer Center

Harry P. Erba, MD, PhD † ‡  
University of Michigan  
Comprehensive Cancer Center

James Foran, MD † §  
University of Alabama at Birmingham  
Comprehensive Cancer Center

Sallil Goorha, MD †  
St. Jude Children's Research  
Hospital/University of Tennessee Cancer  
Institute

Jeffrey Lancel, MD ‡ † ‡ ‡  
H. Lee Moffitt Cancer Center and  
Research Institute

Lori J. Maness, MD ‡ ‡ ‡  
UNMC Eppley Cancer Center at The  
Nebraska Medical Center

Guido Marcucci, MD †  
Arthur G. James Cancer Hospital and  
Richard J. Solove Research Institute at  
The Ohio State University

Peter G. Maslak, MD ‡ † ‡ §  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Michael Millenson, MD ‡ ‡ ‡  
Fox Chase Cancer Center

Joseph O. Moore, MD †  
Duke Comprehensive Cancer Center

Farhad Ravandi, MD ‡  
The University of Texas M. D. Anderson  
Cancer Center

Paul Shami, MD ‡  
Huntsman Cancer Institute at the  
University of Utah

B. Douglas Smith, MD † ‡  
The Sidney Kimmel Comprehensive  
Cancer Center at Johns Hopkins

Richard M. Stone, MD ‡  
Dana-Farber/Brigham and Women's  
Cancer Center

Stephen Strickland, MD ‡  
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Martin S. Tallman, MD ‡  
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer  
Center of Northwestern University

Eunice Wang, MD ‡  
Roswell Park Cancer Institute

‡ Hematología/Hematología oncológica  
† Oncología médica  
‡ Medicina interna  
§ Trasplante de Médula Ósea  
\* Miembro del Comité Editor

**Continúa**

Acceso a las guías del NCCN



## Tabla de Contenidos

[Panelistas del NCCN para Leucemia Mieloide Aguda](#)

[Resumen de las Actualizaciones de las Guías](#)

[Plan de Trabajo y Clasificación \(AML-1\)](#)

[LPA, Tratamiento de Inducción \(AML-2\)](#)

[LPA, Tratamiento Post-Consolidación \(AML-5\)](#)

[LPA, Tratamiento Post-Remisión \(AML-6\)](#)

[LMA, Tratamiento de Inducción para < 60 a \(AML-7\)](#)

[LMA, Tratamiento Post-Inducción \(dosis estándar de citarabina\) < 60 a \(AML-8\)](#)

[LMA, Tratamiento Post-Inducción \(dosis alta de citarabina\) < 60 a \(AML-9\)](#)

[LMA, Tratamiento de Inducción para ≥ 60 a \(AML-11\)](#)

[LMA, Terapia Post-Inducción \(dosis estándar de citarabina\) ≥ 60 a \(AML-12\)](#)

[LMA, Terapia Post-Remisión \(AML-13\)](#)

[LMA, Seguimiento \(AML-14\)](#)

[LMA, Recurrencia \(AML-14\)](#)

[Evaluación y Tratamiento para Compromiso por Leucemia del SNC \(AML-A\)](#)

[Clasificación de Riesgos Basado en Citogenética y Anomalías Moleculares \(AML-B\)](#)

[Manejo de Soporte \(AML-C\)](#)

[Criterios de Respuesta para Leucemia Mieloide Aguda \(AML-D\)](#)

[Monitoreo Durante el Tratamiento \(AML-E\)](#)

[Índice de la Guías](#)

[Imprimir las Guías para Leucemia Mieloide Aguda](#)

Estas Guías son una declaración de los niveles de evidencia y consensos de los autores respecto a sus puntos de vista y opiniones acerca de los estándares de tratamiento actualmente aceptados. Cualquier clínico que desee aplicar o consultar estas guías debe usar independientemente su juicio clínico en el contexto de cada circunstancia clínica en particular para determinar cualquier tratamiento en un paciente. El NCCN no representa, ni garantiza el uso o aplicación de su contenido y destina cualquier responsabilidad de su uso o aplicación en cualquier sentido. Estas guías están registradas bajo los derechos de autor del NCCN. Todos los derechos reservados. Esta prohíbe la reproducción de estas guías y sus ilustraciones bajo cualquier forma, sin el consentimiento expreso por escrito del NCCN. © 2009.

[Por ayuda en el uso de estos documentos, por favor hacer click aquí](#)

## [Discusión](#)

## [Referencias](#)

**Ensayos clínicos:** El NCCN cree que el mejor manejo para cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. Se incentiva de manera particular a la participación en los ensayos clínicos.

Para encontrar los ensayos clínicos en línea de las Instituciones miembros del NCCN, haga click aquí: [nccn.org/clinical\\_trials/physician.html](http://nccn.org/clinical_trials/physician.html)

**Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN:** Todas las recomendaciones son Categoría 2A a menos que se especifique lo contrario.

Vea Niveles de Evidencia y Consenso del NCCN.



## Resumen de las actualizaciones de las Guías

La versión 2.2010 de las guías para Leucemia Mieloide Aguda presenta la adición de la sección de discusión correspondiente a los cambios en el algoritmo (MS-1).

El resumen de los cambios en la versión 1.2010 de las guías para Leucemia Mieloide Aguda de la versión 1.2009 incluyen:

### AML-1

- CEBPA fue añadido a los marcadores moleculares recomendados.
- "Considere" fue retirado de la recomendación.
- El pie de página "e" es nuevo en la página, describiendo la relación entre las anomalías moleculares, con el pronóstico y las decisiones terapéuticas.
- La recomendación para la tipificación HLA fue modificada en "excepto para pacientes con una contraindicación mayor de TAMO."

### AML-2

- Una clasificación de riesgos basada en el conteo inicial de leucocitos, fue agregada para ayudar en la selección del tratamiento para pacientes en condiciones de tolerar el tratamiento con antraciclínicos.
- El pie de página "l" es nuevo aclarando que la terapia para LPA secundaria a tratamientos previos es la misma que para LPA de novo.
- El pie de página "i" provee una actualización de la referencia para el régimen ATRA + arsénico. El esquema y las dosis se han agregado para el régimen ATRA + arsénico.

- El pie de página "m" es nuevo, considerando la opción de gemtuzumab para pacientes con enfermedad de alto riesgo al debut o con leucocitos > 30,000/mcL en el transcurso del tratamiento.

- El pie de página "p" es nuevo, proporcionando recomendaciones en la evaluación y el tratamiento de producirse una inusual falla a la inducción.

### AML-3

- Esta es una página nueva para enumerar las opciones de tratamiento en pacientes con enfermedad de alto riesgo, definida el conteo de leucocitos al debut. Los regímenes del NA Intergroup, APL 2000 y LPA 2005 están descritos como opciones de tratamiento, además los ensayos clínicos. Los pies de página "s", "t" y "u" proporcionan las referencias de los regímenes.

- El pie de página "r" está dirigido a los pacientes con un conteo de leucocitos alto (> 30,000), considerando el uso de dexametasona profiláctica para prevenir el síndrome de diferenciación celular.
- El pie de página "v" fue añadido para señalar que la falla a la inducción está relacionada a las complicaciones de la LPA y no a la progresión de enfermedad.

También se aplica para LMA-4

- El pie de página "w" provee una descripción completa del régimen de consolidación del estudio del NA Intergroup.
- El pie de página "x" fue añadido para proporcionar mayor orientación respecto al uso de las dosis altas de citarabina en consolidación, especialmente para pacientes que no reciben quimioterapia IT.
- El pie de página "y" fue añadido para resaltar el uso con precaución de citarabina en pacientes mayores y en pacientes con disfunción renal.

También se aplica para LMA-4

- Esta es una nueva página para mencionar las opciones de tratamiento en pacientes con enfermedad de riesgo bajo, definido por el conteo de leucocitos al debut. Los regímenes de los estudios APL 2000 y PETHEMA están señalados como opciones de tratamiento, además de un ensayo clínico. El pie de página "i" proporciona la referencia para estos regímenes.

- El pie de página "z" señala las recomendaciones en el tratamiento para los pacientes que presentan enfermedad de riesgo bajo/intermedio pero desarrollan rasgos de enfermedad de alto riesgo durante la inducción.

- El pie de página "aa" proporciona información respecto a la consolidación del NA Intergroup en comparación al del APL 2000 o PETHEMA.

- El pie de página "bb" menciona el hecho de que el ATRA podría no tener beneficio en los pacientes con enfermedad de bajo riesgo.



## Resumen de las actualizaciones de las Guías

El resumen de los cambios en la versión 1.2010 de las guías para Leucemia Mieloide Aguda de la versión 1.2009 incluyen:

- AML-5**
- Documentación de la remisión molecular aclarado como "después de la consolidación."
  - El pie de página "ee" fue añadido para proporcionar una descripción completa del rol de la terapia de mantenimiento.
- AML-9**
- ATRA fue agregado como una posible opción de tratamiento en combinación con trióxido de arsénico.
  - El pie de página "hh" hace referencia a un estudio que sugiere que la adición del ATRA no beneficia sobre el uso de arsénico solo.
- AML-7**
- Ensayo clínico fue añadido como opción de tratamiento.
  - Las dosis fueron señaladas para idarrubicina y daunorrubicina.
  - El pie de página "oo" es nuevo en la página proporcionando información respecto a las dosis de daunorrubicina y su referencia.
  - El pie de página "pp" describe otros regímenes publicados para pacientes con función cardíaca deteriorada.
  - El pie de página "qq" – referencia añadida. Son unas líneas añadidas señalando que no hay datos apoyando una dosis mayor de 60 mg de daunorrubicina ó 12 mg de idarrubicina con citarabina en altas dosis.
- AML-8 y AML-9 y AML-12**
- Se aclara que la médula ósea de seguimiento se realiza "7-10 días después de completada la inducción" para la inducción estándar y "7-14 días" para inducción de altas dosis.
  - El pie de página "ss" fue modificada para búsqueda de "donante alternativo" "incluyendo el cordón umbilical"
- AML-10**
- El pie de página "vv" ahora incluye "Existe controversia respecto al trasplante allogénico sólo para las mutaciones del FLT3-ITD en ausencia de otros rasgos de pronóstico desfavorable."
  - El pie de página "yy" – referencia añadida.
  - Estado de riesgo favorable – "terapia de mantenimiento" con una categoría 2B fue añadida como una opción de tratamiento.
  - Enfermedad relacionada al tratamiento o enfermedad de alto riesgo – 1 ó 2 ciclos de consolidación de altas dosis basada en citarabina seguida de trasplante autólogo de MO añadido como una opción de tratamiento.

- El pie de página "bbb" – una declaración adicional fue añadida señalando que la quimioterapia de consolidación podría ser requerida para mantener la remisión mientras se está en búsqueda de un donante emparentado o alternativo.

### AML-11

- Recomendaciones de tratamiento para pacientes mayores de 60 años basadas en su status performance. La categoría para pacientes mayores de 75 años fue retirada.
- Para SP 0-2 sin factores adversos, ni citogenética de pronóstico desfavorable, las siguientes opciones de tratamiento fueron añadidas: 5-azacitidina, decitabina, clofarabina. Todas con categoría 2B.
- Para SP 0-2 con pronóstico desfavorable, las siguientes opciones de tratamiento fueron añadidas: 5-azacitidina, decitabina, clofarabina. Todas con una categoría 2B.
- Para SP > 2: ensayo clínico, 5-azacitidina, decitabina fueron añadidas. 5-azacitidina y decitabina con una categoría 2B.
- El pie de página "ccc" añade lo siguiente, "Las tasas RC y sobrevida global a 2 años en pacientes entre los 60 y 65 años tratados con daunorrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> también son comparables al resultado para idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup>; la dosis más alta de daunorrubicina no benefició a los pacientes mayores de 65 años." (Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009;361:1235-1248)."

- El pie de página "eee" fue añadido para recomendar que una respuesta podría no ser evidente antes de 3-4 ciclos del tratamiento con agentes hipometilantes.

- El pie de página "fff" fue añadido para resaltar que la clofarabina debería ser usada en pacientes con función renal normal.

### AML-13

- Pacientes mayores con una RC, la citarabina en altas dosis fue recomendada para pacientes con "marcadores moleculares de pronóstico favorable."

Continúa



## Resumen de las actualizaciones de las Guías

El resumen de los cambios en la versión 1.2010 de las guías para Leucemia Mieloide Aguda de la versión 1.2009 incluyen:

- "Continúe con regímenes de baja intensidad cada 4-6 semanas hasta progresión" fue añadido como una opción de tratamiento para pacientes que no reciben citarabina en la inducción.
- El pie de página "hhh" fue añadido para considerar la tipificación HLA para pacientes que son candidatos ideales a trasplante allogenico.
- El pie de página "iii" fue añadido para recomendar el trasplante en la primera remisión, al contrario de lo antes indicado que era mantener al donante hasta la primera recurrencia.

### AML-14

- El marco de tiempo para evaluar la respuesta fue cambiado de 6 meses a 12 meses.
- La quimioterapia de rescate, seguida de calificación de donantes emparentados o alternativos para TAMO fue añadido como una opción de tratamiento para pacientes mayores de 60 años.
- El pie de página "kkk" fue añadido en opciones para quimioterapia de rescate.
- El pie de página "mmm" fue añadido para aclarar que el TAMO debería ser una opción en pacientes en remisión, de otro modo debería realizarse en el contexto de un ensayo clínico.

### AML-6

- Estado de pronóstico favorable: t(15;17) fue añadido a citogenética.
- Estado de riesgo intermedio: "Otras anomalías no enumeradas en citogenéticas de pronóstico favorable y desfavorable, además de mutaciones moleculares" fue cambiado a "Otro no definido." "c-KIT en pacientes con t(8;21) o inv(16)" fue cambiado a "t(8;21), inv(16), t(16;15): con mutación c-KIT."
- Estado de pronóstico desfavorable: El pie de página "4" fue modificado para incluir "Existe controversia sobre si las mutaciones FLT3-TKD pueden acarrear un pronóstico desfavorable."

### AML-E

- El pie de página "3" menciona que la citarabina en altas dosis es usada en quimioterapia de inducción, la terapia IT puede ser diferida hasta finalizar la inducción, ya que la citarabina cruza la barrera hematoencefálica.

### AML-C 1 de 2

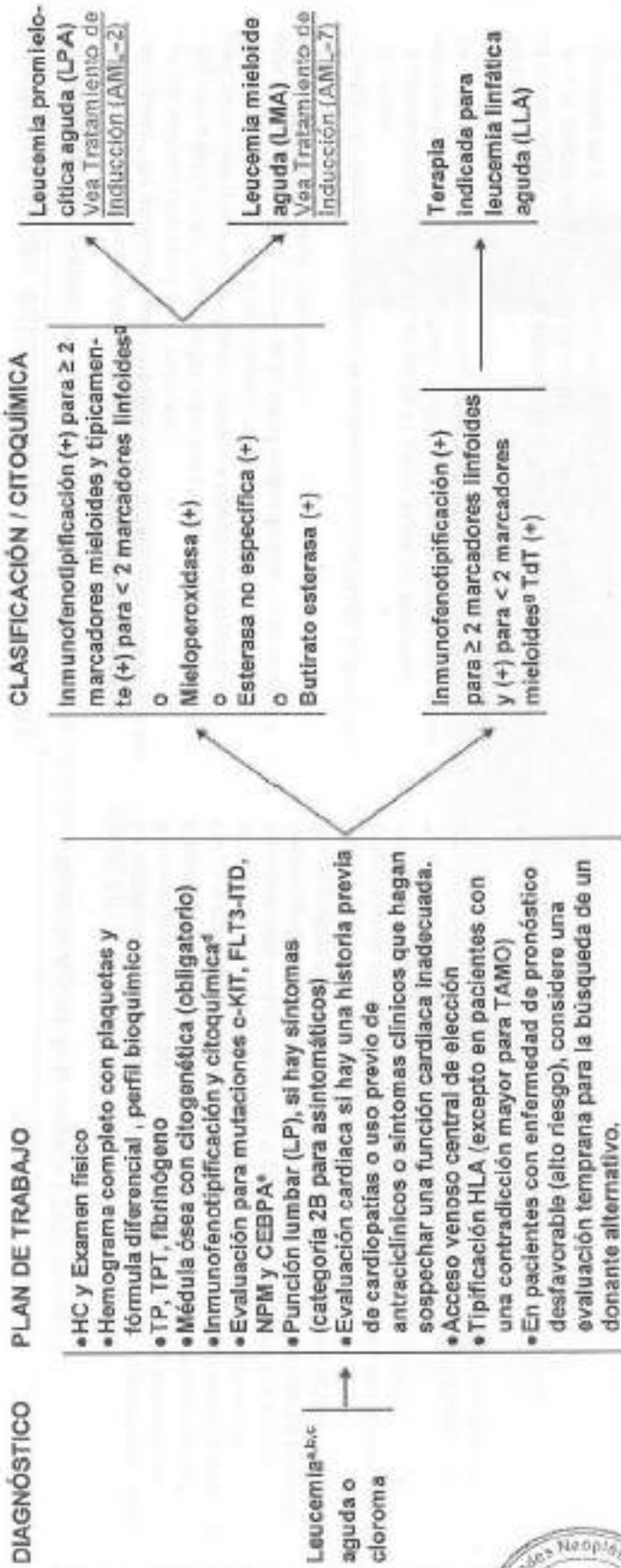
- Lo siguiente fue añadido a la sección de Medidas de Soporte para LMA: Posaconazol ha mostrado disminuir significativamente infecciones fúngicas comparado al fluconazol. Los resultados con otros azoles, como voriconazol, equinocandinas o anfotericina B, podrían reproducir resultados equivalentes. Los azoles no deben darse durante la quimioterapia con antraciclinas o gemcitabina, ya que los azoles deterioran el metabolismo del fármaco y pueden aumentar su toxicidad. Pie de página "1" fue añadido como una referencia de apoyo.

### AML-C 2 de 2

- Coagulopatía clínica y sangrado evidente: 150 mg/dL de fibrinógeno fue añadido como el nivel que debe mantenerse ya sea con crioprecipitado y/o plasma fresco congelado
- Lo siguiente fue añadido en la sección de Medidas de Soporte para LPA: Los factores de crecimiento mieoide no deberían ser usados.







La clasificación de la OMS define leucemia aguda como ≥ 20% blastos en médula ósea o sangre periférica. Los estudios clínicos en curso para LMA y SMD de alto grado continúan usando el criterio FAB de ≥ 30% blastos, al menos hasta la culminación de estos estudios. La LMA derivada de un SMD (LMA-SMD) a menudo resistente a la quimioterapia citotóxica que la LMA que surge sin un previo desorden hematológico y puede tener un curso más indolente. Algunos estudios clínicos diseñados para SMD de alto grado podrían permitir un reclutamiento de pacientes con LMA-SMD.

Los adultos jóvenes son elegibles para estudios preclínicos con regímenes de inducción más intensos y opciones de trasplante. Los pacientes con LMA deberían ser manejados en centros con experiencia en leucemias, donde los ensayos clínicos estén a disposición. Los pacientes con enfermedad extramedular aislada (cloroma) deberían ser tratados con terapia sistémica. La terapia local (cirugía/RT) puede ser usada para enfermedad residual. Se deja a discreción de los departamentos de patología de cada institución el orden de prioridad de estas dos procedimientos de diagnóstico complementario. La LMA M0 sólo puede ser diagnosticada por inmunofenotipificación. El rol de la inmunofenotipificación en detectar la enfermedad mínima residual está siendo evaluada.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.  
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico.

Estas anomalías moleculares son importantes para el pronóstico en un subgrupo de pacientes (categoría 2A) y podría guiar la conducta terapéutica (categoría 2B) (Vea AML-5). Si la prueba no está disponible en su institución, consulte con patología acerca de la preservación del material del diagnóstico original para su uso en un laboratorio de referencia fuera de la institución para obtener una información citogenética completa.

En los pacientes con signos y síntomas neurológicos notorios al debut, deberían realizarse estudios de imágenes adecuados para poder detectar enfermedad meníngea, cloromas o sangrado del SNC. La PL debería estar indicada si no se detecta masa/lesión en los estudios de imagen. La PL de estudio debería ser considerada en la primera remisión para pacientes con morfología M5 o M4 ó con cuenta de leucocitos > 100,000/mcL al debut.

Vea Evaluación y Tratamiento para Compromiso por Leucemia del SNC (AML-B).

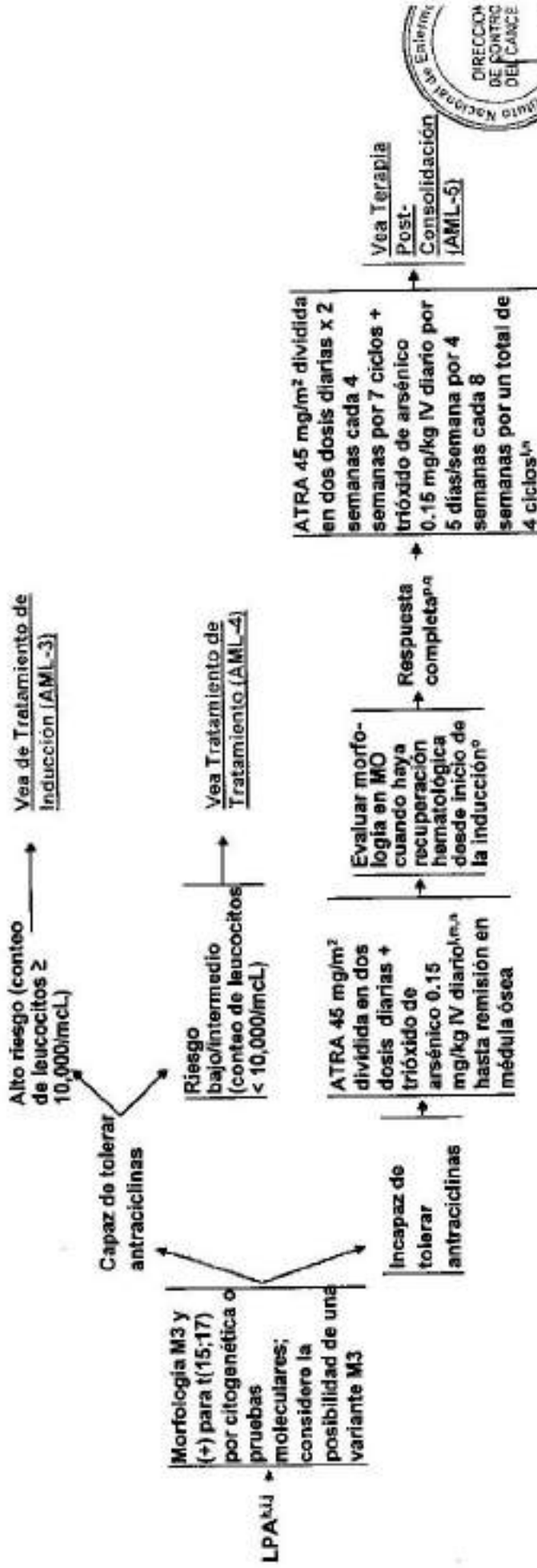
o Cuando se presenten con casos atípicos, que no encajen en este algoritmo, se sugiere consultar con un hematopatólogo experimentado.



