



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO PROMIELOCITICA

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2014

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono (56-2) 2753 5565 | Fax (56-2) 2268 3394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | 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 en agosto 2014.

Conflicto de interés

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

Actualización periódica

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

Autores:

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Dr. Pablo Ramírez.

Dra. Paola Aravena.

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Carmen Cao, Dra. Patricia Fardella, Dr. Jorge Alfaro, Dr. Claudio Flores, Dr. Sergio Portiño.



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 Mieloide Aguda.
La Leucemia Mieloide 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 el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes 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 "Leucemia Mieloide Aguda No Promielocítica mayores de 15 años"

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Leucemia Mieloide Aguda No Promielocítica, 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 seguimiento de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda No Promielocítica



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

3.- CLASIFICACIÓN

4.- CLASIFICACION PRONÓSTICA

5.- TRATAMIENTO

6.- CRITERIOS DE RESPUESTA

7.- MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

8.- MANEJO PACIENTES REFRACTARIOS/RESISTENTES

9.- ALGORITMO

10.- BIBLIOGRAFÍA



1.- INTRODUCCIÓN

Le leucemia mieloide aguda no promielocítica (LMA) es una patología hematológica oncológica caracterizada por la expansión clonal de blastos mieloides en sangre y/o tejidos blandos.

Se presenta más frecuentemente en pacientes sobre 60 años, con una edad media de diagnóstico de 66 años. La etiología no está clara pero se ha asociado a la presencia de síndrome mielodisplásico, exposición a drogas de quimioterapia, pesticidas y radiación ionizante.

En Chile, el total de egresos hospitalarios para los años 2005 y 2006 fue de 7.761 y 7.068 respectivamente, por leucemia (CIE- 10, C91- C95), de ellos 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 más, siendo entre un 60% a 70%, leucemias agudas (PANDA, 2007).

El pronóstico es variable dependiendo de la categoría de riesgo del paciente, variando sobre 80% de supervivencia en pacientes con leucemia de buen pronóstico, hasta menos de 10% en pacientes con leucemia de alto riesgo, tratados con quimioterapia exclusiva.

Los objetivos de estas guías son actualizar las guías previas de la Sociedad Chilena de Hematología presentadas en 2008 e incorporar nuevos conocimientos acumulados desde la fecha, actualizando criterios diagnósticos, pronóstico y de tratamiento.



2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 2001 (y posteriormente revisada en 2008) la Organización Mundial de la Salud (OMS) y más recientemente la European Leukemia Net (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 características morfológicas y citoquímicas necesarias para el diagnóstico de LMA, aunque posteriormente quedó clara la poca correlación entre características morfológicas, defectos genéticos y curso clínico.

Posteriormente la OMS desarrolló 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.

Procedimientos diagnósticos

- **Morfología:** aspirado medular es suficiente. La biopsia de médula ósea es opcional.

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

- **Inmunofenotipo:** Los marcadores de superficie y citoplasmáticos existentes en el diagnóstico de LMA y leucemias de fenotipo mixto más utilizados son:

LMA

etapa precursora: CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR

marcadores granulocíticos: CD 13, CD15, CD16, CD33, CD65, cMPO

marcadores monocíticos: esterasa no específica (NSE), CD11c, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36homólogo NG2

marcadores megacariocíticos: CD41, CD61, CD42

marcador eritroide: CD235a



Leucemias agudas de fenotipo mixto de línea mieloide: MPO o evidencia de diferenciación monocitoide (al menos 2 de los siguientes: NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima)

El punto de corte dependiendo del marcador analizado para considerarlo como positivo varía entre 10-20%.

- **Citogenética:** un mínimo de 20 metafases deben ser analizadas en médula ósea para establecer un cariotipo normal. Cariotipos anormales pueden ser establecidos en sangre periférica o médula ósea.
- **Citogenética molecular:** una serie de genes de fusión o pérdidas cromosómicas pueden ser detectados mediante técnica de FISH, especialmente si hay una falla en la citogenética.
- **Genética molecular:** técnica que permite mediante amplificación de DNA o RNA o por reacción de la polimerasa en cadena (PCR) de genes mutados relacionados con el pronóstico de la LMA como NPM1, FLT3, CEBPA, MLL, NRAS, WT1 entre otros. Se recomienda el análisis de al menos NPM1, CEBPA y FLT3 en pacientes con cariotipo normal para guiar el tratamiento en casos que se esté considerando trasplante alogénico.

