



**Guías Prácticas Clínicas**

**PARA DIAGNÓSTICO Y**

**TRATAMIENTO**

**DE LAS**

**LEUCEMIAS MIELOBLÁSTICAS**

**(NO PROMIELOCÍTICA)**

**Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2016**

1

**Sociedad Chilena de Hematología**  
**Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile**  
**Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl) | [sochihem@gmail.com](mailto:sochihem@gmail.com)**  
**[www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [www.sochihem.cl](http://www.sochihem.cl)**



## **Declaración**

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta agosto 2016.

## **Conflicto de interés**

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por el trabajo no remunerado de un grupo de médicos de la Sociedad Chilena de Hematología.

## **Actualización periódica**

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada oportunamente para su inclusión.

## **Autores:**

Los siguientes especialistas han contribuido con la elaboración y actualización de esta guía clínica:

Dra. Paola Aravena Rodríguez

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:

Dra. Carmen Cao Pochintesta y Dra. Patricia Fardella Bello



## **ALCANCE DE LA GUÍA**

### **Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere:**

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Leucemia Mieloblástica Aguda.
- La Leucemia Mieloblástica Aguda es una enfermedad maligna que se clasifica según CIE-10 con el código C92.0 desde 1997.

### **Usuarios a los que está dirigida la guía:**

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes hemato-oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes hemato-oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud.

## **OBJETIVOS**

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Leucemias Mieloblásticas Agudas (No Promielocítica) en mayores de 15 años".

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Leucemia Mieloblástica Aguda no Promielocítica (LPA) basadas en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de los expertos y adecuadas al contexto nacional.
- Contribuir a disminuir la mortalidad ajustada por edad en Chile.
- Disminuir la variabilidad de la atención en el manejo preventivo, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con esta patología.



## **TABLA DE CONTENIDOS**

**1.- INTRODUCCIÓN**

**2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

**3.- CLASIFICACIÓN**

**4.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA**

**5.- TRATAMIENTO**

**6.- CRITERIOS DE RESPUESTA**

**7.- MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO**

**8.- MANEJO PACIENTES REFRACTARIOS/RESISTENTES**

**9.- ALGORITMO**

**10.- BIBLIOGRAFÍA**



## 1.- INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica aguda no promielocítica (LMA) es una enfermedad neoplásica hematológica que resulta de la expansión clonal no controlada de células precursoras anormales (blastos) de linaje mielóide, eritroide, monocitoide, megacarioblástico y en menor frecuencia mastocítico, basofílico y dendrítico. Infiltra la médula ósea, produce un grado variable de citopenias, compromete diferentes órganos y/o sistemas y causa la muerte por hemorragia y/o infección.

Se presenta más frecuentemente en pacientes > 60 años con una edad media de diagnóstico de 66 años. La etiología no es clara, pero se ha asociado a la presencia previa de un síndrome mielodisplásico, a exposición a drogas de quimioterapia, a pesticidas y a radiaciones ionizantes.

En Chile, el total de egresos hospitalarios para los años 2005 y 2006 fue de 7.761 y 7.068 respectivamente, se debió al diagnóstico de leucemia (CIE- 10, C91- C95); de los egresos el 53,5% y el 52,7% correspondieron a personas de 10 años y más.

En tanto la tasa de mortalidad en ambos sexos fue 3,7/100.000 (DEIS, 2007) con un total de 581 fallecidos; 54% correspondieron a hombres (4,0/100.000) y 46% mujeres (3,4/100.000). Durante el año 2007 se presentaron 486 casos nuevos de leucemia en personas de 15 años y mayores, siendo las leucemias agudas (PANDA, 2007) entre el 60% al 70% de los casos.

El pronóstico es variable dependiendo de la categorización por riesgo de cada paciente, variando desde un 80% de supervivencia en pacientes con leucemias de buen pronóstico, hasta menos del 10% en pacientes con leucemias de alto riesgo, tratados con quimioterapia exclusiva.



## 2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 2001 (después en 2008) la Organización Mundial de la Salud (OMS) y más recientemente la European LeukemiaNet (ELN, 2010) desarrollaron y actualizaron un sistema de clasificación de tumores hematopoyéticos mieloides basado principalmente en criterios establecidos por la clasificación del Grupo Cooperativo Francés-Americano-Británico (FAB) para neoplasias hematológicas en 1976, recomendando una serie de requisitos para hacer el diagnóstico de LMA.

La clasificación FAB estableció una serie de características morfológicas y citoquímicas necesarias para el diagnóstico de LMA, aunque posteriormente se objetivó la poca correlación existente entre las características morfológicas, los defectos genéticos y el curso clínico.