LPA CLASIFICACIÓN

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN<sup>n,k</sup>

TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN<sup>n</sup>



<sup>n</sup> Tres grupos han publicado grandes ensayos clínicos con excelentes resultados. Sin embargo para alcanzar los resultados esperados, se necesita usar el régimen completo a través de todos sus componentes y no mezclar la inducción de uno con la consolidación de otro.  
<sup>k</sup> LPA secundaria a un tratamiento previo es tratado igual que LPA de novo.  
<sup>l</sup> En pacientes con rasgos clínicos y patológicos de LPA, comience ATRA tan pronto como sea posible. El inicio temprano de ATRA previene la complicación letal de hemorragia. Si la t(15;17) no es confirmada, descontinúe ATRA y continúe con tratamiento para LMA.  
<sup>j</sup> Monitoree para síndrome de diferenciación celular de LPA y coagulación intravascular disseminada (CID). Vea Medidas de Soporte (AML-C.2 de 2).  
 Ravandi F, Estey E, Jones D, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):504-510.

<sup>m</sup> Considere adición de gemtuzumab 9 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con enfermedad de alto riesgo al debut o con leucocitos mayores de 30,000/mcL durante el tratamiento.  
<sup>n</sup> Vea monitoreo del trióxido de arsénico. Medidas de Soporte (AML-C.2 de 2).  
<sup>o</sup> La evaluación de la remisión molecular no debe hacerse antes de 4-5 semanas post-inducción, debería ser después de la consolidación. Ya que la evaluación prematura morfológica y molecular (día 10-14 médula) puede dar falso positivo, la evaluación en el nadir de la médula no es recomendada. La diferenciación de los promielocitos leucémicos a menudo requiere más tiempo. Los pacientes a menudo permanecen molecularmente positivos al final de la inducción, incluso cuando la médula ósea muestra remisión morfológica.  
<sup>p</sup> La falla a la inducción es rara. La mortalidad está generalmente relacionada al sangrado o síndrome de diferenciación celular. Las opciones de tratamiento incluyen un ensayo clínico, donante emparentado o alternativo para TAMO o gemtuzumab.  
<sup>q</sup> Vea Criterios de Respuesta para Leucemia Mieloide Aguda (AML-D).

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A o menos que se indican lo contrario.  
 Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente recomendados.



**LPA** TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN<sup>1,2,3,4</sup>

Capaz de tolerar antraciclinas

Ensayo clínico

○ ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> + daunorrubicina 60mg/m<sup>2</sup> + citarabina<sup>5,6</sup>

Evaluar morfolo-  
logía en MO  
cuando haya  
recuperación  
hematológica  
desde inicio de  
la inducción<sup>7</sup>

Respuesta  
completa<sup>8,9</sup>

○ Trióxido de arsénico<sup>10</sup> 0.15 mg/kg/día x 5 días por 5 sem x 2 ciclos, luego ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> x 7 días + daunorrubicina 50 mg/m<sup>2</sup> x 3 días por 2 ciclos<sup>11</sup>

○ Veá Terapia  
Post-Consoli-  
dación (AML-5)

Alto riesgo  
(Leucocitos  
≥ 10,000)<sup>12</sup>

○ ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> + idarrubicina 12mg/m<sup>2</sup> en días 2, 4, 6, 8<sup>13</sup>

Evaluar morfo-  
logía en MO  
cuando haya  
recuperación  
hematológica  
desde inicio de  
la inducción<sup>7</sup>

Respuesta  
completa<sup>8,9</sup>

○ ATRA 45 mg/m<sup>2</sup> x 15 días + idarrubicina 5 mg/m<sup>2</sup> y citarabina 1 mg/m<sup>2</sup> x 4 días x 1 ciclo, luego ATRA x 15 días + mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 días x 1 ciclo, luego ATRA x 15 días + idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> x 1 dosis + citarabina 150 mg/m<sup>2</sup>/8 h x 4 días x 1 ciclo<sup>14</sup>

○ Veá Terapia  
Post-Consoli-  
dación (AML-5)

**TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN**

Tres grupos han publicado grandes ensayos clínicos con excelentes resultados. Sin embargo para alcanzar los resultados esperados, se necesita usar el régimen completo a través de todos sus componentes y no mezclar la inducción de uno con la consolidación de otro.

<sup>1</sup> Monitoreo para síndrome de diferenciación celular de LPA y coagulación intravascular diseminada (CID). Veá Medidas de Soporte (AML-C.2 de 2).

<sup>2</sup> Veá monitoreo de trióxido de arsénico, Medidas de Soporte (AML-C.2 de 2).  
<sup>3</sup> La evaluación de remisión molecular debería hacerse antes de 4-5 semanas después de inducción, debería ser después de consolidación. Ya que la evaluación prematura morfológica y molecular (día 10-14 médula) puede engañar, un nadir a médula no es recomendado. La diferenciación de los promielocitos leucémicos a menudo requiere más tiempo. Los pacientes a menudo permanecen molecularmente positivos al final de la inducción incluso cuando la médula muestra remisión morfológica.

<sup>4</sup> Veá Criterio de Respuesta para Leucemia Mieloide Aguda (AML-D).  
<sup>5</sup> Para pacientes con conteo de leucocitos elevados (> 30,000), considere dexametasona profiláctica para prevenir síndrome de diferenciación.

<sup>6</sup> Tallman MS, Anderson JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. Blood 2002;100(13):4298-4302.

<sup>10</sup> Ades LA, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): A comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood 2008;111:1078-1086.

<sup>11</sup> Sanz MA, Montesinos P, Holowiecka A, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results of the PETHEMA LPA2005 Trial using All-Trans-Retinoic Acid and anthracycline with cytarabine for high risk patients. Blood (ASH Annual Meeting Abstract) 2008;112:abstract 138.

<sup>12</sup> La falla al tratamiento está relacionada a sangrado, sd. de diferenciación celular o infección y no a progresión de enfermedad. Veá recurrencia en AML-5.

<sup>13</sup> Powell BL, Moser B, Stock W, et al. Effect of consolidation with arsenic trioxide on event-free survival and overall survival among patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: North American Intergroup Protocol C9710. J Clin Oncol. 2007 Annual Meeting Proceedings Part 1:25(18s):abstr 2.

<sup>14</sup> Aunque el régimen original incluía citarabina a altas dosis como segunda consolidación, algunos investigadores recomendaron usar citarabina a altas dosis como profilaxis temprana del SNC, especialmente para pacientes que no reciben quimioterapia IT.

<sup>15</sup> El ajuste de dosis de citarabina podría necesitarse en pacientes afósos o con disfunción renal.

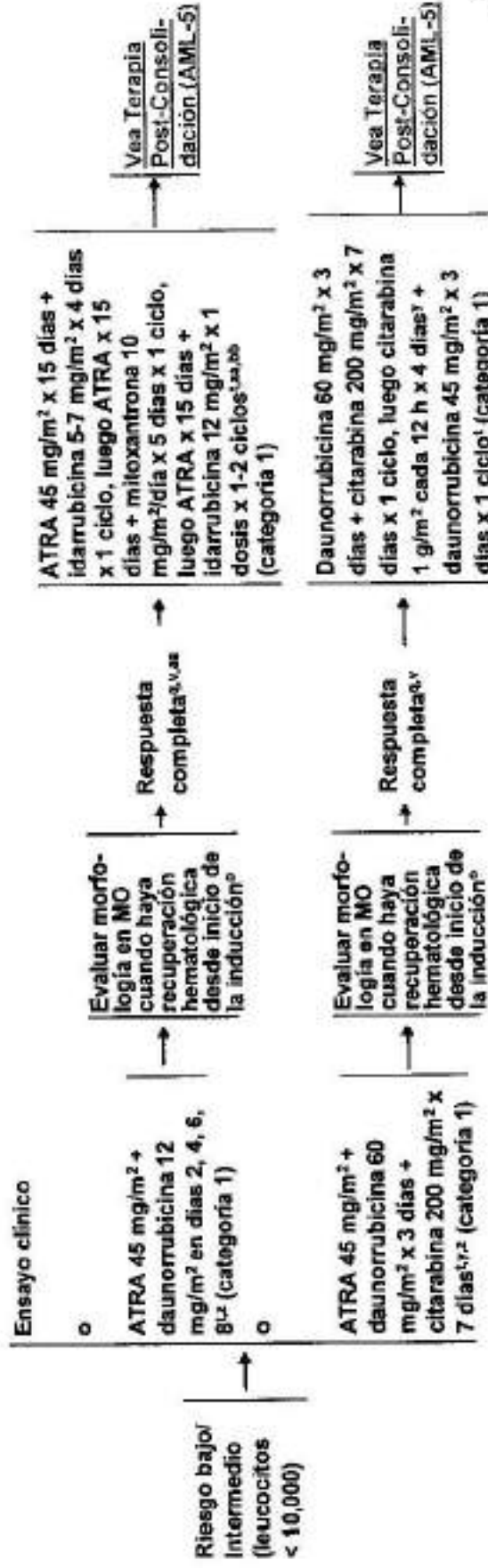
**Nota:** Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

**Ensayos Clínicos:** NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



LPA TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN<sup>h, k</sup>

Capaz de tolerar antraciclinas



TERAPIA DE CONSOLIDACIÓN

<sup>h</sup> Tres grupos han publicados grandes ensayos clínicos con excelentes resultados. Sin embargo para alcanzar los resultados esperados, se necesita usar el régimen completo a través de todos sus componentes y no mezclar la inducción de uno con la consolidación de otro.

<sup>k</sup> Monitoreo para síndrome de diferenciación celular de LPA y coagulación intravascular diseminada (CID). Veá Medidas de Soporte (AML-C.2 de 2)

<sup>l</sup> Veá monitoreo de tóxico de arsénico, Medidas de Soporte (AML-C.2 de 2).

<sup>o</sup> Evaluación de remisión molecular debería ser hecha antes de 4-5 semanas después de inducción, debería ser después de consolidación. Ya que la evaluación prematura morfológica y molecular (día 10-14 médula) puede engañar, un nadir a médula no es recomendado. Diferenciación de los promielocitos leucémicos a menudo requiere más tiempo. Los pacientes a menudo permanecen molecularmente positivos al final de la inducción incluso cuando la médula muestra remisión morfológica.

<sup>p</sup> Veá Criterio de Respuesta para Leucemia Mieloide Aguda (AML-D).

<sup>q</sup> Ades LA, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): A comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008; 111:1078-1086.

<sup>r</sup> La falla al tratamiento está relacionada a sangrado, Sd. diferenciación celular o infección y no a progresión de enfermedad. Veá recurrencia en AML-6.

<sup>s</sup> El ajuste de dosis de citarabina podría ser necesitado para pacientes añosos o con disfunción renal.

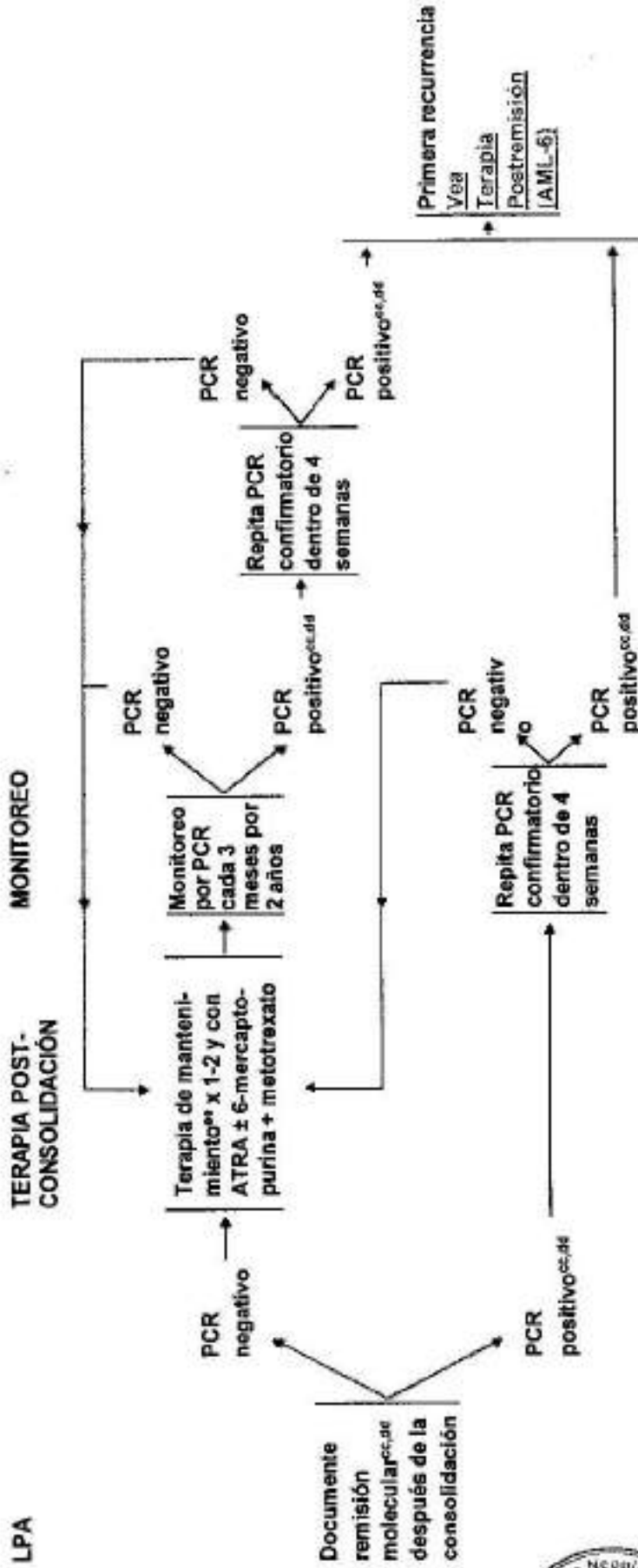
<sup>t</sup> Pacientes con conteo de leucocitos rápidamente ascendente u otros rasgos de alto riesgo durante el curso de la terapia de inducción, veá consolidación en AML-3.

<sup>u</sup> Aunque el segundo ensayo del North American Intergroup tiene resultados comparables al PETHEMA y APL 2000, el período de consolidación es considerablemente más largo, lo que podría ser difícil de tolerar para algunos pacientes.

<sup>v</sup> Para pacientes de bajo riesgo, la adición de ATRA podría no añadir beneficio.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.  
Ensayos Clínicos: NCCN crw que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.





La reacción en cadena de polimerasa (PCR) debe ser realizada en una muestra de médula ósea al completar la consolidación para documentar la remisión molecular. El monitoreo subsecuente por PCR puede realizarse en sangre periférica, aunque la muestra de médula ósea es más sensible y puede dar signos tempranos de recurrencia. Las anteriores guías han recomendado monitoreo de médula por PCR cada 3 meses por 2 años para detectar una recurrencia molecular. Eso sigue vigente para pacientes de alto riesgo, mayores de 60 años o que tuvieron largas interrupciones durante la consolidación o pacientes incapaces de tolerar el mantenimiento. La experiencia clínica indica que el riesgo de recurrencia en pacientes con enfermedad de bajo riesgo en remisión molecular al término de la consolidación es bajo y el monitoreo podría no ser necesario fuera del contexto de un ensayo clínico. Para confirmar positividad en PCR, una segunda muestra de médula ósea debería hacerse en 2-4 semanas en un laboratorio confiable. Si la recurrencia molecular es confirmada por una segunda prueba positiva, una intervención terapéutica debe ser considerada (ej., tróxico de arsénico). Si la segunda prueba es negativa, el monitoreo cercano (cada 3 meses por 2 años) es muy recomendado para confirmar que el paciente permanece negativo. La prueba de PCR debería indicar el nivel de sensibilidad de la prueba para positividad (la mayoría de laboratorios clínicos tienen un nivel de sensibilidad de  $10^{-4}$ ) y la prueba debería hacerse en el mismo laboratorio para mantener el nivel de sensibilidad. Considere consulta con un médico experimentado en diagnóstico molecular si los resultados son erróneos.

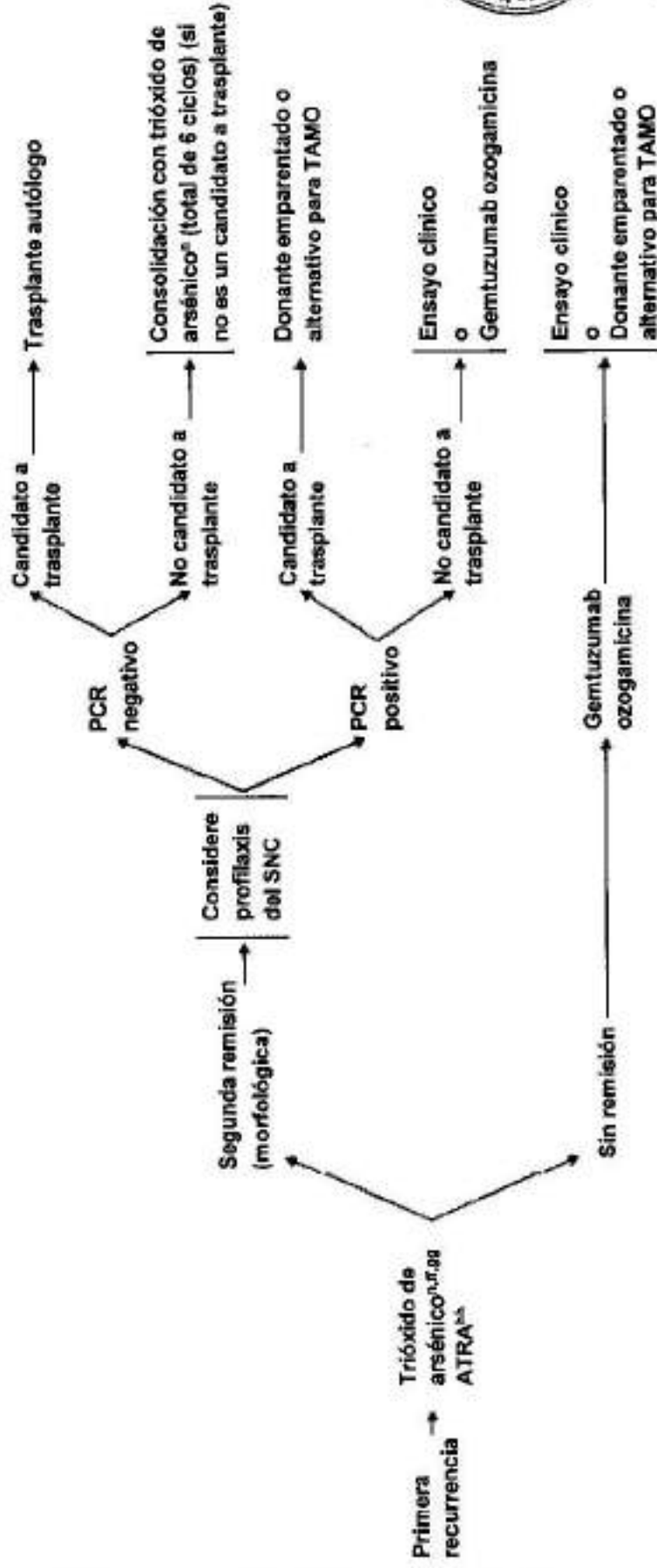
Si la recurrencia es confirmada molecularmente, trate como recurrencia (AML-6). El rol de la quimioterapia de mantenimiento permanece poco clara, particularmente en los pacientes con enfermedad de bajo riesgo que alcanzan una remisión molecular al final de la consolidación. La mayoría de estudios que muestran beneficios en mantenimiento se realizaron antes del uso de ATRA en consolidación. Los estudios actuales están evaluando los beneficios del mantenimiento en este grupo.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.  
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos es altamente recomendada.



LPA TERAPIA POSTREMISIÓN

TERAPIA ADICIONAL



<sup>1</sup> Ver monitoreo del tríoxido de arsénico, Medidas de Soporte (AML-C.2 de Z).

<sup>2</sup> Al final de 2 ciclos, si el paciente no está en remisión molecular, considere calificación de donante emparentado o alternativo para TAMO o un ensayo clínico.

<sup>3</sup> Si se ha usado recientemente tríoxido de arsénico, puede considerarse el uso de gemtuzumab ozogamicina.

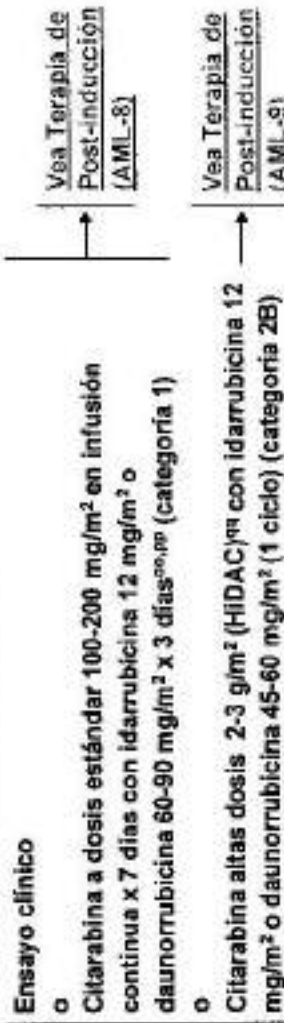
<sup>4</sup> Hay un ensayo clínico randomizado que sugiere que la adición de ATRA no confiere beneficio sobre el tríoxido de arsénico solo. Raffoux E, Rousselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and All-Trans-Retinoic-Acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. J Clin Oncol 2003;21:2328-2334.