3.- CLASIFICACIÓN

La clasificación exacta de las LMA requiere del uso de inmunohistoquímica, citometría de flujo y/o citoquímica junto a estudios genéticos moleculares.

La OMS (2008) establece varios subgrupos de LMA:

- a) LMA con anomalías genéticas recurrentes
- b) LMA y MDS relacionada a tratamiento
- c) LMA con displasia multilineal
- d) LMA sin otra categorización
- e) Sarcoma mieloide
- f) Proliferación mieloide asociada a Síndrome de Down
- g) Neoplasia blástica de células dendríticas plasmocitoides
- h) Leucemias agudas de linaje ambiguo



4.- CLASIFICACION PRONÓSTICA

Los factores pronóstico corresponden a aquellos relacionados con el paciente, siendo la edad el 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 a la quimioterapia que han permitido agrupar a los pacientes con LMA en 4 grupos pronóstico, según la tabla 1.

Tabla 1:- Clasificación Pronóstica de LMA

Grupo genético	Alteraciones	Sobrevida libre de eventos
Favorable	t(8;21), inv(16), t(16;16), t(15;17) NPM1 mutado sin FLT-ITD (cariotipo normal) CEBPA mutado (cariotipo normal)	58% a 5 años
Intermedio-1 (cariotipo normal)	NPM1 mutado y FLT3-ITD NPM1 no mutado y FLT3-ITD NPM1 no mutado sin FLT3-ITD	42% a 5 años
Intermedio-2	t(9;11) Alteraciones citogenéticas no clasificadas como de riesgo favorable o adverso	9% a 5 años
Adverso	Inv(3), t(3;3) t(6;9) t(v;11) -5 o del(5q), -7, 17p anormal cariotipo complejo	4% a 5 años



5.- TRATAMIENTO

MANEJO EN PACIENTES ENTRE 15 A 60 AÑOS

El protocolo ampliamente usado 3 + 7, con dosis de daunorrubicina entre 60 a 90 mg/m² día por 3 días más citarabina 100 a 200 mg/m² día por 7 días.

Se ha demostrado que altas dosis de daunorrubicina (90 mg/m²) comparado con dosis de 45 mg/m², tiene mejor tasa de respuesta completa (70.6% vs 57.3% , P < 0.001) , mayor duración de sobrevida (23.7 meses versus 15.7 meses P= 0.003), con una tasa de mortalidad asociada a tratamiento de 5.5%, siendo los grupos etarios menor de 50 años, riesgo citogenético favorable e intermedio, los más beneficiados. Sin embargo, no se ha demostrado si es superior a dosis de 60 mg/m². No se ha demostrado beneficios entre idarrubicina o mitoxantrona o la adición de tioguanina ni etopósido. El uso de altas dosis de citarabina, combinado con daunorrubicina en inducción, no demuestra mayores tasas de remisión completas, con tasas de sobrevida libre de enfermedad similares, por lo que no es recomendado en regímenes de inducción. El uso de factor estimulante de colonias (G-CSF o GM-CSF), como sensibilizantes de la célula leucémica, aún es área de estudio y no es recomendado en la práctica. Recientemente, se ha demostrado que la adición de análogos de nucleótidos (que incrementan la captación de citarabina y acumulación de AraCCTP en blastos leucémicos, más una actividad anti leucémica), como Cladribine, al protocolo estándar, ha demostrado mayor tasa de remisión completa y mejoría en la sobrevida global que daunorrubicina/citarabina. Esta ventaja se observa mejor en pacientes mayores de 50 años, leucocitosis > 50 x 10⁹/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 más beneficio en pacientes con cariotipo favorable, pero su utilidad en el tratamiento permanece sin claridad.