Posteriormente la OMS elaboró la clasificación actual basada en un menor punto de corte en el porcentaje de **blastos** para establecer el diagnóstico de LMA y la nueva categorización de la LMA en grupos con características clínicas y biológicas distintivas, actualización recientemente publicada.

## PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

**Tabla Nº1.**

<b>Morfología</b>	<b>Aspirado de médula ósea (MO) Biopsia de MO (opcional)</b>
<b>Inmunofenotipo</b>	<b>Marcadores antigénicos de superficie y citoplasmáticos</b>
<b>Citogenética</b>	<b>Análisis de cariograma</b>
<b>Citogenética molecular</b>	<b>FISH: Genes de fusión o pérdidas cromosómicas</b>
<b>Genética molecular</b>	<b>Amplificación de DNA o RNA ó R-PCR</b>

- En la clasificación actual el punto de corte del porcentaje de **blastos** está establecido en **20%** (en sangre periférica o médula ósea). Los pacientes que presentan **anomalías citogenéticas** balanceadas recurrentes **t(8;21)**, **inv(16)**, **t(16;16)** y **t(15;17)**, independientemente del porcentaje de blastos, también son considerados como portadores de LMA.



- El ***inmunofenotipo*** realizado por citometría de flujo (CF) es fundamental para determinar las líneas celulares involucradas en el clon leucémico (p.ej.: indiferenciada, eritrocítica, megacariocítica, mastocítica, basofílica, dendrítica, etc.) e identificar patrones de expresión antigénica anómalos, que luego serán útiles para cuantificar la enfermedad residual mínima (ERM). **Tabla Nº2.**

**Tabla Nº 2.**

**Inmunofenotipo Diagnóstico en LMA**

<b>Diagnóstico de LMA</b>	<b>Expresión de marcadores</b>
Precursor	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Mielocítico	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc
Monocítico	Esterasa No Específica (NSE), CD11c, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36, NG2 homólogo, IREM2
Megacariocítico	CD41 (glicoprot.IIb/IIIa), CD61 (glicoprot IIIa), CD42 (glicoprot.Ib)
Eritrocítico	CD235(glicoforina A), CD71, CD105, CD36
Basófilo, mastocítico y dendrítico plasmocitoide	CD123, CD203, CD22
Expresión aberrante linfoide y asociaciones genotípicas	CD56, CD19, CD7, NG2, CD4, CD9
<b><u>Diagnóstico de LA de fenotipo mixto (MPAL)</u></b>	
Línea mieloide	MPO o evidencia de diferenciación monocítica: por lo menos 2 de: NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima
Línea B	CD19 (fuerte) y por lo menos 1 de: CD79a, CD22c, CD10, o CD19(débil) con por lo menos 2 de: CD79a, cCD22, CD10
Línea T	CD3c o CD3s

\*Adaptado de European Leukemia Net. Blood 2010;21,115(3):453-474

- ***Cariograma:*** Se requiere un mínimo de 20 metafases, que deben ser analizadas en la médula ósea para establecer un cariotipo normal. Cariotipos anormales pueden ser establecidos en sangre periférica o en médula ósea.
- ***Genes de fusión o pérdidas cromosómicas*** pueden ser detectados mediante técnicas de ***FISH***, especialmente si hay una falla en el estudio citogenético.



- **Genética molecular:** Permite estudiar por reacción de la polimerasa en cadena (R-PCR) **genes mutados**, relacionados con el pronóstico de la LMA: NPM1, FLT3, CEBPA, MLL, NRAS, WT1 entre otros. Se recomienda el análisis de: NPM1, CEBPA y FLT3 en pacientes con cariotipo normal para guiar el tratamiento en casos que se esté considerando realizar un trasplante alogénico (TPH-alo).

### 3.- CLASIFICACIÓN

La clasificación correcta de las LMA requiere del uso de: inmunohistoquímica, citometría de flujo y/o citoquímica, junto a los estudios genéticos moleculares. En mayo de 2016 la OMS publicó una actualización manteniendo la misma clasificación que en 2008.

La OMS (2016) establece varios subgrupos de LMA:

- LMA con anomalías genéticas recurrentes
- LMA con mielodisplasia relacionada a tratamiento
- LMA sin otra categorización
- Sarcoma mieloide
- Proliferación mieloide asociada al Síndrome de Down
- Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides
- Leucemias agudas de linaje ambiguo

### 4.- CLASIFICACION PRONÓSTICA

Los factores pronósticos corresponden a aquellos relacionados con el paciente:

- siendo la **edad** la principal determinante de la mortalidad asociada a la quimioterapia.