**Nota:** Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.  
**Ensayos Clínicos:** NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



CLASIFICACIÓN

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN<sup>10,11,12,13</sup>



Ensayo clínico

o Citarabina a dosis estándar 100-200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua x 7 días con idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> o daunorrubicina 60-90 mg/m<sup>2</sup> x 3 días<sup>10,11</sup> (categoría 1)

o Citarabina altas dosis 2-3 g/m<sup>2</sup> (HIDAC)<sup>12</sup> con idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup> o daunorrubicina 45-60 mg/m<sup>2</sup> (1 ciclo) (categoría 2B)

- Los adultos jóvenes pueden ser elegibles para estudios pediátricos con regímenes de inducción más intensos y opción de trasplante. Los pacientes con LMA deberían de preferencia ser tratados en centros con experiencia en el manejo de leucemias donde pueden tener a disposición un ensayo clínico.
- Pacientes con blastos > 50,000/mcL, están en riesgo de lisis tumoral y daño de órgano blanco por leucostasis. Medidas para reducir rápidamente la cuenta de leucocitos incluyen aféresis o hidroxurea. El inicio de una terapia definitiva pronta es esencial.
- El estado funcional pobre y condición médica comórbida, además de la edad son factores que influyen en la habilidad de tolerar terapia de inducción estándar [Vea AML-B].
- Pacientes con cariotipos conocidos de pobre pronóstico antes del tratamiento pueden ser tratados como pacientes con un desorden hematológico antecedente.
- Pacientes con cariotipo de pronóstico favorable [inv16, t(8;21), t(16;16)] deberían ser candidatos a terapia de inducción estándar, similar a LMA de novo.
- Vea Medidas de Soporte [AML-C.1 de 2].
- Vea Monitoreo Durante la Terapia [AML-E].
- ECOG reportó un aumento significativo en tasas de RC y SG usando daunorrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> x 3 días versus 45 mg/m<sup>2</sup> x 3 días en pacientes < 60 años.
- Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361:1249-1259. Si existe enfermedad residual entre los días 12-14, la dosis de daunorrubicina adicional es 45 mg/m<sup>2</sup> x 3 días.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

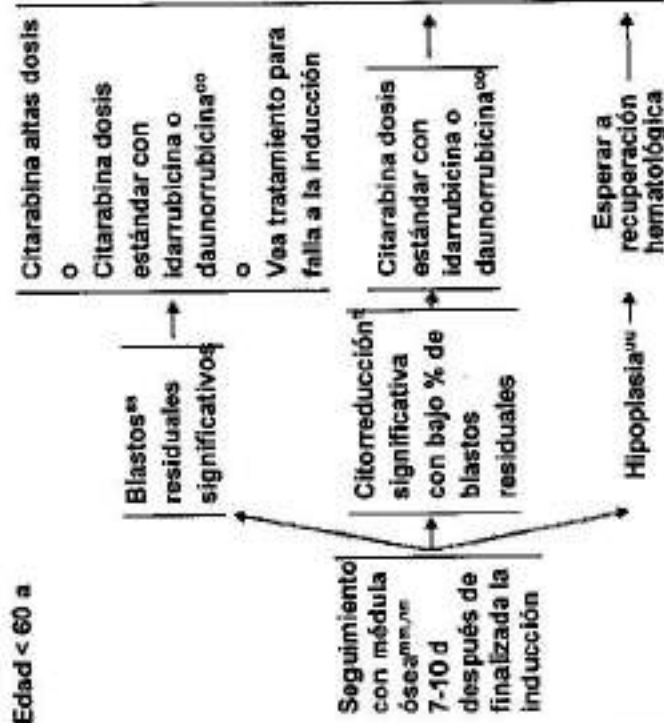
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos es especialmente fomentada.

- Para pacientes con función cardíaca alterada, otros regímenes que no combinen antracíclinas (como fludarabina o topotecán) con citarabina han sido publicados.
- El uso de citarabina en altas dosis para inducción fuera del contexto de un ensayo clínico aún es controversial. Mientras las tasas de remisión son las mismas para citarabina a dosis estándar y alta, dos estudios han mostrado eliminación más rápida de blastos de médula ósea después de un ciclo de terapia a altas dosis y una ventaja en supervivencia libre de enfermedad para pacientes ≤ 50 años que recibieron la terapia de altas dosis (categoría 2B). Kern W and Estey EH. High-dose cytarabine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: review of three randomized trials. Cancer 2006;107:116-124. No hay información usando más de 60 mg de daunorrubicina ó 12 mg de idarrubicina con citarabina en altas dosis.
- El beneficio de la quimioterapia de inducción antes del TMO versus TAMO de inicio no está claro en pacientes con SMD de alto grado y LMA con cuenta baja de blastos secundario de un SMD. Si el donante está disponible, TAMO sin terapia de inducción previa es una opción, particularmente en pacientes con citogenética de pronóstico desfavorable. Si el paciente no ha sido tratado previamente con un agente hipometilante como decitabina o 5-azacitidina, un ensayo clínico con tales tratamientos podría ser usado para reducir los blastos en la médula ósea antes del trasplante con menos toxicidad que la inducción estándar.



**TERAPIA POST-INDUCCIÓN PARA LMA DESPUÉS DE CITARABINA A DOSIS ESTÁNDAR**

Edad < 60 a



**TERAPIA POSTREMISIÓN**

Respuesta completa<sup>vv</sup> → Vea Terapia Postremisión (AML-10)

Falla a la inducción<sup>t</sup>

- o Ensayo clínico
- o Donante emparentado o alternativo para TAMO
- o Citarabina altas dosis (si no la usada previamente como tratamiento para enfermedad persistente en el día 15) antraciclina (daunorrubicina o idarrubicina), si no hay un ensayo clínico disponible mientras se espera por un donante compatible
- o Medidas de soporte

<sup>v</sup> Vea Criterios de Respuesta para Leucemia Mieloide Aguda (AML-Q).

<sup>vv</sup> Vea Medidas de Soporte (AML-C 1 de 2).

<sup>t</sup> Vea Monitoreo Durante la Terapia (AML-E).

<sup>oo</sup> ECOG reporta un aumento significativo en tasas de RC y SG usando daunorrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> x 3 días versus 45 mg/m<sup>2</sup> x 3 días en pacientes < 60 años. Fernandez HF, Sun Z, Yap X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2009;361:1249-1259. Si existe enfermedad residual en los días 12-14, se da una dosis adicional de daunorrubicina de 45 mg/m<sup>2</sup> x 3 días.

<sup>aa</sup> Conviene la búsqueda de un donante alternativo (donante no emparentado o cordón umbilical) si no hay disponible donante emparentado en un paciente candidato a TAMO.

<sup>r</sup> Si es ambiguo, considere repetir una biopsia de médula ósea 5-7 días antes de proceder con la terapia.

<sup>u</sup> Hipoplasia definida como celularidad < 10-20% y blastos residuales < 5-10%.

<sup>w</sup> Pacientes con alto riesgo de compromiso meníngeo (leucocitos al debut > 100,000/mcL o histología monocítica) deberían ser candidatos a evaluación del SNC con una punción lumbar de estudio al alcanzar respuesta completa. Vea Evaluación y Tratamiento para Leucemia del SNC (AML-B).

**Nota:** Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.  
**Ensayos Clínicos:** NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.





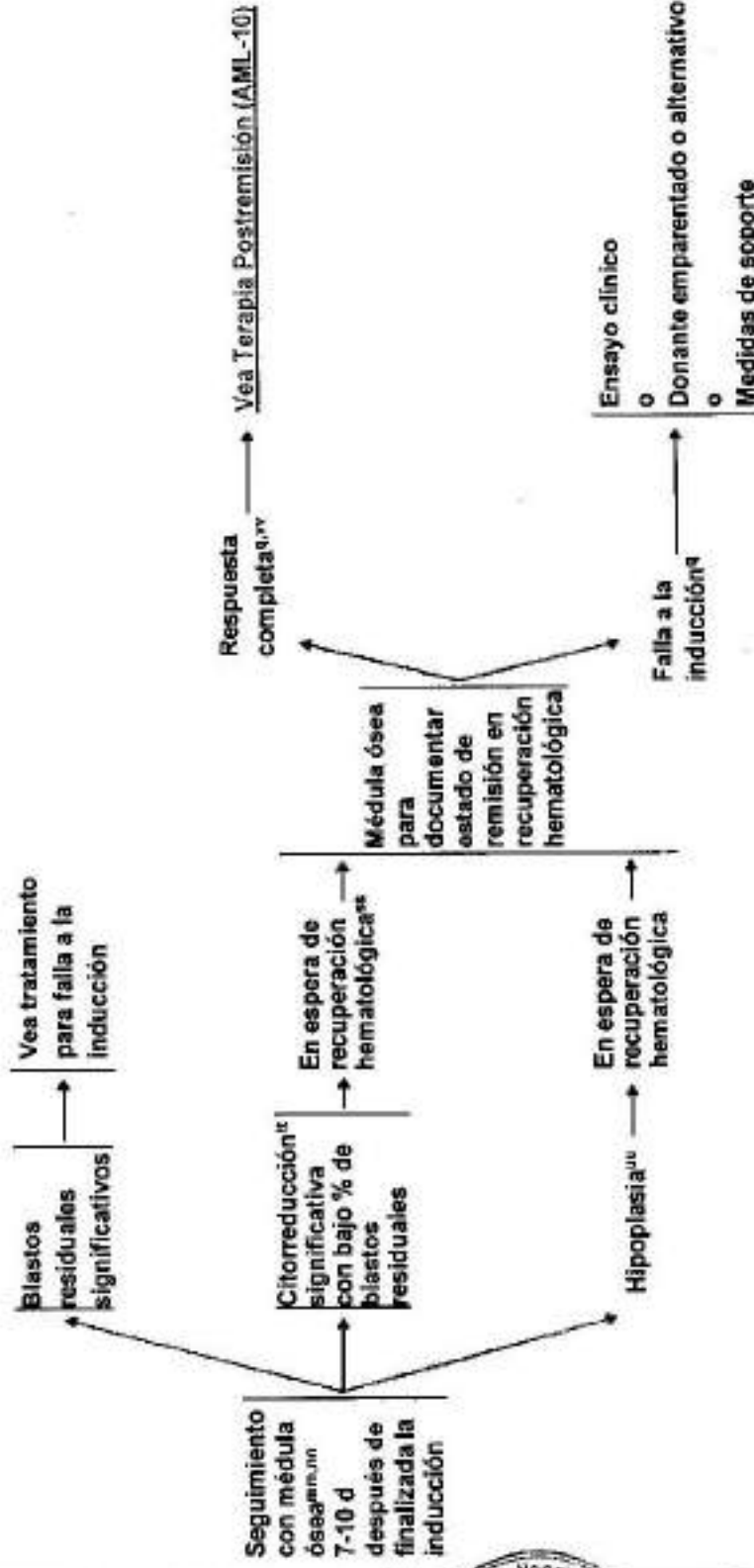
# Leucemia Mieloide Aguda

Guías de Práctica en  
Oncología – v.2.2010

## TERAPIA DE POST-INDUCCIÓN PARA AML DESPUÉS DE CITARABINA DOSIS ESTÁNDAR

Edad < 60 a

## TERAPIA POSTREMISIÓN



\* Vea Criterios de Respuesta para Leucemia Mieloide Aguda (AML-D).

\*\* Vea Cuidados paliativos (AML-C 1 de 2).

\*\* Vea Monitoreo Durante la Terapia (AML-E).

\*\* Comience la búsqueda de un donante alternativo (donante no emparentado o cordón umbilical) si no hay disponible donante emparentado y el paciente es candidato a TAMO.

\*\* Hipoplasia definida como celularidad < 10-20% y blastos residuales < 5-10%.

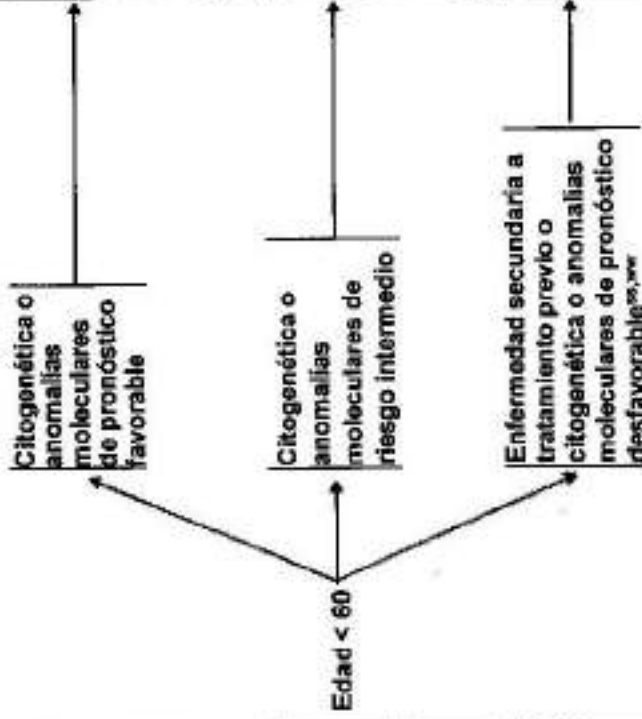
\*\* Pacientes con alto riesgo de compromiso meníngeo (leucocitos al debut > 100,000/mcl. o histología monocítica) deberían ser candidatos a evaluación del SNC con una punción lumbar de estudio al alcanzar respuesta completa. Vea Evaluación y Tratamiento para Leucemia del SNC (AML-B).

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



**CLASIFICACIÓN POR RIESGOS**  
(Vea AML-A)



**TERAPIA POSTREMISIÓN**

- Citarabina altas dosis<sup>22</sup> 3 g/m<sup>2</sup> por 3 h cada 12 h en días 1, 3, 5 x 3-4 ciclos (categoría 1) seguido de terapia de mantenimiento<sup>23</sup> (categoría 2B)
  - 1 ó 2 ciclos de consolidación basada en citarabina altas dosis seguida de TAMO<sup>22</sup> (categoría 2B)
  - Ensayo clínico
- Búsqueda de donante emparentado o no emparentado para TAMO ó 1 a 2 ciclos de consolidación basada en citarabina altas dosis seguida trasplante autólogo de MO.
  - Citarabina altas dosis<sup>22</sup> 3 g/m<sup>2</sup> por 3 h cada 12 h en días 1, 3, 5 x 3-4 ciclos
  - Ensayo Clínico
  - Ensayo clínico<sup>222</sup>
- Búsqueda de donante emparentado o no para TAMO<sup>222</sup>
  - 1 ó 2 ciclos de consolidación basada en citarabina en altas dosis seguida de trasplante autólogo si no está disponible el trasplante allogenico

<sup>22</sup> Comience la búsqueda de donante alternativo (donador no emparentado o cordón umbilical) si no hay disponible un donante emparentado en un paciente candidato a TAMO.

<sup>222</sup> Mutaciones del FLT3-ITD también surgen como un factor de pronóstico pobre en pacientes con cariotipo normal y estos pacientes deberían ser considerados para ensayos clínicos siempre que sea posible. Existe controversia respecto al TAMO sólo para mutaciones FLT3-ITD, en ausencia de otros factores de mal pronóstico. Los regímenes alternativos que incorporan dosis intermedias (1.5-2 g) son aceptables.

<sup>23</sup> Mientras el diseño del estudio original incorporó quimioterapia de mantenimiento seguido de 4 ciclos de consolidación, sólo una pequeña fracción de los pacientes que recibieron HiDAC, también recibieron terapia de mantenimiento. Mayer R.J, David RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1994;331:896-903.

<sup>24</sup> Mientras ambas opciones: (1) ciclos múltiples de consolidaciones en dosis intensas y (2) un ciclo de consolidación en dosis intensa seguida de trasplante - puede producir una buena sobrevida en pacientes con citogenética favorable, existen diferencias significativas en toxicidad. La edad del paciente, las comorbidades y temas como fertilidad y tratamientos de rescate deberían ser considerados cuando se elige una consolidación.

<sup>252</sup> Los ensayos clínicos, cuando están disponibles, son fuertemente recomendados en el tratamiento de pacientes con rasgos de pronóstico desfavorable (por ejemplo, hiperleucocitosis o alcanzar RC luego de dos ciclos de inducción).

<sup>253</sup> Los pacientes pueden requerir al menos un ciclo de consolidación con citarabina en altas dosis mientras está en curso la búsqueda de un donante, para mantenerlo en remisión. Los pacientes pueden proceder directamente al trasplante luego de alcanzar remisión completa si tienen un donante (emparentado o alternativo) disponible.



**Nota:** Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.  
**Ensayos Clínicos:** NCCN crea que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos es especialmente fomentada.

CLASIFICACIÓN

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN<sup>mm</sup>

Ensayo clínico

Sin factores de mal pronóstico o citogenética de pronóstico desfavorable

SP 0-2

Factores de mal pronóstico

LMA<sup>h</sup> 2  
60 a

SP > 2

SP 0-3 con comorbilidad significativa

Citarabina dosis estándar (100-200 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua x 7 días) con idarrubicina<sup>oss</sup> 12 mg/m<sup>2</sup> o daunorrubicina 45-60 mg/m<sup>2</sup> x 3 días<sup>dad</sup> o mitoxantrona

→ Vea Terapia de Post-inducción (AML-12)

Terapia de baja intensidad (citarabina subcutánea, 5-azacitidina (categoría 2B), decitabina (categoría 2B))<sup>oss</sup>

→ Vea Terapia de Post-Remisión (AML-13)

Terapia de intensidad intermedia (clofarabina) (categoría 2B)<sup>m</sup>

Ensayo clínico

Terapia de baja intensidad (5-azacitidina, decitabina (categoría 2B))<sup>oss</sup>

→ Vea Terapia de Post-Remisión (AML-13)

Terapia de intensidad intermedia (clofarabina) (categoría 2B)<sup>m</sup>

Citarabina dosis estándar (100-200 mg/m<sup>2</sup> infusión continua x 7 días) con idarrubicina<sup>oss</sup> 12 mg/m<sup>2</sup> o daunorrubicina 45-60 mg/m<sup>2</sup> x 3 días<sup>dad</sup> o mitoxantrona

→ Vea Terapia de Post-inducción (AML-12)

Ensayo clínico

Terapia de baja intensidad (citarabina subcutánea, 5-azacitidina (categoría 2B), decitabina (categoría 2B))<sup>oss</sup>

→ Vea Terapia de Post-Remisión (AML-13)

Medidas de soporte (hidroxiurea, soporte transfusional)

Medidas de soporte (hidroxiurea, soporte transfusional).

<sup>1</sup> Pacientes con blastos > 50.000/mcL, están en riesgo de lisis tumoral y daño de órgano blanco por leucostasis. Medidas para reducir rápidamente la cuenta de leucocitos incluyen aféresis o hidroxiurea. El inicio de una terapia definitiva pronta es esencial.

<sup>mm</sup> Vea Medidas de Soporte (AML-C).

<sup>oss</sup> El tratamiento con idarrubicina comparado a daunorrubicina altas dosis hasta 80 mg/m<sup>2</sup> produce una tasa de respuesta completa más alta y más respuestas completas después de un curso. (Pautas C, Thomas X, Merabet F, et al. Randomized comparison of standard defined by the protocol, induction with daunorubicin (DNR) for 3 days vs idarubicin (IDA) for 3 or 4 days in AML patients aged 50 to 70 and of maintenance with interleukin 2. Final analysis of the ALFA 9801 study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110: Abstract 162). Las tasas de RC y supervivencia global a 2 años en pacientes entre 60 y 65 años tratados con daunorrubicina 90 mg/m<sup>2</sup> también es comparable a los resultados de idarrubicina 12 mg/m<sup>2</sup>, daunorrubicina altas dosis no benefició a los pacientes mayores de 65 años (Lowerberg B, Ossenkoppelle GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009;361:1235-1248).

<sup>dad</sup> Los pacientes mayores de 75 años con comorbilidad importante no se benefician del tratamiento con quimioterapia convencional. Sin embargo, los pacientes con cariotipo favorable o normal, que son pocos, y sin comorbilidades importantes pueden beneficiarse del tratamiento con quimioterapia convencional.

<sup>oss</sup> La respuesta puede no ser evidente antes de los 3-4 ciclos de tratamiento con agentes hipometilantes (5-azacitidina, decitabina). Los tiempos de respuesta son similares con agentes nuevos en los ensayos clínicos, pero los criterios de evaluación serán definidos por el protocolo.

<sup>m</sup> Clofarabina tiene eliminación renal y debería darse 30 mg/m<sup>2</sup> diario por cinco días a pacientes con LMA agudas con función renal normal (FRG mayor de 60 cc/min).

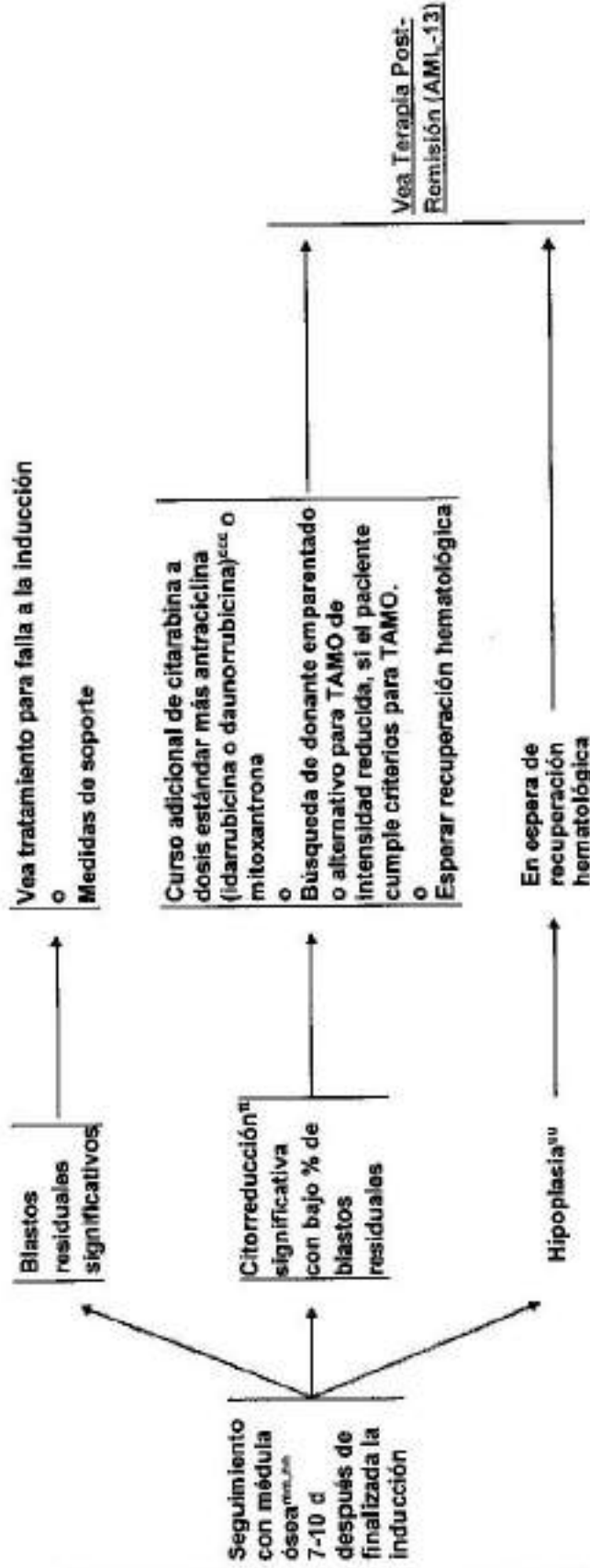
**Nota:** Todas las recomendaciones están en la categoría 2A, a menos que se indique lo contrario.