La recomendación como categoría 1 de las guías de NCCN en < de 60 años es:

- 1.- Citarabina en dosis estándar 100-200 mg/m² en infusión continua por 7 días + daunorrubicina 90 mg/m² día por 3 días.
- 2.- Citarabina en dosis estándar 200 mg/m² en infusión continua por 7 días + daunorrubicina 60 mg/m² día por 3 días más Cladribine 5 mg/m² por 5 días.

MANEJO EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS:

Pacientes sin comorbilidades y Performance status (PS) entre 0-2, pueden lograr tasa de remisión completa de 50% y mortalidad menor de 15%. Se ha demostrado que dosis altas de daunorrubicina tendría mayor tasa de respuesta que las dosis convencionales sin mayor toxicidad. El protocolo utilizado usado también es 3 + 7, con dosis de daunorrubicina entre 45 a



90 a mg/m^2 día por 3 días más citarabina 100 a $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ día por 7 días (categoría 2A). La dosis de Daunorrubicina $90 \text{ mg}/\text{m}^2$, beneficiaria más al grupo etario entre 60 y 65 años y con cariotipo favorable CBF (core binding factor) como t(8;21) o inv(16)/t(16;16). Pacientes con PS >2 terapias conservadoras (hidroxicarbamida y apoyo transfusional) o terapias de baja intensidad (decitabina, 5-azacitidina), pueden utilizarse.

QUIMIOTERAPIA DE POST REMISIÓN

Pacientes que no continúan terapias de consolidación necesariamente recaen, la mayoría dentro de 6 a 9 meses.

MANEJO DE PACIENTES ENTRE 15 Y 60 AÑOS

ESTRATIFICACION SEGÚN RIESGO CITOGENÉTICO Y/O MOLECULAR

A) RIESGO FAVORABLE

En este grupo el promedio de supervivencia a 4 años es 60 a 75%. Altas dosis de citarabina (HiDAC) es superior a dosis intermedias de citarabina. HiDAC $3 \text{ g}/\text{m}^2$ cada 12 horas por 6 dosis días 1, 3 y 5 por 3 a 4 ciclos (categoría 1). Dosis intermedias de citarabina (2 ciclos de $1 \text{ gr}/\text{m}^2$ cada 12 horas por 6 días) produciría similar respuesta que dosis altas de citarabina, sugiriendo una relación de dosis respuesta plateau sobre ese nivel. Consolidación con 2 ciclos de HiDAC más autotransplante se considera categoría 2b. En este subgrupo de riesgo no hay beneficios de un trasplante alogénico ni del uso de mitoxantrona.

B) RIESGO INTERMEDIO

HiDAC 1.5 a $3 \text{ g}/\text{m}^2$ cada 12 horas por 6 dosis días 1, 3 y 5 por 3 a 4 ciclos es ampliamente utilizado, pero los resultados no son satisfactorios. No hay evidencias que dosis altas sean superiores a dosis intermedias, en este subgrupo ni tampoco del uso de mitoxantrona. Pacientes con donantes compatibles se benefician de trasplante alogénico en primera remisión.

C) RIESGO ADVERSO

El tratamiento de elección es alotransplante una vez lograda la remisión completa con HiDAC.



MANEJO DE PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS

Los pacientes que logran remisión completa pueden continuar con 2 ciclos de citarabina 1-1.5 g/m² 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 extra medular, RAN > 1000, recuento plaquetario > 100.000 x mm³, independencia de transfusión de glóbulos rojos

RC con recuperación incompleta (CRi): cumple con criterios de RC, excepto RAN < 1000, recuento plaquetario < 100.000 x mm³. (de utilidad en protocolos)

REMISION PARCIAL (RP): de utilidad en ensayo clínicos

REMISION COMPLETA CITOGENETICA (RCc): reversión a cariotipo normal al momento de la remisión completa morfológica, debe ser evaluado en 20 metafases. El fracaso de lograr un cariotipo normal se asocia a un resultado inferior