Los factores relacionados a la leucemia:

- incluyen el **recuento de leucocitos** al diagnóstico, antecedente de **mielodisplasia**, antecedentes de **quimioterapia** y alteraciones **citogenéticas y moleculares**.

Un número significativo de alteraciones genéticas y moleculares se ha identificado, que están relacionadas con el pronóstico de la leucemia y su respuesta a la quimioterapia; esto ha permitido agrupar a los pacientes con LMA en 4 grupos pronósticos: **Tabla N°3.**





**Tabla N°3**

**Clasificación Pronóstica de LMA**

Grupo Riesgo	Alteraciones citogenéticas/moleculares	Sobrevida libre de eventos (SLE)
<b>Favorable (RF)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ t(8;21)(q22;q22)</li> <li>○ inv(16)(p13.1q22)</li> <li>○ t(16;16)(p13.1;q22)</li> <li>○ (CN) NPM1 mutado sin FLT3-ITD</li> <li>○ (CN) sin mutación DNMT3A</li> <li>○ (CN) CEBPA mutado</li> </ul>	<b>58 % a 5 años</b>
<b>Intermedio-1 (CN)* (R11)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ NPM1 mutado y FLT3-ITD</li> <li>○ NPM1 no mutado y FLT3-ITD</li> <li>○ NPM1 no mutado sin FLT3-ITD</li> <li>○ t(8;21) e inv(16) y C-KIT mutado</li> </ul>	<b>42 % a 5 años</b>
<b>Intermedio-2 (R12)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ t(9;11)(p22;q23)</li> <li>○ MLLT3-MLL</li> <li>○ (CNA)** no clasificado como de riesgo favorable o adverso</li> </ul>	<b>9 % a 5 años</b>
<b>Desfavorable Adverso (RD)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Inv(3)(q21q26.2)</li> <li>○ t(3;3)(q21q26.2)</li> <li>○ t(6;9)</li> <li>○ t(5,11)</li> <li>○ t(v;11)(v;q23)</li> <li>○ t (9;22), -5 o del(5q), -7, del (7q)11q23</li> <li>○ (CN) con mutación FLT3-ITD o mutación TP53</li> <li>○ Mutación ASXL1</li> <li>○ Mutación DNMT3A</li> <li>○ Mutación RUNX1</li> <li>○ Cariotipo complejo</li> </ul>	<b>4 % a 5 años</b>

\*CN Cariotipo normal

\*\* Cariotipo anormal



## 5.- TRATAMIENTO

### PACIENTES ENTRE 15 A 60 AÑOS: Protocolo clásico

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento
Daunorrubicina	60 - 90 mg/m <sup>2</sup>	3 días
Citarabina	100 - 200 mg/m <sup>2</sup>	7 días

Está demostrado que altas dosis de *daunorrubicina* (90 mg/m<sup>2</sup>) comparado con dosis menores (45 mg/m<sup>2</sup>) tienen mejor tasa de respuesta completa (RC) (70.6% vs 57.3% , p< 0.001) , mayor supervivencia global (SG) ( 23.7 meses vs 15.7 meses p = 0.003), con una tasa de mortalidad (TM) asociada a tratamiento del 5.5%; el grupo etario < 50 años, con riesgo citogenético favorable e intermedio, es el más beneficiado. Sin embargo, no se ha demostrado si es superior a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>. No hay diferencia de beneficio entre *idarrubicina* o *mitoxantrona* o la adición de *tioguanina*, ni *etopósido*.

El uso de altas dosis de *citarabina*, combinada con *daunorrubicina* en inducción, no demuestra mayores tasas de RC, con tasas de sobrevida libre de enfermedad (SLE) similares, por lo que no se recomienda en regímenes de inducción. El uso de factor estimulante de colonias (G-CSF o GM-CSF), como sensibilizante de la célula leucémica, aún está en estudio y se recomienda en la práctica.

Recientemente se ha demostrado que la adición al protocolo estándar de análogos de nucleótidos (que incrementan la captación de *citarabina* y la acumulación de AraCCTP en blastos leucémicos), como *cladribine*, resulta en una mayor tasa de RC y mejoría en la SG si se compara con *daunorrubicina/citarabina*. Esta ventaja se observa mejor en pacientes >50 años, con hiperleucocitosis >50 x 10<sup>9</sup>/L y con cariotipo desfavorable. El uso de *gemtuzumab-ozogamicin* no ha demostrado mayor beneficio al incorporarlo a los protocolos de inducción y consolidación; pudiera tener un mayor beneficio en pacientes con cariotipo favorable, pero su utilidad en el tratamiento permanece aún incierta.