**Ensayos Clínicos:** NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



TERAPIA POST-INDUCCIÓN PARA LMA

Edad  $\geq$  60 a



m3 Veá Manejo de Soporte (AML-C).

m4 Veá Monitoreo Durante la Terapia (AML-E).

m5 Comience la búsqueda de donante alternativo (donador no emparentado o cordón umbilical) si no hay disponible un donante emparentado en un paciente candidato a TAMO.

m6 Hipoplasia definida como celularidad < 10-20% y blastos residuales < 5-10%.

m7 El tratamiento con idarubicina comparado a daunorubicina en altas dosis hasta 80 mg/m<sup>2</sup> produce una tasa de respuesta completa más alta y más respuestas completas después de un curso. (Pautas C, Thomas X, Merabet F, et al. Randomized comparison of standard defined by the protocol, induction with daunorubicin (DNR) for 3 days vs idarubicin (IDA) for 3 or 4 days in AML patients aged 60 to 70 and of maintenance with interferon 2. Final analysis of the ALFA 9801 study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2007;110: Abstract 162). Las tasas de RC y supervivida global a 2 años en pacientes entre 60 y 65 años tratados con daunorubicina 90 mg/m<sup>2</sup> también es comparable a los resultados de idarubicina 12 mg/m<sup>2</sup>; daunorubicina a altas dosis no benefició a los pacientes mayores de 65 años (Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dosis daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2009;361:1235-1248).

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

Ensayos Clínicos: NCCN crea que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

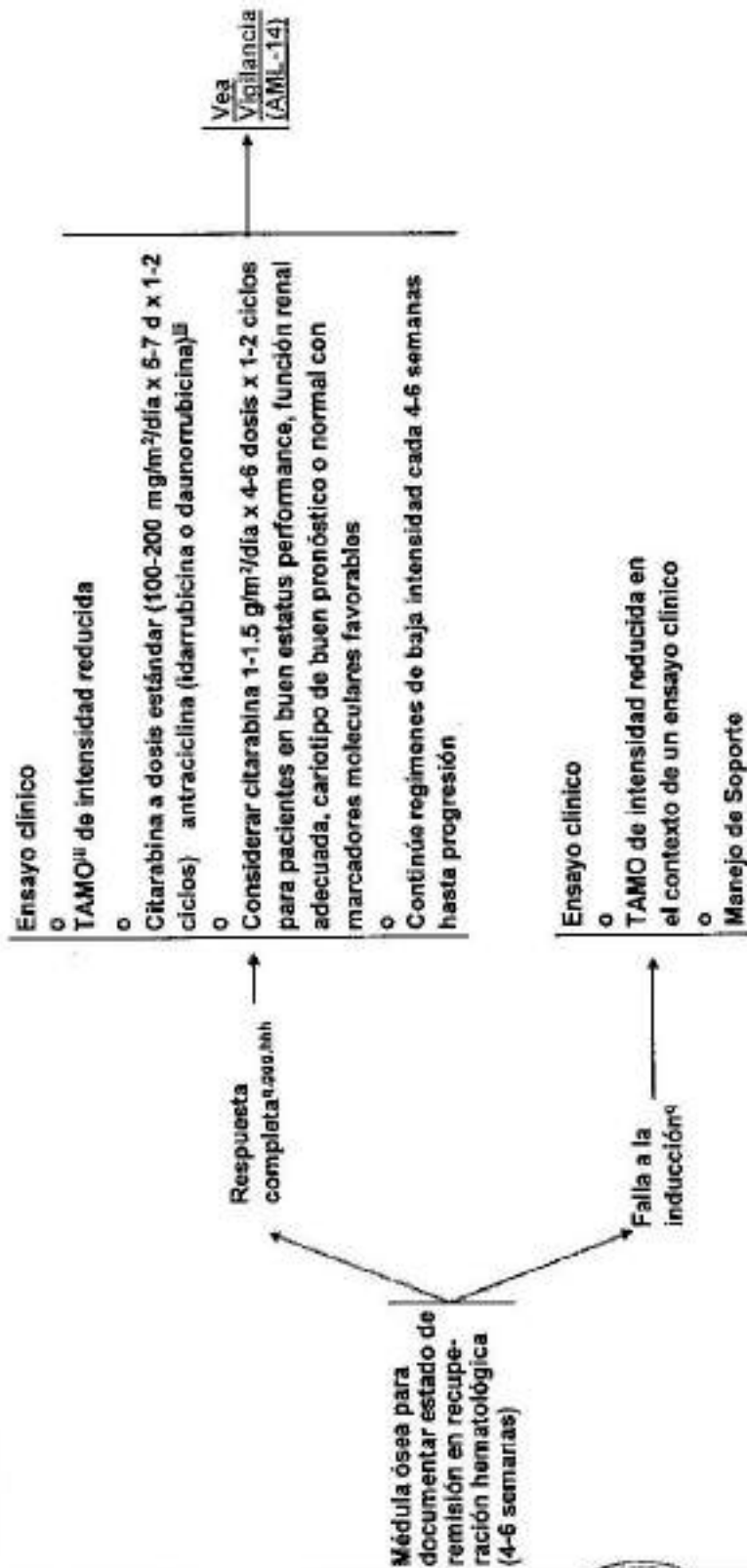


# Leucemia Mieloide Aguda

## Guías de Práctica en Oncología – v.2.2010

### TERAPIA POST-REMISIÓN PARA LMA

Edad ≥ 60 a



<sup>a</sup> Veá Criterios de Respuesta para Leucemia Mieloide Aguda (AML-D).  
<sup>b</sup> Pacientes en remisión pueden ser evaluados con PL el conteo de leucocitos al debut era > 100,000/mcL o tienen histología monoclonal. Veá Evaluación y Tratamiento para Compromiso por Leucemia del SNC (AML-B).  
<sup>c</sup> Tipificación HLA para pacientes considerados candidatos ideales para trasplante y que tienen un donante compatible deberían ser trasplantados en primera remisión.  
<sup>d</sup> Pacientes considerados candidatos ideales para trasplante y que tienen un donante compatible deberían ser trasplantados en primera remisión.  
<sup>e</sup> Un excelente resultado fue reportado para consolidación ambulatoria que proporciona otra opción para pacientes ancianos. Gardin C, Turlure P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood 2007;109(12):5129-5135.

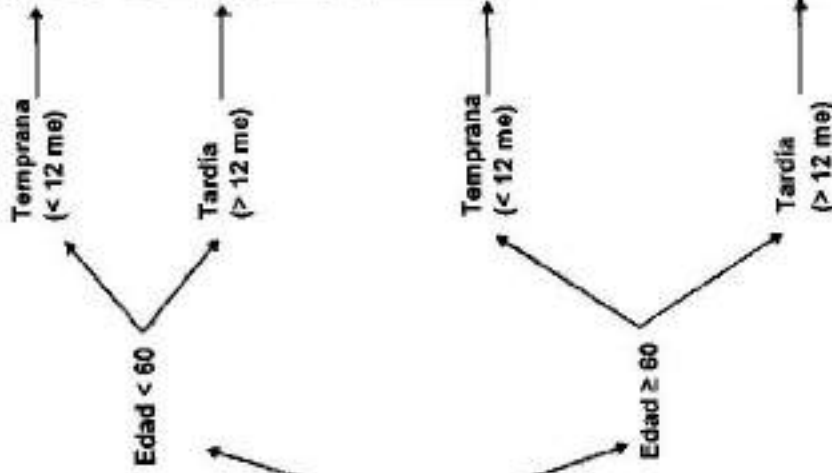
Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A o menos que se indique lo contrario.  
 Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



**VIGILANCIA  
(DESPUES DE CULMINADA LA CONSOLIDACIÓN)**

- Hemograma completo cada 1-3 meses por 2 años, luego cada 3-6 meses hasta por 5 años
- Aspirado de médula ósea sólo si el frotis periférico es anormal o hay citopenias
- Debe iniciarse búsqueda de donante alternativo (incluyendo cordón umbilical) a la primera recurrencia en pacientes aptos, concomitante se instauraran otras terapias si aún no se ha identificado un donante emparentado

**Recurrencia<sup>q</sup>**



**TERAPIA DE RESCATE**

- Ensayo clínico
- Quimioterapia de rescate<sup>xxx</sup> seguido búsqueda de donante emparentado o alternativo para TAMO
- Ensayo clínico
- Quimioterapia de rescate<sup>xxx</sup> seguido búsqueda de donante emparentado o alternativo para TAMO
- Repita el régimen de inducción inicial<sup>ii</sup>
- Ensayo clínico (preferido)
- Manejo de soporte
- Gemtuzumab ozogamicina
- Quimioterapia de rescate<sup>xxx</sup> seguido búsqueda de donante emparentado o alternativo para TAMO
- Ensayo clínico (preferido)
- Repita régimen de inducción inicial
- Gemtuzumab ozogamicina
- Quimioterapia de rescate<sup>xxx</sup> seguido búsqueda de donante emparentado o alternativo para TAMO<sup>mmn</sup>
- Manejo de soporte

<sup>q</sup> Ver Criterios de Respuesta para Leucemia Mieloide Aguda (AML-D).

<sup>xxx</sup> Recomendaciones en quimioterapia de rescate incluyen: citarabina altas dosis + antraciclina (si no lo ha recibido previamente en tratamiento), fludarabina + citarabina + idarubicina FEC.

<sup>ii</sup> La terapia de reinducción puede ser apropiada en ciertas circunstancias, como en pacientes con una primera remisión prolongada. Si se alcanza una segunda RC, luego se debería considerar la consolidación con TAMO, si es posible. El trasplante sólo debería ser considerado en el contexto de un ensayo clínico o si se alcanza una remisión.

<sup>mmn</sup> Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A o menos que se indican lo contrario.

Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos es altamente recomendada.



CLASIFICACIÓN DE RIESGOS BASADO EN CITOGENÉTICA Y ANOMALÍAS MOLECULARES

CLASIFICACIÓN DE RIESGOS	CITOGENÉTICA	ANORMALIDADES MOLECULARES
Riesgo favorable (Pronóstico favorable)	inv(16) <sup>1</sup> o t(16;16) <sup>1</sup> t(8;21) <sup>1</sup> t(15;17) <sup>1</sup>	Citogenética normal: con mutación del NPM1 o mutación aislada del CEBPA en ausencia del FLT3
Riesgo intermedio	Citogenética normal +8 t(9;11) Otros no definidos	t(8;21), inv (16), t(16;16): con mutación del c-KIT <sup>2</sup>
Riesgo desfavorable (pronóstico desfavorable)	Cariotipo Complejo (≥ 3 alteraciones citogenéticas) -5, 5q-, -7, 7q- 11q 23 – no t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22) <sup>2</sup>	Citogenética normal: Con mutación FLT3-ITD <sup>4</sup> en ausencia de mutación del NPM1

<sup>1</sup> Otras anomalías citogenéticas, además de estos hallazgos, no alteran el estado de riesgo favorable.

<sup>2</sup> LMA Filadelfia + t(9;22) considere manejar como crisis blástica en LMC. Vea Guías del NCCN de Leucemia Mieloide Crónica.

<sup>3</sup> Datos recientes indican que la presencia de mutaciones del c-KIT en pacientes con t(8;21) y en mejor grado Inv(16) confieren un riesgo más alto de recurrencia. Estos pacientes deberían ser considerados para ensayos clínicos, de ser posible.

<sup>4</sup> Mutaciones FLT3-ITD también surgen como un rasgo de pronóstico desfavorable en pacientes con cariotipo normal y estos pacientes deberían ser considerados para ensayos clínicos de ser posible. Existe controversia si las mutaciones FLT3-TKD también son de pronóstico desfavorable.

**Nota:** Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

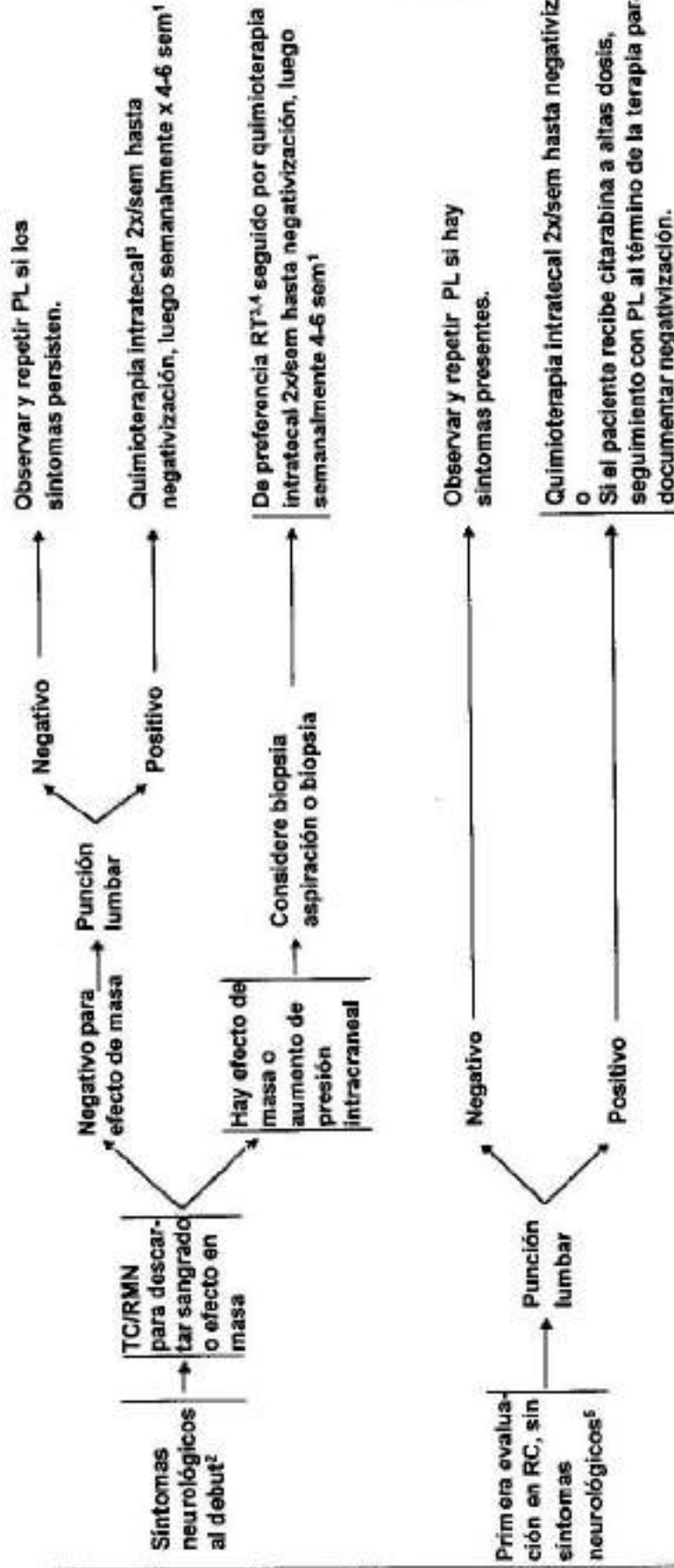
**Ensayos Clínicos:** NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



# Leucemia Mieloide Aguda

Guías de Práctica en Oncología – v.2.2010

## EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO PARA COMPROMISO POR LEUCEMIA DEL SNC<sup>1</sup>



<sup>1</sup> Mayor seguimiento del SNC según lineamientos institucionales.

<sup>2</sup> Para pacientes con signos o síntomas neurológicos groseros al debut, se deben realizar estudios imágenes adecuados para detectar enfermedad meníngea, citomas o sangrado del SNC. La PL debería realizarse si no se detectan masas, lesiones o hemorragias en los estudios de imágenes.

<sup>3</sup> La quimioterapia de inducción debería iniciarse concurrentemente. Sin embargo, para pacientes que reciben citarabina en altas dosis, ya que este agente cruza la barrera hematoencefálica, la terapia IT puede ser diferida hasta finalizar la inducción.

<sup>4</sup> El uso concurrente de RT al SNC asociada a citarabina en altas dosis, metotrexato IT o citarabina liposomal IT pueden aumentar el riesgo de neurotoxicidad.

<sup>5</sup> La PL de estudio debería considerarse en primera remisión en pacientes con morfología M4 ó M5, leucemia bifenotípica, o leucocitos al debut > 100,000/mcL.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A o menos que se indique lo contrario.  
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.





MANEJO DE SOPORTE (1 de 2)

Estas son variaciones entre instituciones pero los siguientes temas son importantes de considerar en el manejo de pacientes con LMA.

Generalidades

- Las decisiones respecto al uso y elección de antibióticos, debería hacerse de acuerdo a los organismos prevalentes y los patrones de resistencia a fármacos en las diferentes instituciones. Posaconazole ha mostrado disminuir significativamente las infecciones micóticas comparado con fluconazol.<sup>1</sup> Los resultados con otros azoles, como voriconazol, equinocandinas o anfoterina B, son similares. Los azoles no deberían ser dados durante la quimioterapia con antraciclinas o gemcitabina, ya que los azoles deterioran el metabolismo del fármaco y pueden aumentar su toxicidad.
- Puede considerarse el uso de factores de crecimiento en pacientes añosos después de haber culminado la quimioterapia. Observe que su uso puede alterar la interpretación de la médula ósea. El paciente debería estar sin GM-CSF o G-CSF por un mínimo de 7 días antes de obtenerse la médula ósea para documentar la remisión.
- Hemoderivados:
  - > Productos depletados de leucocitos usados para transfusión.
  - > Productos sanguíneos irradiados para pacientes que reciben terapia inmunosupresora (fludarabina, TAMO).
  - > Umbral para transfusión – Paquete globular para Hgb  $\leq$  8 g/dL o por guías institucionales o síntomas de anemia; plaquetas en pacientes con  $< 10,000/\text{mCL}$  o con cualquier signo de sangrado.<sup>2</sup>
  - > Debe considerarse evaluación para CMV en pacientes candidatos a TAMO.
- Prevención de lisis tumoral: hidratación con diuresis y alcalinización de orina (puede estar contraindicado en pacientes con fósforo incrementado) y allopurinol.
- Evidencia clínica de síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia o intolerancia a la medicación oral: considere rasburicase.
- Gotas de ojos con solución salina o corticoides en ambos ojos cuatro veces al día para todos los pacientes en terapia con citarabina de altas dosis hasta 24 h post finalización de citarabina.
- Pacientes recibiendo terapia con citarabina altas dosis (particularmente aquellos con función renal alterada, están en riesgo de toxicidad cerebelosa). Las evaluaciones neurológicas, incluyendo pruebas para nistagmus, trastornos del habla y dismetría deberían ser realizados antes de cada curso de citarabina.
  - > En pacientes con aumento rápido de la creatinina debido a lisis tumoral, la citarabina en altas dosis debería ser descontinuada hasta normalizar los valores de creatinina.
  - > En pacientes que desarrollan toxicidad cerebelosa, la citarabina debería suspenderse. El paciente no debería ser tratado nuevamente con citarabina en altas dosis en ciclos de tratamientos futuros. (Smith GA, Damon LE, Rugo HS, et al. High-dose cytarabine dose modification reduces the incidence of neurotoxicity in patients with renal insufficiency. J Clin Oncol 1997;15(2):833-839).

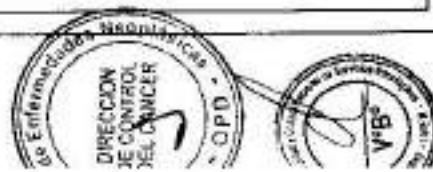
<sup>1</sup>Comely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348-359.

<sup>2</sup> Los pacientes que están allo-immunizados deberían recibir solo hemoderivados HLA específicos.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.

Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

Veá Medidas de Soporte  
(AML-C 2 de 2)



MANEJO DE SOPORTE (2 de 2)

**LPA**

- Coagulopatía clínica y sangrado evidente:
  - Manejo de coagulopatía clínica y sangrado evidente: soporte transfusional agresivo para mantener las plaquetas  $\geq 50,000/\text{mcl}$ , reemplazo de fibrinógeno con crioprecipitado y plasma fresco congelado para mantener nivel encima de  $150 \text{ mg/dL}$ . Monitoreo a diario hasta resolver la coagulopatía.
- La Leucoaféresis no es recomendada en el manejo de rutina de pacientes con hiperleucocitosis en LPA por la diferencia en la biología de la leucemia; sin embargo, en casos potencialmente mortales de leucostasis que no responden a otras modalidades terapéuticas, la leucoaféresis puede ser usada con precaución.
- Síndrome de diferenciación celular de LPA:
  - Estar alerta acerca del síndrome de diferenciación celular de LPA (fiebre, a menudo asociada con aumento de leucocitos<sup>1</sup>  $10,000/\text{mcl}$  usualmente al inicio del diagnóstico o en la recurrencia, acortamiento de la respiración, hipoxemia, efusiones pleural o pericárdica). Está indicado el monitoreo cercano del volumen de sobrecarga y estado pulmonar. Inicie dexametasona con los primeros signos o síntomas de compromiso respiratorio (hipoxia, infiltrados pulmonares, efusiones pleural o pericárdica) ( $10 \text{ mg BID}$  por 3-5 días con disminución gradual por 2 sem). Considerar la interrupción del ATRA hasta la resolución de la hipoxia.
- Monitoreo del trióxido de arsénico<sup>1</sup>
  - Antes del inicio de la terapia
    - ECG para descartar intervalo QTc prolongado
    - Electrolitos séricos (Ca, K, Mg) y creatinina
  - Durante la terapia
    - Mantener las concentraciones de K encima de  $4 \text{ mEq/dL}$
    - Mantener las concentraciones de Mg encima de  $1.8 \text{ mg/dL}$
    - Reevaluar a los pacientes con intervalo QTc absoluto  $> 500 \text{ miliseg}$  (semanalmente durante la terapia de inducción y antes de cada curso de terapia post-remisión)
- No deberían usarse factores de crecimiento mieloides (FEC).
- Pacientes con LPA en recurrencia o con hiperleucocitosis después de ATRA pueden estar en mayor riesgo de desarrollar compromiso del SNC por leucemia. La neuroprofilaxis con QT intratecal con IT está siendo evaluada en este grupo.

<sup>1</sup> Prospecto para trióxido de arsénico ([www.trisenox.com](http://www.trisenox.com))

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.  
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.

Version 2.2010, 1/20/09 © 2009 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. This guideline may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



CRITERIO DE RESPUESTA PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA<sup>1</sup>

- Estado morfológico libre de leucemia.
- Médula ósea < 5% blastos en aspirado de médula ósea con espículas
- Sin blastos con cuerpos de Auer o persistencia de enfermedad extramedular
- Si sospecha de leucemia residual, se repetirá en una semana un aspirado de MO/biopsia de hueso.
- Una biopsia de hueso debería realizarse si la muestra de AMO no contiene espículas.
- Remisión completa
  - RC morfológica - paciente sin soporte transfusional
    - ◊ Conteo de neutrófilos absolutos > 1000/mcL
    - ◊ Plaquetas ≥ 100,000/mcL
    - ◊ Sin evidencia de enfermedad residual extramedular
  - RC citogenética – citogenética normal (en aquellos con citogenética previamente alterada)
  - RC molecular – estudios moleculares negativos<sup>2</sup>
  - RCI – Existen algunos ensayos clínicos, particularmente en pacientes añosos o en aquellos con mielodisplasia previa, que incluye una variante de RC definida como CRp o CRI. Este ha sido descrita como < 5% blastos en médula ósea sin soporte transfusional pero con persistencia de citopenias (usualmente trombocitopenia).
- Remisión parcial<sup>3</sup>
  - Reducción de al menos 50% en el porcentaje de blastos hasta 5 a 25% en aspirado de médula ósea y normalización del conteo hematológico, como se describe arriba.
- Pacientes que no alcanzan respuesta completa son considerados falla al tratamiento.
- Recurrencia después de respuesta completa es definida como reaparición de blastos en sangre periférica o hallazgo de más del 5% de blastos en médula ósea, no atribuible a otra causa (eg. regeneración de médula ósea después de terapia de consolidación) o recurrencia extramedular.