REMISION COMPLETA MOLECULAR (RCm): no existe una definición standard, depende del target molecular

RECAIDA: blastos en médula > 5% o reaparición de blastos en sangre periférica o desarrollo de compromiso extra medular

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

7.- MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

Tanto el estudio por citometría de flujo como por PCR, son capaces de detectar, con alta sensibilidad, células leucémicas a nivel submicroscópico, y son consideradas el gold standard para monitorización de enfermedad residual mínima (EMR), sin embargo, siguen siendo campo de investigación. Permite detectar más precozmente la evaluación al tratamiento, y mejorar la estratificación de riesgo y ser guía en la terapia post remisión.



DETECCION DE EMR POR BIOLOGIA MOLECULAR (PCR)

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

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

Estas detecciones tienen limitaciones:

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

El rol de FLT3-ITD en la monitorización para EMR 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 inducción, es predictor de la duración de la remisión, los niveles menores se asociaron con remisiones de mayor duración.

ROL DE EMR POR CITOMETRIA 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 a 80% de pacientes con LMA tienen alteraciones inmunofenotípicas que pueden ser utilizadas para detección de EMR.

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

- a. riesgo alto (EMR > 10^{-2} ó LAP + $\geq 1\%$) tasa de recaída acumulativa a 3 años de 85%
- b. riesgo intermedio (EMR 10^{-3} a 10^{-2} ó LAP + $\geq 0.1\%$ -< 1%) tasa de recaída a 3 años de 45%
- c. riesgo bajo (EMR < 10^{-3} ó LAP + >0.1%) tasa de recaída de 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 si tienen altos niveles de EMR ($> 10^{-2}$). El nivel de EMR no sólo tiene influencia en la supervivencia libre de leucemia, sino también en el promedio de supervivencia, en el grupo de riesgo intermedio fue de 79 meses, en el de riesgo alto de 20 meses:

Se utiliza frecuentemente el valor de 0.035% o 3.5×10^{-4} de células leucémicas residuales en médula ósea para discriminar EMR negativa de positiva, tanto después de la inducción como en 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:

- a. bajo riesgo: que incluye cariotipos de pronóstico bueno e intermedio con EMR negativa.
- b. alto riesgo: cariotipos de pronóstico bueno e intermedio con EMR positiva, riesgo citogenético adverso y FLT3 –ITD.

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

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

La evaluación de remisión 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 21 a 28.

Para la evaluación se recomienda que el conteo 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 remisión completa, un segundo ciclo de inducción es recomendado.

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

- a. hemograma cada 1 a 3 meses para los primeros 2 años luego,
- b. hemograma cada 3 a 6 meses hasta completar 5 años de seguimiento.



La realización de aspirado de médula puede hacerse sólo si hay alteración del hemograma.

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

8.- MANEJO PACIENTES REFRACTARIOS O EN RECAÍDA

En aquellos pacientes en quienes se sospecha refractariedad o recaída se debe hacer un estudio medular completo incluyendo mielograma (biopsia de médula si hay aspiración seca), citometría de flujo, citogenética, estudio molecular.

Se debe evaluar el estado funcional, compatibilidad HLA para un potencial trasplante alogénico de células hematopoyéticas, 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 trasplante alogénico de células hematopoyéticas. La decisión de realizar una quimioterapia para lograr segunda remisión dependerá de factores como duración de la primera remisión, edad, disponibilidad de donante para un trasplante, estado funcional para tolerar un régimen preparativo, presencia de infecciones activas. No existen estudios que comparen trasplante con o sin quimioterapia previa para lograr una segunda RC pero un sistema de puntaje fue desarrollado para predecir la sobrevida de pacientes que van a trasplante 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 y estado funcional. A mayor puntaje, menor beneficio de un trasplante mieloablatoivo y se recomienda quimioterapia de reinducción para disminuir la carga tumoral y mejorar la capacidad funcional.

Múltiples esquemas de quimioterapia han sido desarrollados pero no hay comparaciones randomizadas entre ellos por lo que la recomendación dependerá de la experiencia de cada centro y la experiencia clínica.