La recomendación de las guías NCCN en <60 años es:

**Categoría 1**

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento
Daunorrubicina	60 - 90 mg/m <sup>2</sup>	3 días
Citarabina	100 - 200 mg/m <sup>2</sup>	7 días

**Categoría 2B**

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento
Daunorrubicina	60 mg/m <sup>2</sup>	3 días
Citarabina	200 mg/m <sup>2</sup>	7 días
Cladribine	5 mg/ m <sup>2</sup>	5 días

**PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS:**

Pacientes sin comorbilidades y Performance Status (PS) entre 0-2, pueden lograr una tasa de RC = 50% y una TM <15%. Se ha demostrado que con dosis altas de *daunorrubicina* se lograría tasa de RC mayor que con dosis convencionales y sin mayor toxicidad.

**Categoría 2B**

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento
Daunorrubicina	45 - 90 mg/m <sup>2</sup>	3 días
Citarabina	100 - 200 mg/m <sup>2</sup>	7 días

La dosis de *daunorrubicina* de 90 mg/m<sup>2</sup> beneficiaría más al grupo etario entre 60 y 65 años, con cariotipo favorable, CBF (core binding factor) como t(8;21) o inv(16)/t(16;16).

En pacientes con PS >2 mantener terapias conservadoras (*hidroxicarbamida* y apoyo transfusional) o terapias de baja intensidad (*decitabina* o 5-*azacitidina*)



### LMA y Sistema Nervioso Central (SNC)

El compromiso leptomeníngeo es <3% en estos pacientes, por lo tanto, no se recomienda punción lumbar (PL) rutinaria.

Se debe realizar TAC o Resonancia Magnética de cerebro a todo paciente sintomático (cefalea, confusión, visión doble, etc.) para descartar *hemorragia* o *presencia de masa*; si las imágenes son negativas, debe realizarse una PL y administrar quimioterapia *intratecal* en el caso de compromiso infiltrativo del SNC.

Las drogas más utilizadas son *metotrexato*, *citarabina* y *corticoides*. Se dará como tratamiento 2 dosis en la semana hasta la desaparición de los blastos en el LCR; se recomienda hacer detección por Citometría de Flujo; luego se continuará con dosis semanales por 4 a 6 semanas.

Se recomienda profilaxis de SNC en pacientes con diferenciación monocítica, recuento de leucocitos > 40.000/mm<sup>3</sup> al momento del diagnóstico y leucemia de linaje mixto.

### QUIMIOTERAPIA POSTREMISIÓN

Pacientes que no continúan con terapias de **consolidación** necesariamente recaen y la mayoría lo hace dentro de 6 a 9 meses lograda la RC.

### PACIENTES ENTRE 15 A 60 AÑOS:

#### ➤ **ESTRATIFICACIÓN SEGÚN RIESGO CITOGENÉTICO Y/O MOLECULAR**

#### ○ **RIESGO FAVORABLE**

En este grupo el promedio de SG a 4 años es del 60%-75%. Las altas dosis de *citarabina (HiDAC)* son superiores que las dosis intermedias de la misma droga. Esto sugiere una relación de dosis respuesta plateau sobre ese nivel.

### Categoría 1

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento	Ciclos
Citarabina (HiDAC)	3g/m <sup>2</sup> c/12h = 6 dosis	Días 1º, 3º y 5º	3 a 4



### **Categoría 1**

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento	Ciclos
Citarabina intermedia	1g/m <sup>2</sup> c/12h	6 días	2

### **Categoría 2B**

Fármaco	Dosis	TPH
Consolidación Citarabina	HiDAC	Autólogo

En este subgrupo de riesgo no hay beneficios de un **TPH-alo**, ni del uso de *mitoxantrona*.

#### ○ B) RIESGO INTERMEDIO

Fármaco	Dosis	Días de tratamiento	Ciclos
Citarabina (HiDAC)	1, 5 – 3 g/m <sup>2</sup> c/12h = 6 dosis	Días 1º, 3º y 5º	3 a 4

Resultados no satisfactorios. No hay evidencias que dosis altas sean superiores a dosis intermedias, ni tampoco el uso de *mitoxantrona*. Pacientes con donantes compatibles se benefician de TPH-alo en 1ª RC.

#### ○ C) RIESGO ADVERSO

El tratamiento de elección es el TPH-alo una vez lograda la RC con HiDAC.

### **PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS:**

Los pacientes que logran RC pueden continuar con 2 ciclos de *citarabina* 1.0 - 1.5 g/m<sup>2</sup> por 4 a 6 dosis o continuar con regímenes de baja intensidad (*decitabina*, *5-azacitidina*) cada 4 a 6 semanas hasta la progresión (categoría 2A).