<sup>1</sup> Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the international working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2003;21(24):4642-4649

<sup>2</sup> Esto es clínicamente relevante sólo en LPA y leucemia Ph+ hasta la fecha.

<sup>3</sup> Las RPs solo son útiles para evaluar la actividad potencial de nuevos agentes de investigación, a menudo en ensayos Fase I y no deberían ser considerados un objetivo para la terapia estándar.

Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2A a menos que se indique lo contrario.  
Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor método de cualquier paciente con cáncer es un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos especialmente fomentada.



**MONITOREO DURANTE LA TERAPIA**

**Inducción**

- Hemograma con fórmula diferencial, conteo de plaquetas diarias (conteo diferencial diario durante quimioterapia e interdiario después de recuperación de leucocitos > 500/mcL hasta recuperación hematológica o documentación de leucemia persistente), conteo de plaquetas a diario durante la hospitalización hasta recuperación de plaquetas sin apoyo transfusional.
- Perfil químico, incluye electrolitos, urea, creatinina, ácido úrico y PO<sub>4</sub> (fósforo), a diario al menos durante el inicio del tratamiento hasta que el riesgo de lisis tumoral haya pasado. Si el paciente está recibiendo agentes nefrotóxicos, se requiere un monitoreo más cercano durante el periodo de hospitalización.
- Aspirado de MO/biopsia de hueso 7-10 días después del término de la quimioterapia basada en citarabina para documentar hipoplasia. Si la hipoplasia no es documentada o no se puede determinar, se repite la biopsia en 7-14 días para descartar persistencia de leucemia. Si hay hipoplasia, repita la biopsia de hueso al momento de la recuperación hematológica para documentar remisión. Si la citogenética fue inicialmente anormal, incluya citogenética como parte de la documentación de remisión.

**Terapia post-remisión:**

- Hemograma con fórmula diferencial, conteo de plaquetas 2 veces/sem durante la quimioterapia.
- Perfil químico, electrolitos diarios durante la quimioterapia
- Monitoreo ambulatorio post-quimioterapia: hemograma con fórmula diferencial, conteo de plaquetas y electrolitos 2-3 veces/sem hasta recuperación hematológica.
- Aspirado de médula ósea sólo si el conteo de sangre periférica es anormal o no hay recuperación hematológica dentro de las 5 semanas.
- En pacientes con hallazgos de alto riesgo, incluyendo citogenética de pronóstico desfavorable, LMA secundaria a tratamiento previo, antecedente de SMD o pacientes que requieran 2 ó más inducciones para alcanzar RC, están en mayor riesgo de recurrencia y pueden ser considerados para búsqueda temprana de donante no emparentado, como se indica en AML-8

*Nota: Todas las recomendaciones están en la categoría 2B a menos que se indique lo contrario.*

*Ensayos Clínicos: NCCN cree que el mejor manejo de cualquier paciente con cáncer es en un ensayo clínico. La participación en ensayos clínicos es especialmente fomentada.*



## Discusión

### Categorías del NCCN de Evidencia y Consenso

**Categoría 1:** La recomendación se basa en la evidencia de alto nivel (ej. Ensayos clínicos controlados randomizados) y hay consenso uniforme del NCCN.

**Categoría 2A:** La recomendación se basa en la evidencia de menor nivel y hay consenso uniforme del NCCN.

**Categoría 2B:** La recomendación se basa en la evidencia de menor nivel y hay consenso no uniforme del NCCN (pero sin mayor desacuerdo).

**Categoría 3:** La recomendación se basa en cualquier nivel de evidencia pero desacuerdo.

**Cualquier recomendación es de categoría 2A a menos que se diga lo contrario.**

### Generalidades

Aproximadamente 12, 810 personas serán diagnosticadas con LMA en el 2009, y 9,000 pacientes morirán de esta enfermedad.<sup>1</sup> Al aumentar la edad de la población general, la incidencia de LMA, junto con la de mielodisplasia, va en aumento. Igual de perturbador es el aumento de la incidencia de mielodisplasia relacionada al tratamiento y leucemia en sobrevivientes de cáncer en su niñez o juventud, como son el linfoma de Hodgkin, linfoma non Hodgkin, sarcomas, cáncer de mama y testicular. La radiación ionizante y la exposición laboral a bencenos y petroquímicos están asociados a la LMA.<sup>2</sup>

Los médicos miembros del panel sobre LMA del NCCN han convenido actualizar todos los años las guías de prácticas clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la LMA del adulto. Los ensayos clínicos han llevado a mejoras significativas en el tratamiento en algunas áreas, principalmente la leucemia promielocítica aguda (LPA). Sin embargo,

grandes ensayos clínicos recientemente han resaltado la necesidad por renovar e innovar las estrategias de tratamiento en pacientes adultos con LMA, ya que los resultados en este grupo de pacientes no ha variado sustancialmente en las últimas tres décadas.

El panel del NCCN para LMA ha enfocado sus esfuerzos en plantear opciones de tratamiento razonables basadas en los ensayos clínicos recientes y datos en ciencias básicas, pudiendo identificar nuevos factores de riesgo y estrategias de tratamiento. En algunas áreas los miembros del panel tienen opiniones divergentes acerca del riesgo relativo y los beneficios sobre diversas opciones de tratamiento. Por ello estas guías significan un esfuerzo en incluir la racional del porqué elegir algunos tratamientos en algunas categorías.

### Evaluación Inicial

La evaluación inicial tiene dos objetivos. El primero es definir el proceso de la enfermedad incluyendo factores como 1) exposición previa a tóxicos 2) mielodisplasia, y 3) anomalías cariotípicas y moleculares que puedan proveer información pronóstica que pueda tener impacto sobre la quimio-responsividad y riesgo de recurrencia. El segundo objetivo es enfocar en los factores específicos del paciente, incluyendo comorbilidades que puedan afectar la capacidad individual para tolerar la quimioterapia. Ambos factores, los inherentes a la enfermedad y los del paciente son tomados en consideración en las decisiones terapéuticas.

Existen dos sistemas usados comúnmente por los patólogos para clasificar a las enfermedades hematopoyéticas. La clasificación French-American-British (FAB) basada en la morfología apoyada en las tinciones citológicas y que también incorpora citometría de flujo para definir un inmunofenotipo que separa los blastos de la estirpe mieloide de los linfoides. De esta forma la leucemia mieloide aguda es subcategorizada en ocho entidades basada en sus grados de diferenciación. La clasificación FAB (1976) marca la diferencia entre las mielodisplasias de alto grado (MDS) y la LMA en 30% de blastos.



La clasificación de la OMS de 1999 fue designada para incluir nuevos factores pronósticos como los marcadores moleculares, translocaciones cromosómicas y evidencia de displasia, ya sea por morfología o historia previa que puedan predecir la capacidad de respuesta biológica, permitiendo a los médicos identificar subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de estrategias específicas de tratamiento.<sup>3</sup> Esta clasificación ha creado un mínimo de 17 subclases de LMA. Basado en datos epidemiológicos que indican que la sobrevida es igual de pobre para SMD con 20 a 30% de blastos que con LMA con más de 30% de blastos. LA OMS bajó el umbral para diagnóstico de LMA a un 20% y retiró la categoría de SMD de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (AREB-T). Además, la OMS permite el diagnóstico de LMA a pesar del porcentaje de blastos en médula ósea en pacientes con hematopoyesis anormal y anomalías citogenéticas clonales características en pacientes con t(15;17), t(8;21) e inv(16) o t(16;16).

En el 2003 el International Working Group for the Diagnosis and Standardization of Response Criteria aceptó los criterios citotímicos e inmunofenotípicos de la OMS como el estándar para el diagnóstico de LMA, incluyendo el reporte de displasia por morfología.<sup>4</sup> Sin embargo, hasta el momento, no hay evidencia de que la displasia represente un factor de riesgo independiente, como sí lo es la citogenética de pronóstico desfavorable.

Basado en las recomendaciones del International Working Group, algunos grupos cooperativos y varios estudios institucionales fase II y ensayos farmacéuticos han adoptado el valor umbral para blastos en médula ósea de la OMS como diagnóstico de LMA, al igual que sus definiciones de remisión completa (RC) y otras categorías de respuesta. Actualmente, algunos de los grandes estudios de los grupos cooperativos mantienen los criterios FAB para poder compararlos con las poblaciones de estudio de los grandes ensayos fase III en el cual el brazo control de un estudio actual está basado en los resultados de un estudio previo que ha usado las definiciones FAB.

El International Working Group revisó los criterios diagnósticos y de respuesta para LMA en el 2001 para reflejar el actual entendimiento de esta enfermedad<sup>4</sup> (AML-D). No obstante apenas un 75% de los pacientes con leucemia aguda pueden ser divididos en linfóide y mielóide basado en citotímica de rutina, el inmunofenotipo es necesario para hacer un diagnóstico apropiado en un subgrupo de pacientes, particularmente aquellos con morfología indiferenciada o mínimamente diferenciada (LMA-MO). En muchas instituciones el inmunofenotipo tiene una disponibilidad más rápida que la citotímica, facilitando de esta forma un inicio temprano de la terapia. El inmunofenotipo de marcadores linfóides y mielóides es importante para identificar los casos de LMA que podrían salir negativos para mieloperoxidasa (MPO) o combinado con esterases para leucemia linfática aguda, lo cual requiere la presencia de al menos dos marcadores linfóides, la mayoría son TdT positivos. Las guías sugieren que pueden usarse cualquiera de estas técnicas complementarias a discreción de los departamentos de patología de cada institución en particular. Algunos casos aún con esto pueden expresar antígenos linfóides y mielóides en las células leucémicas. Estos casos requerirán ser consultados con un hematopatólogo experimentado. La expresión aberrante producto de la diferenciación de antígenos presente al diagnóstico puede permitir el rastreo de células residuales anormales por citometría de flujo en las muestras de seguimiento que pudiesen parecer normales por morfología convencional. Sin embargo, el rol del inmunofenotipo y de los marcadores moleculares para monitorizar la enfermedad mínima residual en adultos con LMA continúa siendo un área de interés en investigación.

A pesar de que la información citogenética es desconocida al momento de iniciar al tratamiento en pacientes con LMA de novo, el cariotipo representa el factor pronóstico individual más importante para predecir tasa de remisión, recurrencia y sobrevida global. En una revisión retrospectiva, de 1 213 pacientes con LMA tratados en los protocolos del CALGB, la tasa de sobrevida a 5 años fue del 55% para los pacientes con citogenética favorable, 24% para los pacientes de riesgo intermedio y 5% para aquellos con citogenética de pronóstico desfavorable.<sup>5</sup> La importancia de obtener muestras adecuadas en médula ósea o sangre<sup>6</sup> 28

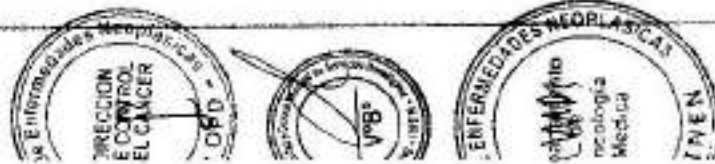


periférica al diagnóstico para hacer un cariotipo adecuado, así como para sondas de FISH para las anomalías más comunes. En adición al análisis de citogenética básica, nuevos marcadores moleculares están ayudando a refinar los grupos pronósticos. Estos incluyen a la tirosina quinasa FMS-like 3 (FLT3), c-KIT, miembros de la nucleosmina 1 (NPM1) y mutaciones del CEBP-A (CCAAT) enhancer binding protein (alpha).<sup>6-14</sup> Actualmente no hay pruebas disponibles para estos marcadores moleculares en la comunidad general; es importante preservar cantidades adicionales de médula ósea criopreservada desde el momento del diagnóstico para posibles usos en el futuro. Las dos mutaciones moleculares más frecuentes con impacto pronóstico son la duplicación interna en tándem del FLT3 (FLT3-ITD) gen que codifica el receptor transmembrana del factor de crecimiento y mutaciones del gen NPM1 que codifica una proteína de pasaje rápido (shuttling) dentro del nucleolo. Ambos pueden ser encontrados con frecuencia como mutaciones aisladas o dobles en pacientes con cariotipo normal. La mutación única del NPM1 la cual se localiza en el citoplasma confiere una ventaja de supervivencia en pacientes con cariotipo normal al igual que en los pacientes con citogenética favorable.<sup>5,14</sup> Varios estudios recientes con gran número de pacientes han estudiado el impacto de la duplicación parcial en tándem de las mutaciones del FLT3 como un predictor independiente de supervivencia libre de recurrencia.<sup>6,9</sup> En un estudio, los pacientes con mutación o duplicación en tándem del FLT3, como mutación única en un cariotipo normal tiene una supervivencia a 5 años del 20% Vs 42% de aquellos sin anomalías en el FLT3. Los pacientes que tiene mutaciones del NPM1 y FLT3 tienen un pronóstico intermedio entre ambos grupos. Las duplicaciones internas en tándem del gen mixed lineage leucemia (MLL) también han sido asociadas con pobre pronóstico. En pacientes con cariotipo favorable t(8;21) o inv(16), la presencia de la mutación c-Kit incrementa significativamente el riesgo de recurrencia.<sup>7,12,13</sup> Mientras ninguna de estas anomalías afecte el tratamiento inicial, las mismas proveen información que puede influenciar una subsecuente decisión terapéutica. La investigación dentro de la biología básica de la leucemia usa muestras almacenadas de los estudios clínicos los cuales pueden proveer la clave de las vías

celulares alteradas las cuales pueden llevar hacia nuevas opciones de tratamiento. La nueva estratificación de riesgos que incorpora la data molecular junto con la citogenética se encuentra resumida en [AML-A](#).

La presentación extramedular, incluyendo el compromiso del SNC es un evento poco frecuente en la LMA. Los pacientes con signos o síntomas evidentes de compromiso del SNC al inicio deben ser evaluados por imágenes para descartar sangrado, enfermedad leptomeningea o masas en el cerebro o la médula espinal (vea [AML-B](#)). Si los síntomas persisten y el sangrado o masa intracraneal es descartado, el paciente debe tener una punción lumbar (PL) para fines diagnósticos y posiblemente terapéuticos una vez que la coagulopatía ha sido corregida y se cuente con un adecuado soporte de plaquetas. El despistaje con PL de estudio de inicio en LMA no es rutinario. Sin embargo, para los pacientes con alto riesgo de compromiso del SNC, como los pacientes con diferenciación monocítica (M4 ó M5) o hiperleucocitosis al debut (> 100,000/mm<sup>3</sup>), una PL diagnóstica debe incluirse como parte de la documentación de remisión.

Las coagulopatías son muy comunes en la presentación de muchas leucemias; es una buena práctica clínica el hacer el despistaje de este problema, como parte inicial del plan de trabajo, con tiempo de protrombina (TP), tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y fibrinógeno, es necesario antes de realizar cualquier procedimiento invasivo. La necesidad de una evaluación cardiovascular debe ser evaluada de manera individual, según los factores de riesgo de cada paciente, historia familiar o patologías previamente tratadas con drogas cardiótóxicas o si ha recibido antes radiación torácica. El Antígeno Humano Leucocitario (HLA en inglés) debe realizarse en todos los pacientes nuevos con LMA en quienes el trasplante allogenico con células madre hematopoyéticas sea una opción. La tipificación del HLA en miembros de una familia es recomendado para los pacientes menores de 55 años que no tengan una citogenética de riesgo favorable. La tipificación de tejido debería incluir la búsqueda de donantes no emparentados en pacientes menores de 55 años que



tengan cariótipos o alteraciones moleculares de alto riesgo, antecedente de mielodisplasia o LMA secundaria al tratamiento oncológico previo. En el grupo de alto riesgo, una búsqueda de un donador debe empezar mientras el paciente se recupera de la quimioterapia de inducción en vez de esperar a que se alcance la remisión. Varias instituciones usan la tipificación del HLA para elegir donantes de plaquetas para pacientes allo-inmunizados.

Al completar el plan de trabajo inicial las leucemias pueden ser clasificadas a grosso modo en leucemia promielocítica aguda (LPA), leucemia mieloide aguda (LMA) o leucemia linfática aguda (LLA), las siguientes guías hablan del manejo de LPA y LMA en adultos.

Para los pacientes que debutan con enfermedad extramedular solitaria (frecuentemente descrita como sarcoma granulocítico o cloroma) sin enfermedad en médula ósea, el tratamiento inicial sigue siendo quimioterapia de inducción. La radioterapia o resección quirúrgica debe ser incorporada al mismo tiempo que la quimioterapia sistémica en situaciones de emergencia, pero estas modalidades, si fuesen necesarias, deben aplazarse hasta tener recuperación hematológica a fin de evitar una toxicidad excesiva.

### Principios del Tratamiento

El tratamiento de las leucemias agudas ha sido dividido en quimioterapia de inducción y terapia post-remisión (o consolidación). A pesar que obtener remisión es el primer paso en el control de la enfermedad, es también importante que el paciente se recupere de la fase de inducción de manera que esté en condiciones de tolerar los tratamientos subsiguientes que son más intensos durante la consolidación para alcanzar el control de la enfermedad. Los pacientes que no reciban terapia post-remisión recaerán, generalmente dentro de los 6 a 9 meses. La estrategia de inducción se puede ver influenciada por las características individuales del paciente, como la edad, comorbilidades del paciente que afectan su status performance y mielodisplasia pre-existente. Esto es particularmente cierto en los

pacientes añosos con LMA. Los pacientes cuyo estatus performance los haga candidatos inadecuados para terapia antineoplásica con regímenes estándares son susceptibles a ensayos clínicos que usen agentes epigenéticos, enfocados en esta población generalmente subatendida. Si los ensayos clínicos no son una opción entonces las terapias de baja intensidad o medidas de soporte pueden ser una opción apropiada. Las estrategias para la consolidación están basadas en el riesgo potencial de recurrencia, siendo los pacientes con riesgo más alto los que reciban las terapias más agresivas. Las mutaciones citogenéticas o moleculares, las cuales están resumidas en **AML-A**, son el indicador pronóstico más significativo en cuanto a remisión de larga data, junto a la no remisión completa luego del primer ciclo de quimioterapia de inducción y volumen tumoral ( $\geq 100,000/\text{mcl}$  leucocitos), todos lo mencionados son factores de mal pronóstico. Hay muchos puntos durante el tratamiento donde se evalúa la respuesta alcanzada, basado en la citomorfología de la médula ósea, al igual que las respuestas citogenéticas y moleculares. Las definiciones de respuesta completa, parcial y recurrencia se mencionan en **AML-D**, y el seguimiento durante el tratamiento está resumido en **AML-E**. Finalmente, todos los pacientes requieren terapia de soporte intensa relacionada ya sea a la leucemia (por ejemplo, ísis tumoral) y los efectos adversos de la quimioterapia. Las medidas de soporte están resumidas en **AML-C**.

### Leucemia Promielocítica Aguda (LPA)

La LPA tiene una morfología distintiva y su presentación clínica comprende la coagulopatía lo cual lo ubica de manera aparte de los otros subgrupos de morfologías FAB. La traslocación del gen de la leucemia promielocítica (LPA) ubicado en el cromosoma 15 junto al gen del receptor alfa de ácido retinoico (RAR) ubicado en el cromosoma 17 produce una proteína de fusión que puede ser monitorizada cuantitativamente usando reacción de cadena de polimerasas (PCR en inglés) para confirmar el "volumen tumoral" restante y finalmente confirmar la "remisión molecular". La habilidad única de todos los ácidos trans-retinoicos (ATRA) es producir diferenciación en los blastos





de LPA, pudiendo revertir la coagulopatía que es la mayor causa de muerte durante la inducción. Para disminuir la mortalidad debido a coagulopatía en la inducción temprana, los pacientes con un diagnóstico presuntivo de LPA basado en morfología, inmunofenotipo y/o coagulopatía asociada a CID deben iniciar lo antes posible ATRA y antitransfúricos sin esperar la confirmación molecular. Si el diagnóstico clínico inicial de LPA no se confirma por FISH o PCR se discontinuará ATRA para continuar con una inducción estándar de LMA.

#### Terapia de Inducción para pacientes con LPA

La evolución de las estrategias de tratamiento en LPA es una de los logros más gratificantes de la hematología moderna. Basado en la observación clínica y bien documentado sobre ensayos nacionales e internacionales. Como agente único el ATRA ha reportado tasas de remisión completa del 85% por el grupo de estudio de Shanghai en 1988.<sup>15</sup> El primer estudio de North American Intergruop confirmó un 70% de tasa de remisión completa con ATRA como agente único, estas tasas son similares a las alcanzadas con las dosis convencionales de citarabina (ARA-C) y daunorubicina.<sup>16,17</sup> El estudio francés APL 93 comparó ATRA seguido de quimioterapia (ARA-C y daunorubicina) con ATRA asociado a quimioterapia. La tasa de remisión completa fue del 92% en ambos brazos pero la tasa de recurrencia a dos años fue del 6% en el brazo de combinación con ATRA más quimioterapia vs 16% en el brazo secuencial.<sup>18,19</sup> Los regímenes de inducción utilizados en el estudio italiano GIMEA 93 y el español PETHEMA LPA94 fueron con idarubicina más ATRA, encontrándose una tasa de remisión completa del 95% lo cual hizo surgir la pregunta acerca de la utilidad de la citarabina en la inducción para LPA.<sup>20,21</sup> Se ha visto con frecuencia que los pacientes con un conteo elevado de leucocitos presentan una enfermedad de alto riesgo debido a la alta probabilidad de muerte durante la inducción y por el aumento en la tasa de recurrencias. Como consecuencia del estudio PETHEMA LPA94, Sanz et al diseñaron una estratificación de riesgos basados sólo en el conteo de leucocitos y plaquetas al debut. En este estudio los regímenes de inducción fueron los mismos (idarubicina y ATRA) pero el ATRA fue sumado a los

cursos de consolidación 1 al 3 para todos, excepto en los pacientes de bajo riesgo (leucocitos  $\leq 10,000$  y plaquetas  $> 40,000/\text{mcl}$ ) La tasa de remisión completa en este estudio fue del 91% con casi todas las fallas atribuidas a hemorragia, infección o síndrome de diferenciación celular. Los factores predictivos de muerte durante la inducción son leucocitos mayor de 10,000/mcl, edad mayor de 60, creatinina mayor o igual de 1.4 y sexo masculino.<sup>22,23</sup>

En el 2006, Aedes et al publicaron los resultados del estudio francés APL2000 en el cual 340 pacientes menores de 60 años con leucocitos menores de 10,000/mcl fueron randomizados para recibir ATRA y daunorubicina en inducción con o sin citarabina junto con aquellos randomizados al brazo de citarabina también recibiendo este fármaco en consolidación.<sup>24</sup> Los pacientes con leucocitos mayores de 10,000/mcl o por encima de 60 años recibieron citarabina. Mientras que las tasas de remisión completa fueron similares en ambos brazos (99% con y 94% sin ARA-C), aquellos que recibieron citarabina tuvieron una menor incidencia acumulativa de recurrencias a 2 años, lo cual se tradujo en una mejora en la tasa de sobrevida (93% a 2 años con ARA-C y 79% sin ARA-C). En pacientes con leucocitos mayores de 10,000/mcl la tasa de respuesta completa fue del 97% y la sobrevida libre de enfermedad a 2 años fue del 89% para aquellos menores de 60 años y 79% para aquellos mayores de 60 años. Un reporte reciente de los análisis conjuntos de los estudios PETHEMA 99 y el francés LA 2000 en pacientes menores de 65 años mostraron que en pacientes que debutan con menos de 10,000 leucocitos/mcl, las tasas de remisión fueron similares pero las tasas de recurrencia a los 3 años fueron menores (4.2%) en el estudio PETHEMA que en el estudio que contiene régimen con citarabina (14.3%) ( $P=0.03$ ). Sin embargo para pacientes con más de 10,000 leucocitos/mcl al debut el régimen que contiene ARA-C tiene una mejor tasa de remisión completa (95% comparada con 84%) y una mejor sobrevida a 3 años (92 Vs. 81%) ( $P=0.18$ ).<sup>25</sup> El segundo estudio del North American Intergruop también usó ATRA, daunorubicina y citarabina con similares tasa de remisión completa iniciales.