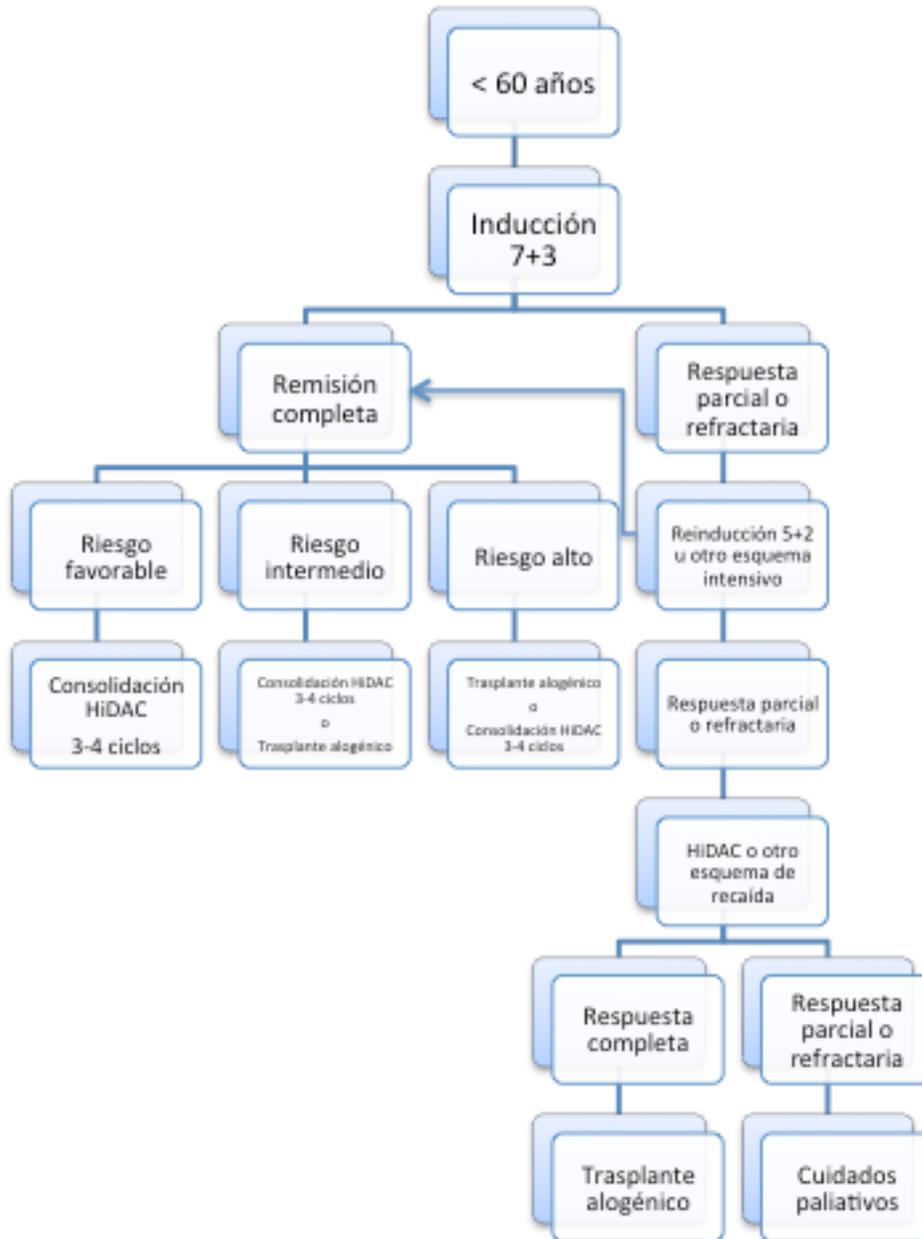
Algunos esquemas utilizados incluyen:

Esquema	Respuesta completa	Sobrevida	Referencia
Citarabina/Daunorrubicina/Etopósido	63%	27% 4 años	Blood 2006;107:4614
Citarabina	18%	6.3 meses, sobrevida media	JCO 2010;30:2492
Mitoxantrona/Etopósido	42%	4.7 meses, duración de remisión	JCO 1988;6:213
Mitoxantrona/Citarabina/Etopósido	18%	6.8 meses, sobrevida media	Am J Hematol 2010;85:877
Fludarabina/Citarabina/Idarrubicina	52%	No reportado	Ann Hematol 2003;82:231
Cladribine/Citarabina/Filgrastim	50%	No reportado	JCO 2000;39:121
Azacitidina	32%	11 meses, sobrevida media	Blood 2010;116:3735
Clofarabina/Citarabina	35%	6.6 meses, sobrevida media	JCO 2010;30:2492



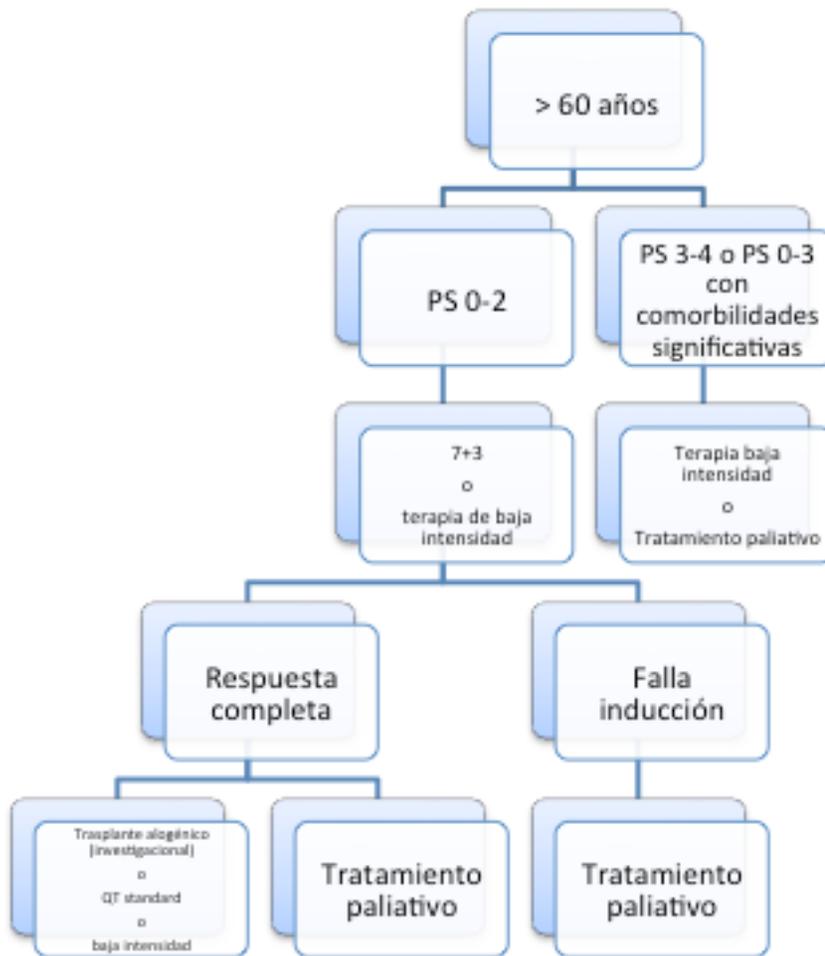
9.- ALGORITMO MANEJO PACIENTES CON LMA no M3

a. Menores de 60 años





b. Mayores de 60 años





10.- BIBLIOGRAFÍA

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.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2013

Vardiman y col. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114:937-951.

Fernández HF , Sun Z, Yao X et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia New England Journal of Medicine 2009; 361: 1249-1259.

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

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

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

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

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

Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia, N Engl J Med 2011; 364: 1027- 1036

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.



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

San Miguel J, Vidriales 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

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

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

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

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

Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Septiembre 2012. Ministerio de Salud de Chile. www.redcronicas.cl

Larson R. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia. UpToDate 2014, version 27.0

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.