## 6.- CRITERIOS DE RESPUESTA

### REMISION COMPLETA (RC):

- < 5% de blastos en medula ósea
- ausencia de bastones de Auer
- ausencia de compromiso extramedular
- RAN > 1.000/mm<sup>3</sup>.
- recuento plaquetario > 100.000/mm<sup>3</sup>
- independencia de transfusión de glóbulos rojos

### REMISIÓN COMPLETA con recuperación incompleta (CRi):

- cumple con los criterios de RC
- RAN < 1.000/mm<sup>3</sup>.
- recuento plaquetario < 100.000/mm<sup>3</sup>. (de utilidad en protocolos)

### REMISIÓN PARCIAL (RP): de utilidad en ensayo clínicos

**REMISIÓN COMPLETA CITOGENÉTICA (RCc):** Reversión a cariotipo normal al momento de la RC morfológica; debe ser evaluada en 20 metafases. El fracaso de lograr un cariotipo normal se asocia a un resultado inferior.

**REMISIÓN COMPLETA MOLECULAR (RCm):** No existe una definición estándar, dependerá del target molecular.

**RECAÍDA:** Blastos en médula > 5% o reaparición de blastos en sangre periférica o desarrollo de compromiso extra medular. Se sugiere evaluar con detección de ERM por Citometría de flujo.

**REFRACTARIEDAD (RESISTENCIA):** Falla en lograr la RC en la inducción. Esto se conoce también como *falla de inducción*. Los pacientes que requieren dos ciclos de quimioterapia para lograr la RC no se consideran *refractarios*.



## 7.- MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

Tanto el estudio por técnicas de citometría de flujo y por PCR es capaz de detectar, con alta sensibilidad, **células leucémicas**; y es considerado el **“gold standard”** para la monitorización de Enfermedad Residual Mínima (ERM).

La ERM permite definir más precozmente la evaluación del tratamiento a seguir, mejorar la estratificación de riesgo y ser guía en la terapia postremisión.

### ➤ DETECCIÓN DE ERM POR BIOLOGÍA MOLECULAR (PCR)

Permite la detección de **targets específicos**, por tiempo real de PCR cuantitativa (RT-PCR):

- Fusión de genes: CBF positivo ( RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11) y fusión de gen MLL
- Mutaciones: FLT3 ITD, NPM1
- Sobreexpresión génica: WT1

Estas detecciones tienen limitaciones:

Se ha observado PCR (+) en leucemias CBF de pacientes, que han sobrevivido después de TPH, por lo que la monitorización en el nivel de los transcritos pudiera ser útil.

El rol de FLT3-ITD en la monitorización para ERM es controversial por falta de estabilidad; sin embargo, en algunos trabajos utilizando RT-PCR de mayor sensibilidad, fue detectada al momento del diagnóstico y en la recaída.

Algunos estudios indican que la mutación de NPM1 es muy estable al momento de la recaída.

Dentro de la sobreexpresión genética, el más confiable es WT1. Estudios retrospectivos han demostrado que su medición después de la inducción es predictor de la duración de la remisión; los niveles menores se asociaron con remisiones de mayor duración.



## ➤ DETECCIÓN DE ERM POR CITOMETRÍA DE FLUJO

La evaluación por citometría de flujo en la post inducción puede ayudar a distinguir entre leucemia persistente y regeneración normal de la médula. Aproximadamente el 70% al 80% de los pacientes con LMA tienen alteraciones inmunofenotípicas, que pueden ser utilizadas para la detección de ERM.

El grupo de Universidad de Salamanca evaluó, en el año 2001, la utilidad de la citometría de flujo, identificando 4 grupos de riesgo, basados en el inmunofenotipo asociado a leucemia (LAP+):

(leukemia-associated immunophenotypes (LAIP) por sus siglas en inglés). **Tabla N°4**

**Tabla N°4**

RIESGO	ERM O LAP+	Tasa de recaída acumulativa
ALTO	EMR $> 10^{-2}$ ó LAP $+ \geq 1\%$	a 3 años = 85%
INTERMEDIO	EMR $10^{-3}$ a $10^{-2}$ ó LAP $+ \geq 0.1\%$ - $< 1\%$	a 3 años = 45%
BAJO	EMR $< 10^{-3}$ ó LAP $+ > 0.1\%$	a 3 años = 14%

Pacientes con LAP+  $< 10^{-4}$  ninguno presento recaída.

Pacientes con cariotipo adverso tuvieron mayor niveles de células LAP+ residuales que pacientes con citogenética favorable; en este grupo de pacientes la recaída ocurriría con altos valores de ERM ( $> 10^{-2}$ ). El nivel de ERM no sólo tiene influencia en la supervivencia libre de leucemia, sino también en el promedio de SG; en el grupo de riesgo intermedio fue de 79 meses y en el de riesgo alto fue de 20 meses.