En resumen, se han obtenido tasas de remisión completa comparables usando ATRA más daunorubicina y citarabina que con idarubicina más ATRA como terapia de inducción. Estos estudios han establecido un consenso basado en la evidencia, mencionando que la combinación de ATRA más una quimioterapia en base a antraciclínicos es el estándar actual de tratamiento en los pacientes diagnosticados de novo con LPA.

Basados en esta información para el manejo de LPA, el panel recomienda que los pacientes con LPA deben ser tratados de acuerdo a uno de los regímenes establecidos por los estudios clínicos. El panel también sugiere usar solamente el modelo de régimen de un estudio y no combinar los regímenes de inducción de un estudio con los de consolidación de otro. Los pacientes con LPA que puedan tolerar los antraciclínicos son estratificados en grupos de riesgo basados en el conteo de leucocitos al debut. Pacientes con leucocitos mayor o igual a 10,000/mcl son considerados de alto riesgo, mientras que aquellos con menos de 10,000/mcl leucocitos son considerados de riesgo intermedio o bajo. En general el panel ha enlistado preferentemente regímenes que son de eficacia equivalente para un grupo de riesgo dado basado en su utilidad de administración.

Para pacientes de riesgo intermedio o bajo (leucocitos al debut menor de 10,000/mcl) el panel recomienda una inducción con ATRA e idarubicina (categoría 1) o ATRA con daunorubicina y citarabina (categoría 1) o recluir al paciente en un ensayo clínico. Para los pacientes de alto riesgo el panel tiene un ligera preferencia sobre ATRA más daunorubicina y citarabina, en vez de ATRA más idarubicina debido a la alta tasa de sobrevida libre de enfermedad a 2 años con el régimen con citarabina, a pesar de que las tasas de remisión completa son muy similares. Actualmente el North American Intergroup está reclutando en un ensayo clínico pacientes nuevos con LPA de alto riesgo a los cuales incorpora en el tratamiento con trióxido de arsénico y gentuzumab ozogamicina con ATRA.

Recientemente, ha habido interés en eliminar los antraciclínicos de los regímenes de inducción. El trióxido de arsénico ha sido reportado como un potente promotor de la apoptosis en células de LPA.<sup>27,28</sup> En el 2004 Shen et al publicó los resultados de ATRA como agente único Vs trióxido de arsénico como agente único (ATO) o la combinación de ambas drogas. Mientras las tasas de RC exceden el 90% en los tres brazos, la disminución de la proteína de fusión PML/RAR alfa medida por PCR cuantitativo fue significativamente más alta en la combinación. La recuperación hematológica fue más rápida y la sobrevida libre de recurrencia fue mejorada a 18 meses.<sup>29</sup> Subsecuentemente Estey et al usó una combinación similar de ATRA y ATO para tratar 25 pacientes con LPA de riesgo bajo/intermedio.<sup>30</sup> Diecinueve pacientes de alto riesgo fueron tratados usando el mismo régimen combinado con gentuzumab ozogamicina 9 mg/m<sup>2</sup> en el día 1 de la terapia de inducción. Se alcanzó remisión completa en 24 de 25 pacientes con enfermedad de bajo riesgo y 15 de 19 pacientes con enfermedad de alto riesgo. Los autores sugieren que ATRA más ATO podría ser una quimioterapia alternativa en pacientes con LPA no tratada de riesgo bajo e intermedio y combinada con gentuzumab ozogamicina, podría mejorar el resultado en pacientes con alto riesgo. Las guías del NCCN indican que ATRA más ATO es una alternativa para pacientes que no pueden tolerar la terapia con antraciclínicos (AML-2). Este régimen de inducción puede ser de particular interés en pacientes con LPA mayores de 60 años.<sup>31,32</sup> El panel recomienda considerar la adición de gentuzumab para este régimen de inducción en pacientes de alto riesgo o si desarrolla leucocitosis (leucocitos por encima de 30,000/mcL) durante la inducción.

#### *Medidas de soporte para LPA durante inducción*

La terapia para LPA está asociada a menudo con una constelación de síntomas y anomalías fisiológicas, incluyendo retención de fluidos, disnea, hipotensión episódica, infiltrados pulmonares y efusiones pleural o pericárdica ahora referida como "síndrome de diferenciación celular". Puede ocurrir con ATRA o ATO como agentes únicos o en combinación. El síndrome de diferenciación celular junto con los



eventos hemorrágicos, son las principales causas de muerte durante la inducción. El reconocimiento temprano e iniciación pronta de esteroides son claves para enfrentar estas complicaciones. El panel ha proporcionado recomendaciones para este manejo (vea AML-C) en la sección de medidas de soporte. En algunos estudios, las tasas de mortalidad y morbilidad fueron evaluadas cuando los corticosteroides fueron administrados profilácticamente en pacientes con cuentas de leucocitos altas.<sup>21,22</sup> A principios de este año Kelaïdi et al evaluó los resultados de pacientes con leucocitosis (mayor que 10,000/mcL) enlistados en APL93 y APL2000.<sup>34</sup> Las medidas de soporte tuvieron un impacto sobre la mortalidad en inducción temprana, se usó dexametasona 10 mg/12 horas comenzando el día 1 para los pacientes en el APL2000. La tasa de muerte temprana del síndrome de diferenciación celular cayó de 8/139 en el ensayo APL93 a 2/133 en el ensayo APL2000. El panel del NCCN recomienda adición de esteroides profilácticos en pacientes con leucocitos por encima de 30,000/mcL para prevenir el síndrome de diferenciación celular (AML-3). Profilaxis del SNC. En el ensayo francés APL2000 los pacientes con leucocitos > 10,000 recibieron cinco dosis de quimioterapia intratecal usando una combinación de metotrexato, citarabina y esteroides. Esto comienza desde la recuperación hematológica luego de la inducción. Así como recibir más altas de citarabina (2 gr/m<sup>2</sup>) durante el ciclo 2 de consolidación comparado con 1gr/m<sup>2</sup> en el APL93. No hubo recurrencias en SNC en el APL2000 Vs 5 casos en el APL93. Mientras el ensayo original usó citarabina altas dosis como segunda consolidación, algunos investigadores sugieren el uso de citarabina altas dosis más temprano, particularmente en aquellos que no reciben QT intratecal para la profilaxis.

#### Terapia de consolidación en pacientes con LPA

Ya que la acción de diferenciación del ATRA ocurre en un periodo de tiempo más amplio que la citorreducción con quimioterapia convencional, las evaluaciones tempranas de la médula ósea para catalogar respuesta en los días 7-14 post-inducción son engañosas y puede llevar a dar más tratamiento del necesario. Por tanto, una

evaluación de la médula ósea no es recomendada hasta que se haya recuperación hematológica usualmente a las 4-6 semanas post terapia. El cariotipo usualmente se "normaliza" en este punto también pero la remisión molecular a menudo requiere al menos dos ciclos de consolidación. Los criterios de respuesta están resumidos en AML-D.

La meta de la terapia de consolidación para LPA es la conversión de una remisión morfológica y citogénica en una remisión molecular durable. La fecha de los dos ensayos PETHEMA secuenciales<sup>21-23</sup> que produjeron el modelo de riesgo actual fue usada para construir los ensayos subsiguientes que intensifican la terapia para los grupos de alto riesgo. En el segundo ensayo PETHEMA (LPA99), 15 días de ATRA (45 mg/m<sup>2</sup>) fueron añadidos a cada uno de los tres ciclos de consolidación con antraciclínicos. Para el grupo de bajo riesgo no hubo diferencia en las tasas de recurrencia (3-6%) o SLE a los tres años (93-97%) con el grupo ATRA comparado a una consolidación similar sin ATRA en el ensayo LPA94.<sup>23</sup> Para el grupo de riesgo intermedio, la tasa de recurrencia fue del 2.5% Vs 14% en el control histórico con una SLE a 3 años del 97% Vs 82%. Aunque la adición de ATRA al grupo de alto riesgo mejoró la recurrencia y la SLE, aún hay lugar para mejoras en la tasa de recurrencia del 21% y una SLE a 3 años del 77%. En el APL2000 francés que randomizó consolidación con citarabina y daunomicina sin ATRA, los grupos de riesgo bajo e intermedio tuvieron una SLE a 2 años del 93% con citarabina vs. 77% para el grupo sin citarabina.<sup>24</sup> Por tanto los resultados para la consolidación con antraciclínicos más ATRA o antraciclínicos más citarabina son comparables en pacientes con LPA de riesgo intermedio. En el APL2000 francés todos los pacientes de alto riesgo menores de 60 años recibieron citarabina que al parecer ofrece algún beneficio con una SLE a 2 años del 89%.<sup>25</sup>

El rol del ATO en la terapia de consolidación seguida de regímenes de inducción con ATRA más quimioterapia han sido apoyada por los resultados del segundo ensayo del North American Intergroup.<sup>26</sup> En este ensayo, los pacientes que fueron randomizados para recibir dos



cursos de 25 días con ATO (5 días por semana por 5 semanas) inmediatamente después de alcanzar RC y seguido de un régimen de post-remisión estándar con dos cursos más de ATRA más daunorubicina tuvo una sobrevida libre de eventos y global significativamente mejor que aquellos que recibieron sólo los dos cursos de ATRA más quimioterapia, particularmente en pacientes de alto riesgo.<sup>35</sup> Sin embargo, los resultados globales no parecen ser superiores a otros programas de consolidación menos complejos en cualquiera de los dos ensayos europeos más recientes. El período de consolidación en el protocolo del North American Intergroup es más largo y tal vez más difícil para algunos pacientes.

Para pacientes con enfermedad de alto riesgo, el panel sugiere la inclusión de citarabina como se hizo en el ensayo francés<sup>24</sup> o ATO como se hizo en el ensayo del Intergroup de Estados Unidos para consolidación.<sup>35</sup> Cuando se usan regímenes conteniendo citarabina, los ajustes de dosis de citarabina pueden ser necesarios para pacientes mayores o pacientes con disfunción renal.

#### ***Terapia de Post-Consolidación o de Mantenimiento para pacientes con LPA***

Siguiendo la terapia de consolidación, los pacientes son evaluados para remisión molecular usando técnicas de RT-PCR en las muestras de médula ósea. Para aquellos que son PCR negativos, un curso de 1-2 años de terapia de mantenimiento con ATRA ha sido recomendado, el cual puede ser combinado con 6-mercaptopurina (6-MP) y metotrexato (AML-3).

Las recomendaciones para ATRA de mantenimiento surgieron de varios ensayos tempranos que mostraron una sobrevida libre de recurrencia superior para pacientes recibiendo sólo ATRA o en combinación como mantenimiento. El ensayo francés APL93 mostró tasas de recurrencia disminuidas a 2 años para ATRA (21%), 6-6MP y metotrexato (13%) y ATRA más 6MP y metotrexato (8%), versus ningún mantenimiento (35%).<sup>18</sup> El primer ensayo del Intergroup de

Estados Unidos mostró ventajas en la sobrevida libre de enfermedad en pacientes que recibieron ATRA de mantenimiento versus ningún mantenimiento.<sup>17,18</sup> Sin embargo, existe información acerca del ensayo AIDA que sugiere que no hubo beneficio en el mantenimiento en pacientes que son negativos molecularmente al final de la consolidación.<sup>36</sup> El rol de la quimioterapia de mantenimiento permanece incierta, particularmente para pacientes con enfermedad de bajo riesgo que alcanzan una remisión molecular al final de la consolidación. Un estudio cooperativo internacional (SWOG 0521) está diseñado para examinar la necesidad de mantenimiento en pacientes de riesgo bajo/intermedio. Los estudios que muestran beneficio con mantenimiento fueron llevados a cabo antes del uso de ATRA en consolidación.<sup>17,18</sup> La información contradictoria indica que el beneficio del mantenimiento depende de la inducción previa y la terapia de consolidación. Por tanto, sería apropiado usar el mantenimiento junto con los protocolos en los cuales se ha mostrado beneficioso.

El monitoreo por RT-PCR debería realizarse en muestras de médula ósea al final de la consolidación para documentar la remisión molecular. El subsecuente monitoreo por PCR puede hacerse en sangre periférica, aunque usar la muestra de médula ósea es más sensible y podría dar signos tempranos de recurrencia. El monitoreo es recomendado como mínimo cada 3 meses por 2 años durante el mantenimiento para detectar recurrencia molecular en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y alto. Las experiencias clínicas indican que el riesgo de recurrencia en pacientes con enfermedad de bajo riesgo que están en remisión molecular al término de la consolidación es baja y el monitoreo podría no ser necesario fuera del contexto de un ensayo clínico. Con el nivel de resolución actual, un cambio del PCR de negativo a positivo debería confirmarse en médula ósea en un laboratorio confiable luego de 4 semanas. Si se confirma la recurrencia molecular con una segunda prueba positiva, debe considerarse una intervención terapéutica. Si la segunda prueba sale negativa se recomienda monitoreo frecuente cada 2-3 meses por 2



años adicionales para asegurar que el paciente permanece negativo. La prueba debería hacerse en el mismo laboratorio para mantener el mismo nivel de sensibilidad. En pacientes que desarrollan citopenias y que tienen un RT-PCR negativo, un examen de médula ósea es recomendado para descartar anomalías citogenéticas, ya que puede producirse un SMD o LMA secundaria al tratamiento luego del manejo de la LPA.

#### Manejo de la LPA en Recurrencia

El trióxido de arsénico es la terapia recomendada para pacientes que permanecen molecularmente positivos al término de la consolidación o que subsecuentemente muestran recurrencia molecular. Como agente único produjo tasas de RC del 80-80% en pacientes con recurrencia hematológica y alcanzó remisiones moleculares en 70-80% en aquellos pacientes. ATRA y ATO parecen ser sinérgicos y uno podría considerar la combinación en pacientes que no han recibido ATRA durante la consolidación.<sup>27-29</sup> Sin embargo, un pequeño estudio randomizado de 20 pacientes con LPA en recurrencia, todos previamente tratados con quimioterapia conteniendo ATRA, no mostró mejoría en la respuesta al añadir ATRA al ATO comparado a ATO solo.<sup>37</sup>

Un pequeño porcentaje de LPAs en recurrencia tienen compromiso del SNC.<sup>38,39</sup> Por lo tanto, para pacientes que están en segunda remisión morfológica, el panel del NCCN recomienda la terapia intratecal como profilaxis del SNC.

Los pacientes que alcanzan remisión molecular después de la terapia de segunda línea deberían ser considerados para trasplante autólogo, si no tienen contraindicaciones para terapia en altas dosis. Los pacientes que recibieron un autinjerto PCR-negativo tuvieron una sobrevida a 7 años del 75% en un estudio retrospectivo reciente publicado por el European APL Group, comparado a la sobrevida global del 52% para pacientes recibiendo TAMO.<sup>40</sup> Las diferencias en sobrevida se deben por la alta mortalidad relacionada al tratamiento

en el grupo de TAMO, lo cual influencia las recomendaciones de la guía para reservar el trasplante allogenico para los pacientes que tienen enfermedad persistente luego de la terapia de rescate. Para los pacientes en segunda RC que tienen contraindicaciones para el trasplante, la terapia continuada con ATO por seis ciclos es recomendada de no haber disponible un ensayo clínico.

Gemtuzumab ozogamicina es un agente para usar en el tratamiento de LPA, la racional es que los blastos de la LPA tienen una alta expresión de CD33 y deberían ser sensibles a la caliqueamicina, que pertenece a la familia de los antraciclinicos. Varios estudios pequeños han mostrado remisión hematológica y molecular con gemtuzumab agente único a dosis de 6-9 mg/m<sup>2</sup> dado a intervalos de 2 semanas. Lo Coco y colegas trataron dieciséis pacientes, 8 en primera, 5 en segunda, 2 en tercera y 1 en cuarta recurrencia molecular con gemtuzumab ozogamicina. La respuesta molecular fue obtenida en 91% de pacientes seguidos por RT-PCR después de dos dosis y en los 13 pacientes (100%) después de la tercera dosis. La dosis en estos estudios fue 6 mg/m<sup>2</sup> por dos cursos.<sup>41</sup> El panel del NCCN recomienda el tratamiento con gemtuzumab si un paciente recae dentro de los 6 meses de culminado el tratamiento con ATO. El panel recomendaría el uso de gemtuzumab como terapia de segunda línea de rescate en pacientes inicialmente rescatados con ATRA + ATO. En pacientes que son candidatos potenciales para trasplante autólogo o allogenico, gemtuzumab debería ser usado con precaución ya que su uso puede incrementar el riesgo de enfermedad veno-oclusiva del hígado.

#### Leucemia Mieloide Aguda

La mayoría de decisiones en el tratamiento inicial para LMA están basadas en la edad, antecedente de mielodisplasia o terapia citotóxica previa y status performance. Aunque el cariotipo es el predictor más poderoso de sobrevida libre de enfermedad, en la mayoría de casos la quimioterapia de inducción será iniciada antes de que esta información esté disponible. La intención de la quimioterapia de



inducción tradicional es producir una citorreducción mayor en la carga leucémica y restaurar la hematopoyesis normal.

Las recomendaciones para la terapia de inducción en pacientes con LMA consideran la edad de 60 años como un punto de corte terapéutico. Esto se basa en la alta prevalencia de citogenéticas no favorables y antecedentes de mielodisplasia, junto con una incidencia alta de multidrogoresistencia en pacientes mayores de 60 años de edad, así como más comorbilidades que afectan la tolerancia del tratamiento intenso.<sup>42</sup> Ya que las tasas de remisión completa difícilmente exceden el 70% en pacientes jóvenes y el 50% en pacientes mayores, existe un campo sustancial para ensayos clínicos innovadores en ambas poblaciones de pacientes. Estas guías consideran a los pacientes mayores y menores de 60 años por separado.

#### Pacientes con LMA menores de 60 años

##### Terapia de Inducción

Los regímenes de inducción estándar son apropiados para pacientes menores de 60 años que no tienen enfermedad hematológica, como síndrome mielodisplásico o LMA secundaria al tratamiento. Estos regímenes están basados en un esqueleto de citarabina y una antraciclina y han cambiado poco en los últimos 25 años. Históricamente, en la mayoría de estudios de los grupos cooperativos, la daunorubicina ha sido el antraciclínico más usado. Sin embargo, idarubicina, la cual tiene un tiempo de retención intracelular más largo, se ha usado y la información de los ensayos en los pacientes de 50-70 años han mostrado depuración más rápida de blastos en médula ósea. Las tasas de RC en pacientes ≤ 50 años han oscilado entre el 60-70% para los estudios de los grupos cooperativos más grandes con citarabina infusional y antraciclínicos. Un estudio del ECOG reportó un aumento significativo en las tasas de RC (71% versus 57%) y SG usando daunorubicina 90 mg/m<sup>2</sup> x 3 ciclos versus 45 mg/m<sup>2</sup> x 3 ciclos en pacientes menores de 60 años.<sup>43</sup> Sin embargo, el beneficio en sobrevida fue restringido a los pacientes con perfiles

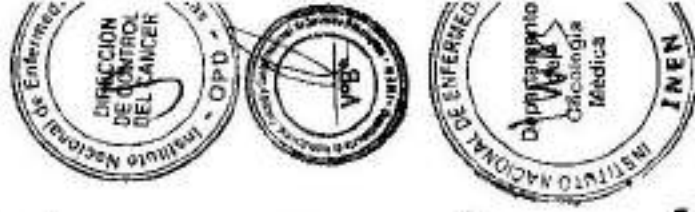
citogenéticos de riesgo favorable e intermedio y aquellos menores de 50 años. De acuerdo al panel del NCCN para LMA, la citarabina a dosis estándar con un antraciclínico (sea idarubicina o daunorubicina) es una recomendación con categoría 1.

Para pacientes con función cardíaca deteriorada, otros regímenes que combinan drogas no-antraciclínicos (como fludarabina<sup>44</sup> o topotecan<sup>45</sup>) con citarabina han sido publicados.

Los méritos de la terapia con citarabina a dosis intensa durante la inducción han sido explorados en dos grandes ensayos clínicos cooperativos. En un ensayo del Australian Leukemia Study Group,<sup>46</sup> 301 pacientes menores de 60 años fueron randomizados para recibir citarabina altas dosis (3g/m<sup>2</sup> cada 12 horas en los días 1, 3, 5 y 7 por un total de 24 g/m<sup>2</sup>) o citarabina dosis estándar (100 mg/m<sup>2</sup>/d x 7 días en infusión continua); ambos brazos recibieron daunorubicina (50 mg/m<sup>2</sup> en los días 1 al 3) y etopósido (75 mg/m<sup>2</sup>/d x 7 días). Las tasas de RC fueron equivalentes en ambos brazos (71% y 74%,

respectivamente), aunque la morbilidad y mortalidad relacionadas al tratamiento fueron más altas en el brazo con altas dosis. Los pacientes en ambos brazos del estudio recibieron sólo dos ciclos de citarabina dosis estándar, daunorubicina y etopósido para la consolidación. La mediana de duración de la remisión fue de 45 meses para el brazo de dosis intensa comparado con 12 meses para el brazo con tratamiento estándar.

En un estudio del Southwestern Oncology Group (SWOG),<sup>47</sup> los pacientes fueron randomizados para recibir citarabina altas dosis (2 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas x 6 días por un total de 24 g/m<sup>2</sup>) o citarabina dosis estándar (200 mg/m<sup>2</sup>/d x 7 días); los pacientes en ambos brazos también recibieron daunorubicina (45 mg/m<sup>2</sup>/d x 3 días). Los pacientes que recibieron terapia de inducción con citarabina en altas dosis recibieron un segundo ciclo de altas dosis en consolidación, y los pacientes en el brazo de tratamiento con dosis estándar fueron randomizados para recibir dos ciclos de consolidación con citarabina a



dosis estándar o un ciclo de consolidación con citarabina altas dosis más daunorubicina. Las tasas de respuesta completa fueron de nuevo similares: 55% para el brazo de tratamiento con citarabina altas dosis comparado con un 58% para el brazo de dosis estándar en pacientes menores de 50 años; y 45% para terapia con citarabina en altas dosis versus 53% para dosis estándar en pacientes de 50 a 65 años de edad. Los pacientes en el brazo de citarabina altas dosis experimentaron mayor mortalidad relacionada al tratamiento (12% vs. 5%) y toxicidad neurológica.

Los pacientes más jóvenes que recibieron tanto inducción y consolidación con citarabina altas dosis en el estudio del SWOG tuvieron las mejores tasas de sobrevida (52%) y sobrevida libre de enfermedad (34%) a 4 años, comparadas con la inducción y consolidación estándar (34% sobrevida y 24% sobrevida libre de enfermedad) o inducción estándar con consolidación con altas dosis (23% sobrevida y 14% sobrevida libre de enfermedad). Sin embargo, el porcentaje de pacientes que alcanzó RC y no pudo recibir consolidación fue dos veces más alto en el brazo de inducción con citarabina altas dosis. Los riesgos de neurotoxicidad e insuficiencia renal se incrementan con citarabina en altas dosis y tanto la función renal como neurológica deberían ser monitoreadas cercanamente en los pacientes que reciben tal tratamiento (AML-C, 1 de 2).

En un estudio del Cancer and Leukemia Group B (CALGB),<sup>48</sup> los pacientes que recibieron terapia de inducción con citarabina-daunorubicina a dosis estándar y tres a cuatro cursos de consolidación con citarabina en altas dosis también alcanzaron un intervalo libre de enfermedad a 4 años del 44% con tasas similares de neurotoxicidad y mortalidad relacionada al tratamiento. Ya que las tasas de remisión son comparables, la decisión de usar citarabina altas dosis versus citarabina a dosis estándar para la inducción estará influenciada por las estrategias de consolidación; menos ciclos de consolidación de altas dosis podrían ser necesarias en pacientes inducidos con citarabina en altas dosis o para pacientes que se

someterán de manera temprana a trasplante autólogo, versus inducción con dosis estándar y 3 a 4 ciclos de consolidación con citarabina en altas dosis.

El uso de citarabina en altas dosis en inducción fuera del contexto de un ensayo clínico es controversial. Mientras las tasas de remisión son las mismas para citarabina en dosis estándar y alta, dos estudios han mostrado más depuración de blastos en médula ósea después de un ciclo de terapia en altas dosis y una ventaja en la sobrevida libre de enfermedad para pacientes de 50 años o menos que recibieron terapia de altas dosis.<sup>49</sup> No existe información usando más de 60 mg de daunorubicina ó 12 mg de idarubicina con citarabina en altas dosis. La citarabina en altas dosis más un antraciclínico como terapia de inducción es considerada como recomendación de categoría 2B para los pacientes menores de 60 años.

Con inducción basada en citarabina en altas dosis o estándar para pacientes más jóvenes, se sabe que el 20% y 45% de estos pacientes no entrarán en remisión. En un reporte reciente de 122 pacientes tratados con citarabina y daunorubicina en altas dosis, las tasas de remisión están fuertemente influenciadas por la citogenética, con tasas de remisión completa de 87%, 79% y 62% para grupos de riesgo favorables, intermedio y desfavorable, respectivamente.<sup>50</sup>

Los pacientes con enfermedad hematológica previa o leucemia secundaria a tratamiento son considerados pacientes de pronóstico desfavorable, a menos que tengan citogenética favorable como t(8;21), inv(16), t(16;16) o t(15;17). Además, los pacientes con cariotipos favorables como anomalías -7, -5, 11q23 o cariotipos complejos también son considerados de alto riesgo (pronóstico desfavorable) y son tratados de manera similar. Este grupo de pacientes debería ingresar en un ensayo clínico (incorporando quimioterapia o terapia de baja intensidad), si está disponible, ya que sólo 40% a 50% de estos pacientes alcanza RC con terapia de inducción estándar y la duración de las respuestas son bajas.



Además, La competitividad HLA debería realizarse a la brevedad posible en aquellos que podrían ser candidatos para TAMO plenamente ablativo o de intensidad reducida, lo que constituye la mejor opción para el control de la enfermedad a largo plazo. Debido a que es poco probable el alcanzar remisión completa a través de la quimioterapia de inducción, el trasplante sin quimioterapia de inducción podría ser considerada para pacientes con mielodisplasia previa o leucemia secundaria al tratamiento que tienen un donante emparentado disponible y que tienen un relativamente bajo porcentaje de compromiso medular. En un ensayo EBMT (European Blood and Marrow Transplantation),<sup>58</sup> los pacientes con mielodisplasia de alto riesgo o LMA derivado de un SMD que recibieron trasplante alogénico sin quimioterapia basada en citarabina previa tuvieron una sobrevida libre de enfermedad a 3 años del 34%. Los pacientes que recibieron quimioterapia previa y alcanzaron una RC tuvieron un 45% de sobrevida libre de enfermedad, comparada con el 10% para pacientes que no respondieron a la quimioterapia previa al trasplante. Una estrategia alterna para pacientes con mielodisplasia previa que no han recibido un agente hipometilante sería participar en un ensayo clínico con decitabina o azacitidina mientras se inicia la búsqueda de un donante compatible.

### **Terapia post-inducción para Pacientes con LMA Menores de 60 Años**

Para evaluar la eficacia de la terapia de inducción, un aspirado de médula ósea y biopsia deberían ser hechos 7 a 10 días después del término de la terapia de inducción (AML-E). En pacientes que han recibido inducción con citarabina a dosis estándar y tienen blastos residuales sin hipoplasia, la terapia adicional con citarabina a dosis estándar y antracíclínicos debería ser considerada (AML-8). Para aquellos con blastos residuales significativos o evidente falla a la inducción, el escalar a una terapia con citarabina en altas dosis con o sin antracíclínicos es la estrategia de rescate más común. Otras opciones incluyen un TAMO, si un donante emparentado compatible o alternativo ha sido identificado, o la participación en un ensayo clínico. Para aquellos pacientes cuya condición clínica se ha deteriorado tanto que el tratamiento activo ya no es apropiado, deberían continuar con

las mejores medidas de soporte. Si la médula es hipoplásica (definida como celularidad <10-20% y blastos residuales <5-10%), la selección del tratamiento adicional puede ser diferida hasta la recuperación medular, cuando el estado de remisión pueda ser evaluado.

Los pacientes inicialmente tratados con citarabina altas dosis y tienen blastos residuales a los 7-10 días después del término de la quimioterapia son considerados como falla a la inducción (AML-9). Cursos adicionales de citarabina en altas dosis probablemente no induzcan remisión. Si se ha identificado un donante emparentado o no emparentado HLA-compatibles, un TAMO puede rescatar del 25% al 30% de pacientes con falla a la inducción. Si no hay un donante inmediatamente disponible, los pacientes deberían ser considerados para un ensayo clínico.

Ocasionalmente, los pacientes con marcadores tanto mieloides como linfoides al debut (leucemia bifenotípica) pueden responder a la terapia de leucemia linfática aguda (LLA) si fallaron a un régimen de inducción para LMA. Las decisiones terapéuticas en pacientes con reducción significativa sin hipoplasia o aquellos con hipoplasia son diferidas hasta que haya recuperación hematológica y se realice un nuevo AMO para documentar el estado de remisión. La respuesta entonces es categorizada como respuesta completa o falla a la inducción (AML-6, AML-7).

### **Terapia Post-remisión o Consolidación para Pacientes con LMA**

#### **Menores de 60 Años**

Mientras la terapia de inducción exitosa limpia las señales visibles de leucemia en la médula ósea y restaura la hematopoyesis normal en pacientes con LMA de novo, la terapia adicional (consolidación) es necesaria para primero reducir las células anormales residuales a tal nivel que la enfermedad pueda ser contenida por el sistema inmune.

Desde 1994, ciclos múltiples (3-4) de citarabina en altas dosis ha sido el régimen estándar de consolidación para pacientes menores de 60





años con citogenéticas de riesgo favorable o intermedio. Esta terapia está basada en un estudio del CALGB comparando dosis de 100 mg/m<sup>2</sup>, 400 mg/m<sup>2</sup> y 3 gr/m<sup>2</sup>.<sup>46</sup> La tasa de sobrevida libre de enfermedad a 4 años (sin separar por grupo de riesgo citogenético) para pacientes que reciben 3 gr/m<sup>2</sup> fue 44%, con una tasa de mortalidad relacionada al tratamiento del 5% y una incidencia del 12% de toxicidad neurológica severa. Aunque el reporte inicial no hizo diferencia en las tasas de sobrevida por riesgo citogenético el análisis subsecuente mostró una tasa de sobrevida libre de enfermedad del 60% para citogenéticas de pronóstico favorable, 30% para citogenéticas de pronóstico intermedio y 12% para citogenéticas de pronóstico desfavorable en pacientes que reciben consolidación con citarabina en altas dosis; estos resultados son similares a aquellos en el brazo de tratamiento con citarabina en altas dosis en el estudio del SWOG.<sup>47</sup>

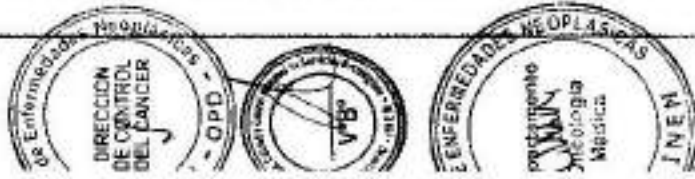
Otras estrategias de consolidación incluyen uno o más ciclos de citarabina en altas dosis seguido por trasplante autólogo o TAMO de donantes emparentados o no emparentados. Cuando se tienen estas opciones, las decisiones son influenciadas por la (1) tasa de recurrencia esperada con quimioterapia de consolidación con citarabina en altas dosis, (2) la morbilidad y mortalidad adicional asociada con el trasplante, los que a cambio son fuertemente influenciados por la comorbilidad específica del paciente y (3) las opciones de rescate. Los factores como la edad del paciente, condiciones comorbidas y rasgos de la enfermedad al debut, incluyendo conteo elevado de leucocitos ( $\geq 50,000/\text{mcl}$ ) o número de ciclos de inducción para alcanzar remisión, debería jugar un rol en la elección de la estrategia de consolidación, así como temas respecto a la fertilidad y opciones de rescate. Los pacientes que requieren dos ciclos de quimioterapia para alcanzar una remisión están en alto riesgo de recurrencia y deberían ser considerados para un estudio clínico o trasplante allogenico como consolidación inicial cuando sea necesario. Mientras las guías previas han usado la citogenética como el criterio principal de definición para el riesgo de recurrencia, hemos

intentado incorporar la información emergente sobre la influencia de las mutaciones en genes específicos como c-KIT, FLT3 y NPM-1 en subgrupos de pacientes dentro de una categoría citogenética.

Los ciclos múltiples (3-4) de consolidación con citarabina en dosis intensas han producido sobrevida libre de recurrencia del 50-60% en pacientes con inv(16) o t(8, 21) con mortalidad acumulativa relacionada al tratamiento del 8-10%.<sup>3,51</sup> El ensayo del Cancer and Leukemia Group B (CALGB) incorporó la quimioterapia de mantenimiento seguido de unos 4 ciclos de consolidación, sin embargo sólo una pequeña fracción de los pacientes que recibieron citarabina en altas dosis, también recibieron terapia de mantenimiento.<sup>48</sup> La información fue re-analizada para incluir la información sobre los efectos de las mutaciones del c-kit, que ocurren en 20-30% de estos pacientes de riesgo favorable, sobre las tasas de recurrencia y sus resultados. En pacientes con inv16 la tasa de recurrencia aumentó de un 29% para los no mutados (nativo) a un 56% para pacientes con mutaciones del c-kit las cuales fueron traducidas en una disminución de la sobrevida global a 2 años del 56% Vs 76%. En pacientes con t(8;21) el riesgo de recurrencia aumentó del 30% al 70% y la sobrevida global disminuyó al 42% a los 2 años.<sup>49</sup>

En el ensayo EORTC/GIMEMA comparando trasplante autólogo Vs allogenico, la sobrevida libre de enfermedad para pacientes con citogenética de pronóstico favorable (t(8;21) o inv(16)) fue del 66% para trasplante autólogo y del 62% para el allogenico.<sup>52</sup> La mortalidad relacionada al tratamiento fue del 6% y 17%, respectivamente. Los estudios pequeños de instituciones separadas han reportado SLE del 88% para pacientes sometidos a trasplante autólogo.<sup>53</sup> Esta información sugiere que en este subgrupo de pacientes con LMA, el trasplante allogenico podría estar restringido a terapia de rescate.

Por lo tanto el panel ha proporcionado las siguientes opciones para la terapia de consolidación en pacientes con citogenéticas de pronóstico



favorable 1) 3-4 ciclos de Ara-C en altas dosis (HDAC) (categoría 2B) o uno a dos ciclos de citarabina a dosis intensa seguida por trasplante autólogo (categoría 2B) para pacientes con leucemia CBF sin mutaciones del c-KIT. Sin embargo, los pacientes que tienen las mutaciones del c-KIT tienen un resultado similar a aquellos con cariotipo de riesgo intermedio y deberían ser considerados para ensayos clínicos enfocados hacia pacientes con anomalías moleculares o estrategias de consolidación similares al grupo de riesgo intermedio. Un plan bien pensado para el rescate con el uso de trasplante de donante emparentado o no emparentado debería formar una parte importante de la decisión terapéutica de estos pacientes.

Los miembros del panel acordaron que las opciones basadas en el trasplante (de donante emparentado o alternativo compatible o uno a dos ciclos de citarabina a dosis intensa seguida de trasplante autólogo) ofrece un menor riesgo de recurrencia y una sobrevida libre de enfermedad algo más alta como consolidación para la mayoría de pacientes con citogenética de riesgo intermedio (vea AML-B para clasificación citogenética basada en el riesgo y anomalías moleculares). En el ensayo EORTC/GIMEMA, la SLE a 4 años fue 48.5% para TAMO y 45% para el autólogo en pacientes con citogenética normal (con NN y sólo -Y).<sup>52</sup> Otras opciones para este grupo incluyen ensayos clínicos o cursos múltiples (3-4) de consolidación con citarabina en altas dosis.<sup>54</sup> Los regímenes alternativos que incorporan citarabina a dosis intermedia (1.5-2.0 mg/m<sup>2</sup>) también son aceptables en este grupo. La SLE reportada a 5 años fue comparable a la de los pacientes con LMA <60 años con cariotipo normal después de cuatro ciclos de citarabina a dosis intermedia o alta (41%) o TAMO (45%).<sup>54</sup>

Sin embargo en los últimos 3-5 años hemos aprendido que la citogenética "normal" abarca varias mutaciones moleculares con comportamientos diferentes. Un ensayo alemán<sup>55</sup> ha revelado algunos marcadores moleculares adicionales con valor pronóstico en pacientes con cariotipo "normal". La presencia de una proteína

mutante citoplasmática llamada NPM1 mejora el pronóstico, haciéndolo comparable a los pacientes con citogenética de pronóstico favorable.

Para este subgrupo de pacientes, la terapia con ciclos múltiples de HDAC es una opción razonable y el trasplante debería reservarse para la recurrencia. En cambio, los pacientes con una mutación del FLT3-ITD (duplicación interna en tándem) y cariotipo normal tienen un pronóstico similar a los pacientes con citogenética desfavorable<sup>13</sup> y deberían ser candidatos a un ensayo clínico o TAMO temprano. Los estudios preliminares que incorporan inhibidores del FLT-3 han tenido resultados desalentadores. Los miembros del panel del NCCN para LMA recomiendan los ensayos clínicos como terapia estándar en pacientes con rasgos de pronóstico desfavorable, lo que incluye anomalías del FLT-3 en pacientes con cariotipo normal, conteo de leucocitos alto al debut (>50,000/u) y pacientes que requieren dos ciclos de inducción para alcanzar RC.

TAMO de donante emparentado produjo una SLE del 43% en el grupo de pacientes con citogenética desfavorable en el estudio del EORTC/GIMEMA, con resultados similares para receptores de donantes no emparentados reportados por el International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR). El resultado para el trasplante autólogo fue comparable al de quimioterapia con 18% de SLE.<sup>52</sup> El panel aprueba con unanimidad el TAMO de donante emparentado o no emparentado HLA compatible (incluyendo cordón umbilical) o ensayo clínico como terapia de consolidación en pacientes con citogenética de riesgo desfavorable o anomalías moleculares (vea AML-B clasificación de riesgo basado en citogenética y anomalías moleculares) o pacientes con LMA secundaria a tratamiento previo o mielodisplasia previa. Otra opción para este grupo es 1 ó 2 ciclos de consolidación basada en citarabina altas dosis seguido por trasplante autólogo si no es posible el trasplante allogénico (categoría 2B).



**Pacientes de 60 años a más**

**Terapia de Inducción**

La creación de un algoritmo separado para pacientes mayores de 60 años reconoce los pobres resultados en este grupo con citarabina a dosis estándar asociado a un antraciclínico, particularmente en aquellos de 75 años o mayores, o aquellos de 60 a 75 años de edad con comorbilidades importantes o con un EGOG mayor a 2.<sup>42,45</sup> La mortalidad relacionada al tratamiento frecuentemente excede cualquier respuesta transitoria esperada en este grupo. El estudio inglés MRC AML14 randomizó 217 pacientes mayores no aptos para quimioterapia a recibir 20 mg de citarabina subcutánea dos veces al día por 10 días consecutivos cada mes Vs hidroxiaurea.<sup>46</sup> La RC fue del 18% en los pacientes con citarabina y se produjo un beneficio en la sobrevida en pacientes con cariotipo favorable o normal. Incluso este alcance de "baja intensidad" tuvo una mortalidad a los 30 días del 26%.

La mayoría de pacientes con leucemia vistos por hematólogos y oncólogos se encuentran entre los 60-75 años de edad. Muchos de estos pacientes presentarán pancitopenia con infiltración medular modesta (20-40%). Si son clínicamente estables, es útil en el proceso de toma de decisiones conocer a qué grupo de riesgo citogenético pertenecen.<sup>57</sup>

En pacientes mayores (> 60 años) con LMA, el panel recomienda usar el status performance del paciente, además de las características de pronóstico desfavorable y comorbilidades para seleccionar el tratamiento, en vez de sólo usar la edad cronológica.

Los pacientes mayores con buen estatus performance (puntaje ECOG 0-2), una comorbilidad mínima y citogenética de buen pronóstico podrían beneficiarse de terapias estándares sin importar la edad cronológica. Un régimen de tratamiento razonable para estos pacientes es 7 días de citarabina a dosis estándar en infusión continua (100-200 mg/m<sup>2</sup> por día) junto con 3 días de antraciclínicos. Los

pacientes mayores de 75 años con comorbilidades importantes generalmente no se benefician del tratamiento con quimioterapia convencional. Sin embargo, existen pacientes con cariotipo favorable o normal y ninguna comorbilidad importante que podrían beneficiarse del tratamiento con quimioterapia convencional. Para pacientes con cariotipo normal, las tasas de remisión son del 40-50% con citarabina combinada a idarubicina, daunorubicina o mitoxantrona. El estudio de Pautas et al publicado en el ASH del 2007 ha mostrado que el tratamiento con idarubicina comparado a daunorubicina en altas dosis hasta de 80 mg/m<sup>2</sup> produce tasas de respuesta completa más altas y más respuestas completas después de un curso.<sup>58</sup> El estudio de Löwenberg et al<sup>59</sup> muestra que las tasas de RC y sobrevida global a 2 años en pacientes entre 60 y 65 años tratados con daunorubicina 90 mg/m<sup>2</sup> también es comparable al resultado con idarubicina (12 mg/m<sup>2</sup>)<sup>58</sup> y que el beneficio en sobrevida global en el grupo con daunorubicina en altas dosis se daba sólo en pacientes menores de 65 años y en pacientes con leucemia con core-binding factor (CBF).<sup>58</sup>

Han surgido varios adelantos terapéuticos alentadores y prometedores en el tratamiento de pacientes añosos con LMA no aptos para recibir quimioterapia intensa.

El estudio de Burnett et al estableció la citarabina a bajas dosis como un estándar aceptado en el cuidado de pacientes añosos con LMA que no son aptos para quimioterapia intensa.<sup>46</sup> El estudio demostró que la citarabina en bajas dosis estuvo asociada con una tasa más alta de RC (18% Vs 1%) y sobrevida global comparado con hidroxiaurea.

El estudio de Fenaux et al<sup>60</sup> comparó 5-azacitidina Vs medidas de soporte (cuidados paliativos; o citarabina a bajas dosis; o quimioterapia intensa). Este estudio fue diseñado para evaluar las opciones de tratamiento en pacientes con SMD de alto riesgo usando los criterios FAB, sin embargo, al usar la clasificación de la OMS 2008, 113 pacientes del estudio (32%) cumplieron el criterio para la leucemia



mieloide aguda con porcentaje de blastos en médula ósea entre el 20% - 30%. En el subgrupo de AREB-T, hubo un beneficio en la sobrevida significativo con 5-azacitidina en comparación al manejo de soporte o citarabina a bajas dosis que excedía por 9.5 meses en ambos grupos. También hubo una mejor sobrevida global cuando 5-azacitidina fue comparada con terapia de inducción estándar pero la diferencia no fue significativa debido al pequeño tamaño de la muestra.

La decitabina (20 mg/m<sup>2</sup>/día por 5 días) se ha usado como terapia de inducción en pacientes añosos con LMA.<sup>61</sup> La tasa de RC fue del 29% (incluyendo 3/10 pacientes con citogenética de pronóstico desfavorable). Tanto azacitidina como decitabina fueron aprobadas por la FDA como terapia para mielodisplasia. Otro fármaco que ha recibido atención recientemente como un posible agente en la terapia de inducción en pacientes añosos, es el análogo de nucleósido de purina, clofarabina. La clofarabina ha sido aprobada por la FDA para niños en recurrencia de LLA. Los resultados de un estudio fase II con agente único señalaron que la clofarabina mostró una RC/RCp combinada del 45% con una mortalidad a los 30 días del 10%, una mediana de sobrevida global de 59 semanas para pacientes con respuesta versus 42 semanas para los que no respondieron. Los estudios confirmatorios fase III con clofarabina están en curso.<sup>62</sup>

El panel del NCCN ha incluido citarabina subcutánea, 5-azacitidina y decitabina como opciones de tratamiento de baja intensidad y clofarabina como opción de tratamiento de intensidad intermedia para pacientes con LMA de 60 años a más. Con excepción de citarabina subcutánea que es una recomendación de categoría 2A, todos los otros son categoría 2B. Las medidas de soporte incluyen transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas para aliviar los síntomas de anemia y trombocitopenia; profilaxis antibiótica y antimicóticos para reducir el riesgo de infección; e hidroxurea para manejar la leucocitosis.