Se utiliza frecuentemente el valor de 0.035% o  $3.5 \times 10^{-4}$  de células leucémicas residuales en médula ósea para discriminar ERM negativa de positiva, tanto después de la inducción como durante la consolidación. Sin embargo, la reproducibilidad de este umbral en los diferentes laboratorios continúa siendo un problema. Con este umbral se puede clasificar a los pacientes con leucemia en 2 grupos:





- bajo riesgo: que incluye cariotipos de pronóstico bueno e intermedio con ERM negativa.
- alto riesgo: cariotipos de pronóstico bueno e intermedio con ERM positiva, pobre riesgo citogenético y FLT3 –ITD.

Puede recomendarse el TPH no sólo para cariotipos de mal pronóstico o FLT3 ITD, sino también para los grupos de pronóstico bueno e intermedio que no logran ERM.

Se ha observado que hasta un 30% de los pacientes con ERM positiva al final de la inducción logran ERM negativa al final de la consolidación y que su resultado en este grupo, catalogados como respondedores lentos, no es diferente al grupo que logra ERM negativa al final de la inducción.

La evaluación de RC, luego de la quimioterapia de inducción, se realiza cuando se logra respuesta hematológica, pero no más allá del día 50 de tratamiento, en promedio se realiza entre el día 21º al 28º del inicio.

Para la evaluación se recomienda que el recuento celular del aspirado de médula sea en 200 células nucleadas; si es ambiguo, repetir el aspirado en 5 a 7 días. La biopsia de médula es necesaria cuando hay punción seca o en el aspirado de médula no se obtienen espículas.

En aquellos pacientes que no logran RC, se recomienda un segundo ciclo de inducción.

La evaluación de respuesta durante el período de seguimiento, requiere de:

- Hemograma cada 1 a 3 meses para los primeros 2 años.
- Hemograma cada 3 a 6 meses hasta completar 5 años de seguimiento.

La mayoría de las recaídas ocurre dentro de 1 a 3 años después de finalizado el tratamiento.



## 8.- PACIENTES REFRACTARIOS o RECAÍDOS

En aquellos pacientes en quienes se sospecha **refractoriedad o recaída** se debe hacer un estudio medular completo incluyendo mielograma (biopsia de médula si hay aspiración seca), inmunofenotipo por citometría de flujo, estudio citogenético y estudio molecular.

Se debe evaluar el estado funcional, compatibilidad HLA para un potencial trasplante alogénico de células hematopoyéticas, (TPH-alo) , exámenes generales que evalúen función renal, hepática, serologías virales, función pulmonar y cardíaca. En caso de síntomas neurológicos, será necesario realizar imágenes del sistema nervioso central y estudio citoquímico y citológico del líquido cefalorraquídeo.

La mejor alternativa de curación para pacientes recaídos o refractarios es el TPH-alo.

Decidir quimioterapia (QT) para lograr 2ª RC dependerá de factores como:

- duración de la primera remisión
- edad
- disponibilidad de un donante para trasplante
- estado funcional para tolerar un regimen preparativo
- presencia de infecciones activas

No existen estudios que comparen TPH con o sin QT previa para lograr una 2ª RC, pero se ha desarrollado un sistema de puntaje para predecir la supervivencia de los pacientes que van a TPH con enfermedad activa, sugiriendo que algunos pacientes se pudieran beneficiar de un trasplante en esta situación. Los criterios incluyen:

- duración de la RC
- citogenética previa al trasplante
- tipo de donante,
- % de blastos circulantes
- estado funcional

A mayor puntaje menor beneficio de un TPH mieloablativo, y se recomienda QT de reinducción para disminuir la carga tumoral y mejorar la capacidad funcional.