Los adultos mayores con LMA recién diagnosticados con puntaje ECOG entre 0-2 con o sin factores adversos pueden ser manejados con una de las siguientes opciones: ensayo clínico, citarabina infusional estándar y antraciclínicos; o terapia de intensidad baja/intermedia. Los pacientes con puntaje ECOG mayor a 2, comorbilidad importante o citogenética de pronóstico desfavorable tienen mayor riesgo de experimentar toxicidad y menores posibilidades de beneficiarse de la quimioterapia de inducción estándar. El panel cree que es razonable ofrecer al manejo de soporte de estos pacientes de pronóstico, un ensayo clínico con agentes novedos o terapia de baja intensidad.

**Terapia Post-inducción para Pacientes con LMA de 60 años o Mayores**  
Así como en los pacientes jóvenes, los pacientes mayores que han recibido inducción estándar con citarabina/antraciclínicos son evaluados con una médula ósea 7-10 días después de culminada la quimioterapia y categorizados de acuerdo a la presencia de blastos o hipoplasia. Los pacientes con citorreducción significativa sin hipoplasia pueden recibir citarabina a dosis estándar con un antraciclínico o antracenediona. Una repetición de la médula ósea es realizada en estos pacientes y en aquellos con hipoplasia luego de la inducción, para documentar el estado de remisión. Ya que muchos pacientes mayores tienen alguna evidencia de mielodisplasia previa, a menudo no ocurre la completa normalización del conteo en sangre periférica, incluso si la terapia depura los blastos de la médula ósea. Así muchos ensayos de Fase III para el LMA en el pacientes mayores incluyen categorías como RC incompleto (CR<sub>i</sub>) para pacientes con <5% de blastos en médula ósea asociado a citopenia residual leve.

Muchas de las nuevas estrategias de tratamiento están diseñadas para trabajar gradualmente, usando agentes que permitan la expresión de los genes supresores del tumor (tales como un inhibidor de la metiltransferasa como decitabina o 5-azacitidina) o aumentando la apoptosis (como un deacetilador). Por lo tanto, el éxito en estos estudios puede ser evaluado de manera indirecta como mejoría



hematológica o disminución de los requerimientos transfusionales, así como en sobrevida sin alcanzar la RC. Frecuentemente en tales estudios el examen de médula ósea no es realizado hasta el término de uno o dos ciclos de terapia.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa (incluyendo RC) con quimioterapia de inducción estándar pueden recibir consolidación con estos agentes. El ensayo francés de leucemia aguda (ALFA) 98 randomizó pacientes que alcanzaron remisión para consolidación con un curso adicional de citarabina estándar 200 mg/m<sup>2</sup> x 7 días en IC+ el antraciclínico que recibió en su inducción (darrubicina 9 mg/m<sup>2</sup> x 4 días o daunorubicina 45 mg/m<sup>2</sup> x 4 días ó 6 cursos mensuales de 1 día cada uno con entreciclínicos en las dosis previamente descritas y citarabina 60 mg/m<sup>2</sup>/12 horas como una infusión subcutánea en casa por 5 días cada mes. Los pacientes que recibieron el brazo ambulatorio tuvieron una mejor SLE a 2 años (28%) que la consolidación intensa sola (17%). <sup>87</sup> P = 0.03; sobrevida global, requerimientos transfusionales y días de hospitalización, todas favorecieron al brazo ambulatorio. <sup>88</sup> Mientras el estudio del CALGB no mostró un beneficio global para las altas dosis de consolidación con citarabina en pacientes afeosos, un subgrupo de pacientes con buen status performance, función renal normal y un cariotipo de riesgo normal o desfavorable podrían ser considerados para un solo ciclo de citarabina (1-1.5 g/m<sup>2</sup>/d x 4-6 dosis) sin antraciclínicos.

El rol del TAMO mieloablativo está limitado en pacientes afeosos debido a las comorbilidades significativas, pero existe un interés creciente en el TAMO de intensidad reducida como terapia de consolidación. <sup>84,85</sup> Las series de casos y los análisis de la información de registros han reportado resultados esperanzadores con 40-60% de sobrevida global a 2 años y 20% de mortalidad sin recurrencia en pacientes trasplantados en remisión. Sin embargo, Estey et al evaluaron prospectivamente un protocolo donde los pacientes mayores de 60 años con citogenéticas desfavorables serían evaluados para TAMO de intensidad reducida. <sup>86</sup> De los 259 pacientes

iniciales, sólo 14 se sometieron finalmente al trasplante, debido a la enfermedad, ausencia de donante, rechazo o razones inespecíficas. Los autores compararon los resultados con casos de pacientes que recibieron quimioterapia a dosis convencional. Este análisis sugiere que el TAMO de intensidad reducida estuvo asociado con una mejor sobrevida libre de recurrencia y los autores concluyeron que esta estrategia debería ser considerada durante la inducción y explorar tempranamente las opciones del donantes no emparentados.

Estas guías observan que el TAMO de intensidad reducida es considerado una opción adicional en pacientes de 60 años a más para las siguientes indicaciones (AML-10): (1) como una terapia de post-remisión en aquellos que alcanzaron una respuesta completa a la inducción (2) para el tratamiento de falla a la inducción, sólo en pacientes con enfermedad de bajo volumen.

#### Vigilancia de la Post-Remisión y Terapia de Rescate

Los hemogramas completos incluyendo plaquetas deberían ser solicitados cada 1-3 meses en los primeros 2 años al término de la consolidación, luego cada 3-6 meses por un total de 5 años. El examen de médula ósea es recomendado sólo con un hemograma anormal, en vez de vigilancia de rutina a intervalos fijos, a menos que este sea hecho en el marco de un protocolo de investigación.

La búsqueda de un donante compatible no emparentado (incluyendo cordón umbilical) debería iniciarse en los pacientes de alto riesgo que serían candidatos para trasplante en la primera RC o en pacientes aptos, candidatos para la primera recurrencia, concomitante con la terapia de re-inducción.

Las estrategias de tratamiento para la recurrencia están categorizadas de acuerdo a la edad del paciente (AML-11). Para pacientes menores de 60 años que han experimentado una recurrencia temprana (<12 meses) después de la inducción, los ensayos de Fase I o II son considerados una estrategia apropiada. Si la recurrencia es detectada



cuando la carga tumoral es baja y el paciente tiene un donante emparentado o no emparentado previamente identificado, el TAMO puede ser considerado como terapia de elección.

En pacientes menores de 60 años que han tenido una recurrencia tardía (>12 meses), las opciones de re-inducción incluyen re-tratamiento con el régimen previamente recibido o nuevos agentes en el marco de un ensayo clínico. Después de alcanzar una segunda remisión, estos pacientes también son candidatos para trasplante usando un injerto allogénico de un donante emparentado, no emparentado compatible o producto del cordón umbilical.

Los pacientes de 60 años o mayores en buen estado general y que esperan continuar el tratamiento después de la recurrencia podrían ser tributarios de una terapia de rescate con: 1) ensayo clínico (de elección), 2) tratamiento con gemtuzumab ozogamicina, o 3) repetición de la terapia de inducción inicial, si tuvieron una larga remisión inicial (por ejemplo, recurrencia después de 12 meses). El manejo de soporte siempre es una opción para aquellos que no desean seguir el tratamiento intenso.

Gemtuzumab ozogamicina contiene un agente tóxico, caliqueamicina, ligado a un anticuerpo monoclonal dirigido contra el CD33 expresado en la superficie de los blastos leucémicos. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes añosos con LMA en recurrencia que no son candidatos para quimioterapia estándar. Gemtuzumab ozogamicina como único agente produjo la depuración de los blastos en médula ósea, sangre periférica e independencia de transfusiones en el 26% de los pacientes mayores de 60 años con blastos que expresan CD33.<sup>67</sup> La toxicidad relacionada a la terapia fue baja, con efectos secundarios relacionados a la infusión como fiebre, escalofríos e hipotensión, principalmente. Algunos pacientes presentaron persistencia de corteos bajos de plaquetas sin evidencia de leucemia. Las alteraciones de la función hepática fueron vistas en el 24% de los pacientes, especialmente cuando este agente fue combinado con

agentes hepatotóxicos,<sup>68</sup> la exposición a gemtuzumab ozogamicina dentro de 3-4 meses del trasplante ha reportado incremento del riesgo de un síndrome parecido a la enfermedad veno-oclusiva. En estos casos la dosis debería reducirse en un 30-50%. Los ensayos clínicos en progreso combinan este agente con terapia de inducción estándar o agentes que aumenten la diferenciación celular y apoptosis.

### Evaluación y Tratamiento para Compromiso por Leucemia del SNC

El compromiso leptomeningeo es mucho menos frecuente (<3%) en LMA comparado a LLA; por tanto, el panel del NCCN no recomienda punción lumbar como parte del plan de trabajo rutinario. Sin embargo, si hay síntomas neurológicos al debut, como cefalea, confusión o alteración del sensorio, un tomografía/RMN inicial debería ser realizada para descartar sangrado o efecto de masa. Si no hay efecto de masa, debería obtenerse una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR) por punción lumbar (PL) para citología. Si la PL es negativa, el paciente puede ser monitoreado con PL en repetición si hay persistencia de los síntomas. Si la PL es positiva, la quimioterapia intratecal con citarabina o metotrexato se recomienda concurrentemente con la terapia de inducción. Inicialmente la terapia intratecal es dada dos veces por semana hasta que la muestra sea negativa a blastos, y luego semanalmente por 4-6 semanas. La terapia de inducción con citarabina en altas dosis puede sustituir a la quimioterapia intratecal ya que cruza la barrera hematoencefálica; el LCR debe ser reevaluado después de la inducción y se debe completar el tratamiento de manera apropiada. La citarabina liposomal la cual tiene una vida media más larga también puede ser usada.

Si la tomografía/RMN inicial identifica un efecto de masa o presión intracraneal incrementada, una biopsia o aspirado con aguja fina debería ser considerada. Si es positivo, la radioterapia es sugerida seguida por terapia intratecal, como se ha descrito arriba. No se debería administrar la terapia intratecal de manera concurrente con radiación craneal debido al riesgo aumentado de neurotoxicidad.



El panel no recomienda el descarte de rutina del compromiso oculto del SNC en la mayoría de pacientes con LMA en remisión. Las excepciones son pacientes con morfología M4 ó M5, leucemia bifenotípica o leucocitos al debut > 100,000/mcL. Para pacientes con citología positiva, el panel recomienda quimioterapia intratecal, como se ha descrito antes, o documentación de la negativización de enfermedad del SNC después del primer ciclo de quimioterapia con citarabina altas dosis. Además de la evaluación y tratamientos recomendados en el compromiso por leucemia del SNC, se recomienda mayor vigilancia del SNC según los lineamientos de cada institución (AML-A).

## Monitoreo y Medidas de Soporte

El apoyo con factor de crecimiento puede ser considerado en pacientes añosos después de la administración de quimioterapia. Esta recomendación está basada en un estudio del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).<sup>87</sup> Las recomendaciones sobre el uso de citoquinas para infecciones o en pacientes con una recuperación hematológica lenta se hace de acuerdo a los lineamientos de cada institución. FEC debería ser discontinuado por un mínimo de 7 días antes de evaluar la médula ósea ya que podría afectar la interpretación patológica.

Los hemoderivados con leucocitos depletados deberían ser usados para transfusiones. El análisis de CMV para candidatos potenciales a trasplante se deja a discreción de cada institución, dependiendo de la provisión de hemoderivados libres de CMV para pacientes que no tienen CMV al debut. La radiación de todos los hemoderivados es aconsejada para reducir el riesgo de enfermedad injerto contra huésped en todos los pacientes inmunosuprimidos.

La profilaxis estándar de lisis tumoral es la hidratación con alcalinización de la orina y administración de alopurinol. La terapia con rasburicase (forma recombinante diseñada genéticamente de la enzima urato oxidasa) debería ser considerada si el paciente es

incapaz de tolerar la vía oral, tiene evidencia de efectividad clínica en síndrome de lisis tumoral o hiperuricemia problemática.

Los pacientes que reciben citarabina en altas dosis necesitan ser monitorizados cuidadosamente en los cambios de la función renal. La disfunción renal está muy relacionada con el aumento del riesgo de toxicidad cerebral. Los pacientes necesitan ser evaluados buscando nistagmus, dismetría y ataxia antes de cada curso de citarabina en altas dosis; los pacientes que presenten cualquier evidencia de compromiso neurológico deberían discontinuar la citarabina en altas dosis y toda la terapia de citarabina posterior debe ser a dosis estándar, en vez de altas dosis. Los pacientes que desarrollan toxicidad cerebral, no deberían recibir nuevamente citarabina en altas dosis a futuro. La citarabina en altas dosis debería ser discontinuada en pacientes con elevación rápida de la creatinina causada por la lisis tumoral (AML-C).

Las medidas de soporte específico deberían ser consideradas cuando se tratan pacientes con LPA. Temprano, en el tratamiento con ATRA o arsénico, los pacientes podrían comenzar a desarrollar evidencia de "síndrome de diferenciación celular". Estos pacientes desarrollan fiebre, retención de fluidos y leucocitosis > 10,000 de rápido aumento. Los pacientes con estos hallazgos deberían ser monitorizados cercanamente por riesgo de hipoxia, desarrollo de infiltrados pulmonares o efusión pleural. Si cualquiera de estos hallazgos ocurriera, los pacientes deberían comenzar con dexametasona 10 mg dos veces al día por 3 a 5 días, la dosis luego es reducida gradualmente hasta suspender en dos semanas. El ATRA podría suspenderse durante el período sintomático agudo inicial pero puede ser reiniciado cuando los síntomas mejoren (AML-C, 2 de 2). La terapia con tróxico de arsénico puede prolongar el intervalo QT, haciendo a los pacientes susceptibles de arritmias ventriculares. Por lo tanto, antes de cada ciclo se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG o EKG) para descartar un intervalo QT prolongado. El monitoreo de rutina semanalmente durante la terapia



también es sugerido en pacientes añosos. Los electrolitos séricos también deberían ser monitorizados antes y durante la terapia para mantener los electrolitos (Ca  $\geq$  9.0, K  $\geq$  4.0, Mg  $\geq$  1.8) en el límite normal superior. Otros fármacos que prolongan el intervalo QT deberían evitarse durante la administración de ATO para minimizar el riesgo de arritmias cardíacas. Los pacientes con un intervalo QT absoluto mayor de 500 m/seg deberían ser reevaluados.

La leucaféresis no es recomendada en el manejo rutinario de pacientes con hiperleucocitosis en LPA por la diferencia en la biología de la leucemia. Sin embargo, en caso de riesgo de muerte por leucostasis que no responda a otras medidas, la leucaféresis puede ser realizada con precaución.





**Referencias**

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225-249.
2. Smith M, Barnett M, Bassan R, Galta G, Tondini C, Kern W. Adult acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2004;50:197-222.
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. *J Clin Oncol.* 1998;17:3835-3849.
4. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;21:4642-4649.
5. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood.* 2002;100:4325-4336.
6. Bienz M, Ludwig M, Leibundgut EO, et al. Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1416-1424.
7. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood.* 2006;107:3463-3468.
8. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood.* 2007;109:874-885.
9. Frohling S, Schlenk RF, Breitnick J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood.* 2002;100:4372-4380.
10. Frohling S, Schlenk RF, Stolze I, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol.* 2004;22:624-633.
11. Pabst T, Mueller BU, Zhang P, et al. Dominant-negative mutations of CEBPA, encoding CCAAT/enhancer binding protein-alpha (C/EBPalpha), in acute myeloid leukemia. *Nat Genet.* 2001;27:263-270.
12. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with Inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:3904-3911.
13. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML1-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood.* 2006;107:1791-1799.
14. Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance. *Blood.* 2005;106:3747-3754.
15. Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood.* 1988;72:567-572.
16. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans-retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med.* 1997;337:1021-1028.
17. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia: long-term outcome and prognostic factor analysis from the North American Intergroup protocol. *Blood.* 2002;100:4298-4302.
18. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly



diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood*. 1999;94:1192-1200.

19. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, et al. Effect of all-trans-retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. *European APL 91 Group. Blood*. 1993;82:3241-3249.

20. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, et al. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*. 1997;90:1014-1021.

21. Sanz MA, Martín G, Rayon C, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high antileukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARalpha-positive acute promyelocytic leukemia. PETHEMA group. *Blood*. 1999;94:3015-3021.

22. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000;96:1247-1253.

23. Sanz MA, Martín G, Gonzalez M, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*. 2004;103:1237-1243.

24. Ades L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is cytarabine useful in the treatment of acute promyelocytic leukemia? Results of a randomized trial from the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:5703-5710.

25. Ades L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*. 2008;111:1078-1084.

26. Sanz MA, Montesinos P, Holowiecka A, et al. Risk-Adapted Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: Results of the PETHEMA LPA2005 Trial Using All-Trans Retinoic Acid and Anthracycline with Cytarabine for High-Risk Patients. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008;112:138.

27. Shen ZX, Chen GQ, Ni JH, et al. Use of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia (APL): II. Clinical efficacy and pharmacokinetics in relapsed patients. *Blood*. 1997;89:3354-3360.

28. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al. Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med*. 1998;339:1341-1348.

29. Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:5328-5335.

30. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2006;107:3469-3473.

31. Ravandi F, Estey E, Jones D, et al. Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol*. 2009;27:504-510.

32. Tallman MS. What is the role of arsenic in newly diagnosed APL? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008;21:659-666.

33. Wiley JS, Firkin FC. Reduction of pulmonary toxicity by prednisolone prophylaxis during all-trans retinoic acid treatment of acute promyelocytic leukemia. *Australian Leukaemia Study Group. Leukemia*. 1995;9:774-778.

34. Kelaidi C, Chevret S, De Botton S, et al. Improved outcome of acute promyelocytic leukemia with high WBC counts over the last 15 years: the European APL Group experience. *J Clin Oncol*. 2009;27:2668-2676.



35. Powell B, Moser B, Stock W, Gallagher RE, Willman C, Coutre S, Feusner JH, Appelbaum FR, Tallman MS, Larson RA. Effect of consolidation with arsenic trioxide (As2O3) on event-free survival (EFS) and overall survival (OS) among patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): North American Intergroup Protocol C9710. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1 Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007: Abstract 2 2007.
36. Arvisati G PM, Lo Coco F, et al. AIDA: The Italian way of treating acute promyelocytic leukemia (APL). *Blood* (ASH meeting abstracts) 2003;102: Abstract 142.
37. Raffoux E, Rouselot P, Poupon J, et al. Combined treatment with arsenic trioxide and all-trans-retinoic acid in patients with relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21:2326-2334.
38. de Bolton S, Sanz MA, Chevret S, et al. Extramedullary relapse in acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy. *Leukemia*. 2006;20:35-41.
39. Specchia G, Lo Coco F, Vignetti M, et al. Extramedullary involvement at relapse in acute promyelocytic leukemia patients treated or not with all-trans retinoic acid: a report by the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto. *J Clin Oncol*. 2001;19:4023-4026.
40. de Bolton S, Fawaz A, Chevret S, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation as salvage treatment of acute promyelocytic leukemia initially treated with all-trans-retinoic acid: a retrospective analysis of the European acute promyelocytic leukemia group. *J Clin Oncol*. 2005;23:120-126.
41. Lo-Coco F, Cimino G, Breccia M, et al. Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) as a single agent for molecularly relapsed acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2004;104:1995-1999.
42. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107:3481-3485.
43. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1249-1259.
44. Borthakur G, Kantarjian H, Wang X, et al. Treatment of core-binding-factor in acute myelogenous leukemia with fludarabine, cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor results in improved event-free survival. *Cancer*. 2008;113:3181-3185.
45. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106:1090-1098.
46. Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Bradstock K, Lowenthal RM. Intensified induction chemotherapy with high dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results of the Australian Leukemia Study Group. *Leuk Lymphoma*. 1998;28:315-327.
47. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1996;88:2841-2851.
48. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med*. 1994;331:896-903.
49. Kern W, Estey EH. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukemia: Review of three randomized trials. *Cancer*. 2006;107:116-124.
50. Al-Ali HK, Brand R, van Biezen A, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2007;21:1945-1951.



51. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res*. 1998;58:4173-4179.
52. Suciu S, Mandelli F, de Witte T, et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 45 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood*. 2003;102:1232-1240.
53. Stein AS, O'Donnell MR, Slovák ML, et al. High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin induction therapy for adult patients with de novo non M3 acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetics on achieving a complete remission. *Leukemia*. 2000;14:1191-1196.
54. Farag SS, Ruppert AS, Mrozek K, et al. Outcome of induction and postremission therapy in younger adults with acute myeloid leukemia with normal karyotype: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol*. 2005;23:482-493.
55. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005;106:3740-3746.
56. 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;109:1114-1124.
57. Farag SS, Archer KJ, Mrozek K, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood*. 2006;108:63-73.
58. Pautas C, Thomas X, Merabet F, et al. Randomized Comparison of Standard Induction with Daunorubicin (DNR) for 3 Days vs Idarubicin (IDA) for 3 or 4 Days in AML pts Aged 50 to 70 and of Maintenance with Interleukin 2. Final Analysis of the ALFA 9801 Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110:162.
59. Lowenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1235-1248.
60. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009;10:223-232.
61. Cashen A, Schiller GJ, Larsen JS, Cullen MT, Jr., DiPersio JF. Phase II Study of Low-Dose Decitabine for the Front-Line Treatment of Older Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006;108:1984.
62. Erba H, Kantarjian, HM, Claxton, DF, Arellano, RM, Lyons, TJ, Kovacsovic, J, Gabrilove, S, Eckert, S, Faderl. Updated remission duration and survival results of single-agent clofarabine in previously untreated older adult patients with acute myelogenous leukemia (AML) unlikely to benefit from standard induction chemotherapy due to unfavorable baseline risk factor(s). *J Clin Oncol* 2009;27:155-Abstract 7062. 2009.
63. Gardin C, Turture P, Fagot T, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. *Blood*. 2007;109:5129-5135.
64. Herr AL, Labopin M, Blaise D, et al. HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning compared to autologous peripheral blood stem cell transplantation for elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2007;21:129-135.
65. Storb R. Can reduced-intensity allogeneic transplantation cure older adults with AML? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:85-90.



56. Estey E, de Lima M, Tibes R, et al. Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2007; 109:1395-1400.
57. Larson RA, Bogaerts M, Estey E, et al. Antibody-targeted chemotherapy of older patients with acute myeloid leukemia in first relapse using Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin). *Leukemia*. 2002; 16:1627-1636.
58. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood*. 1995;86:457-462.