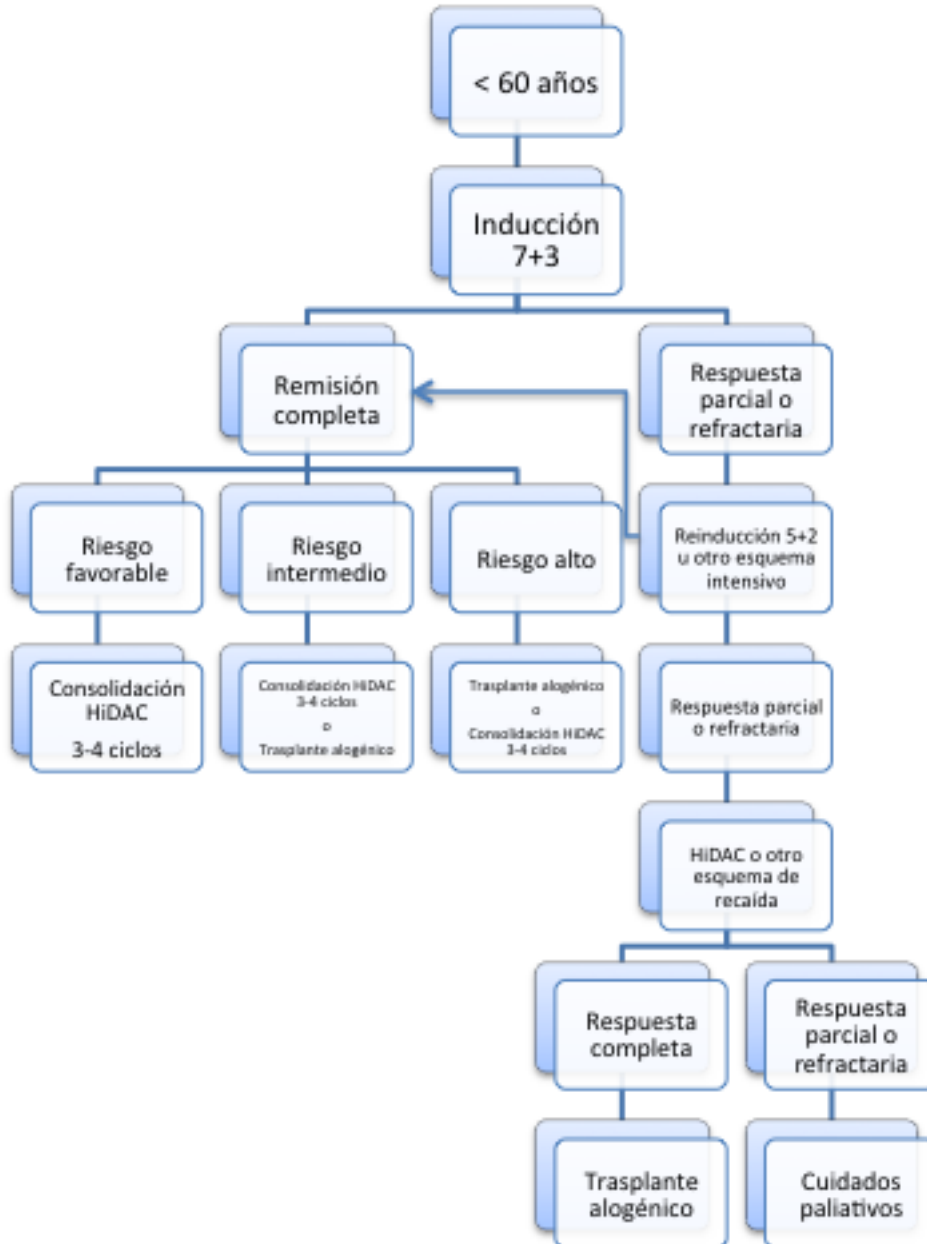
Múltiples esquemas de QT han sido implementados, pero no hay comparaciones aleatorizadas entre ellos por lo que la recomendación dependerá de la experiencia de cada centro y la experiencia clínica.

### **Esquemas QT:**

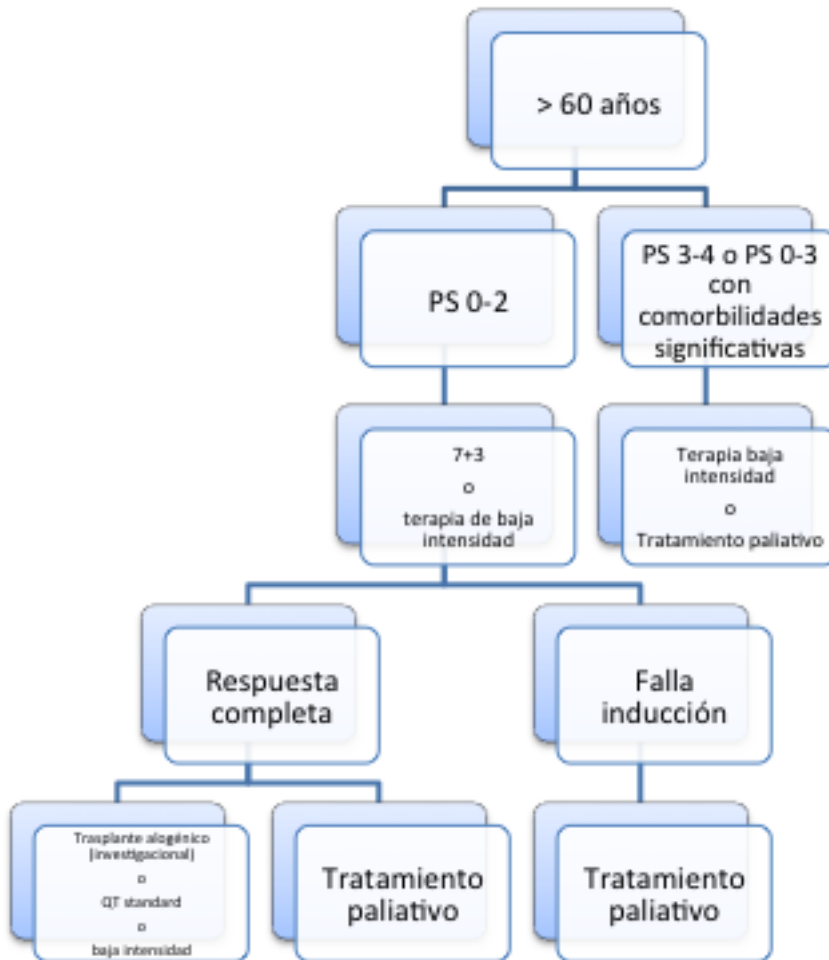
- **Cladribine + citarabina + G-CSF +/-**
- **Mitoxantrona o Idarrubicina**
- **Flag-Ida**
- **Etopósido+ Citarabina+ Mitoxantrona**
- **Dosis bajas de Citarabina**
- **Agentes hipometilantes (5 azacitidina)**
- **Ensayos clínicos**

## 9.- ALGORITMO PARA PACIENTES CON LMA (no LPA)

### ➤ Menores de 60 años:



➤ Mayores de 60 años:





## 10.- BIBLIOGRAFÍA

1. Döhner y col. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115:453-474.
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2016
3. Arber Daniel, Orazi Attilio, Hasserjian Robert et al. . The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127(20):2391-2405.
4. Fernández HF , Sun Z, Yao X et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia New England Journal of Medicine 2009; 361: 1249-1259.
5. Dohner H, Estey E, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010;115: 453-474
6. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter randomized phase III study. J Clin Oncol 2012; 30: 2441- 2448
7. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. Blood 2013;121:4854-4860
8. 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
9. Majer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1994;361: 896-903
10. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia, N Engl J Med 2011; 364: 1027- 1036
11. Döhner H, Estey E, Amadori S et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet Blood 2010 115:453-474.
12. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe M et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. Blood 2012; 119 (82) :332-341



13. San Miguel J, Vidrales M, Lopez-Berges C et al. Early immunophenotypical evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. Identifies different patients risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification. *Blood* 2001; 98:1746-1751
14. Buccisano F, Maurillo L, Spagnoli A et al. Cytogenetic and molecular diagnostic characterization combined to postconsolidation minimal residual disease assessment by flow cytometry improves risk stratification in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 2010,116(139:2295-2303
15. Saber W, Opie S, Rizzo J, Zhang M, Horowitz M, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor vs. Identical sibling hematopoietic cell transplantation (HCT) in adults with acute myelogenous leukemia (AML). *Blood* Prepublished online February 10, 2012; doi:10.1182/blood-2011-09-381699
16. Schaich M, Parmentier S, Kramer M, Illmer T, Stözel F y cols. High-dose cytarabine consolidation with or without additional amsacrine and mitoxantrone in acute myeloid leukemia: results of the prospective randomized AML2003 trial. *J Clin Oncol* 2013;31:2094-2102
17. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, Wadleigh M, DeAngelo DJ, Stone RM, Sakamaki H, Appelbaum FR, Döhner H, Antin JH, Soiffer RJ, Cutler C. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301:2349-2361
18. Vigilancia Epidemiológica del Cancer. Septiembre 2012. Ministerio de Salud de Chile. [www.redcronicas.cl](http://www.redcronicas.cl)
19. Larson R. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. UpToDate 2014, version 27.0
20. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, Kamble R, Copelan E, de Lima M, Gupta V, Keating A, Lazarus HM, Litzow MR, Marks DI, Maziarz RT, Rizzieri DA, Schiller G, Schultz KR, Tallman MS, Weisdorf D. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3730.
21. Grimwade, David, Ivey, Adam and Huntly, Brian. Molecular landscape of acute myeloid in younger adults and its clinical relevance. *Blood* 2016; 127 (1): 29-41
22. Review Article: Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for “prime time”? David Grimwade 1 and Sylvie D. Freeman2  
1 Department of Medical & Molecular Genetics, King’s College London School of Medicine, London, United Kingdom; and 2 Department of Clinical Immunology, University of Birmingham Medical School, Edgbaston, Birmingham, United Kingdom. *BLOOD*, 27 NOV. 2014, VOL. 124, N. 2.