



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA (LPA)

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 | 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 guiado sólo por 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 2016.

Conflicto de interés

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

Actualización periódica.

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

Autores:

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

Dra. María José García Rodríguez

Dra. María Soledad Undurraga Sutton

Dr. Sergio Portiño Roa

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

Dra. Carmen Cao Pochintesta y Dra. Mónica Torrens Parraguez



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 Promielocítica Aguda (LPA). La LPA es una enfermedad maligna que se clasifica según CIE-10 (desde 1997), con el C92.4

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 Promielocítica Aguda mayores de 15 años"

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con Leucemia Promielocítica Aguda, 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, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con Leucemia Promielocítica Aguda.



TABLA DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

3.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

4.- TRATAMIENTO

5.- CRITERIOS DE RESPUESTA

6.- SEGUIMIENTO

7.- ALGORITMO

8.- BIBLIOGRAFÍA



1.- INTRODUCCIÓN

La leucemia promielocítica aguda (LPA) corresponde al subtipo M3 de la clasificación Franco-Americana-Británica (FAB) para las leucemias mieloblásticas agudas (LMA). Constituye una entidad particular caracterizada por:

- Morfología característica con proliferación clonal de promielocitos patológicos con citoplasma hipergranular e inclusiones citoplasmáticas con bastones de Auer en empalizada. Existe un subtipo llamado “microgranular”, cuya morfología puede a veces confundirse con otros subtipos de leucemia aguda, especialmente con las variantes monocítica y mielomonocítica, debido a la forma bilobulada del núcleo, tipo “reloj de arena”, y del citoplasma con granulaciones finas. Este subtipo se presenta en alrededor de un tercio de los casos.
- Mayor incidencia de hemorragias en fase inicial, debido a la trombocitopenia, la coagulopatía de consumo e hiperfibrinólisis, secundaria a la liberación de sustancias procoagulantes y otras citocinas provenientes de los gránulos azurófilos de los promielocitos anormales.
- Traslocación recíproca balanceada específica en más del 90% de los casos, entre los brazos largos de los cromosomas 15 y 17. La translocación $t:(15;17)(q24;q21)$ fusiona el gen de la leucemia promielocítica (PML), localizado en el brazo largo del cromosoma 15, con el gen del receptor alfa del ácido retinoico ($RAR\alpha$), situado en el brazo largo del cromosoma 17, dando lugar a un gen híbrido que codifica una proteína quimérica (PML/ $RAR\alpha$), responsable del bloqueo del proceso de diferenciación de los precursores mieloides en la fase de promielocito.
- En un 2-3% de los casos, la $t:(15;17)$ puede presentarse citogenéticamente críptica. Hasta en el 5% de los casos se puede presentar alguna variante de la $t:(15;17)$ que involucra al gen $RAR\alpha$ caracterizada por una aberración cromosómica en la que el gen $RAR\alpha$ se fusiona a otro gen, distinto del PML: PLZF en la $t:(11;17)(q23;q21)$, NPM en la $t:(5;17)(q35;q12-21)$, y NuMA en la $t:(11;17)(q13;q21)$. Las características morfológicas de estas variantes pueden ser distintas a las de la LPA clásica, pero su importancia radica en que la mayoría de éstas no responden al tratamiento con ácido transretinoico.



Representa el 10% - 15% del total de las LMA, con una incidencia aproximada de 1-10 casos nuevos/100.000hab./año. Algunos estudios muestran una tasa mayor en áreas de América Latina, España e Italia. Su incidencia es constante en todas las edades, pero proporcionalmente menos frecuente a edades avanzadas y muy rara en menores de 10 años. La edad mediana de presentación es de 40 años. En Chile, la LPA constituye aproximadamente el 16% del total de las leucemias mieloides agudas.

La mayoría de los casos son “*de novo*”, aunque existen algunos casos en que se muestra una posible relación con la exposición previa a quimioterapia, fundamentalmente inhibidores de la topoisomerasa II y radioterapia, sobre todo en pacientes con cáncer de mama.

A diferencia de lo que ocurre en otros subtipos de LMA, en LPA, las tasas de respuesta son similares a las de los pacientes “*de novo*”.

Se presenta con diátesis hemorrágica en grado variable que puede objetivarse hasta en el 75% de los pacientes, generalmente de localización mucocutánea. Las complicaciones hemorrágicas son responsables del 60% de las muertes, antes y durante la inducción. Síntomas inespecíficos, como astenia y anorexia, ocurren en aproximadamente el 70% de los pacientes, y fiebre hasta en un 1/3 de los casos. Las visceromegalias son poco frecuentes y en caso que existan, hacen pensar en la variante de LPA.

Los pacientes pueden cursar con citopenias en grado variable, aunque lo más frecuente es un valor normal o bajo de leucocitos y trombocitopenia moderada.

2.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (Tabla^{№1})

El panel de expertos de la European Leukemia Net recomienda confirmar el diagnóstico de LPA con la detección molecular del **gen de fusión PML-RAR α** o su variante molecular, tras analizar de forma global la presentación clínica, morfología e inmunofenotipo. Otras técnicas son el cariotipo y FISH. En algunos centros se está implementando el estudio con anticuerpos monoclonales anti-PML mediante técnicas de inmunofluorescencia, que permiten confirmar el diagnóstico en menos de dos horas.

Es importante la evaluación continua de la coagulopatía; los niveles bajos de fibrinógeno y el tiempo de protrombina alargado son los parámetros que mejor predicen el riesgo de sangrado.



PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Tabla N°1.

Anamnesis	Historia y examen físico por sistemas
Hemograma completo	Incluir recuentos plaquetarios
Punción aspirativa médula ósea	Mielograma y otras muestras
Punción biópsica de médula ósea	Opcional, en caso de punción “seca”
Estudio de hemostasia	TP, TTPa, FBN, PDF, Dímero D*
Inmunofenotipo	Marcadores antigénicos de superficie y citoplasmáticos
Citogenética	Análisis de cariograma
Citogenética molecular	FISH: Genes de fusión o pérdidas cromosómicas
Genética molecular	Amplificación de DNA o RNA ó R-PCR t:15;17 FLT3 según disponibilidad
Ecocardiografía transtorácica	Previa a uso de antraciclinas

*Estudio de hemostasia hasta corrección de la coagulopatía: Tiempo de Protrombina (TP), Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), fibrinógeno (FBN), productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y dímero D.

3.- FACTORES PRONÓSTICOS

La introducción del ácido transretinoico (ATRA) ha cambiado el curso de la enfermedad en las últimas dos décadas; de forma que la LPA ha pasado de ser una patología con una alta mortalidad precoz y con bajo porcentaje de remisión a largo plazo, al subtipo de leucemia con mejor pronóstico, cuando el tratamiento se instaura en forma precoz y se consigue superar la morbimortalidad inicial en relación a la coagulopatía asociada.

Actualmente, se describen tasas de sobrevida global (SG) y supervivencia libre de eventos (SLE) del 90%.

Los grupos GIMEMA y PETHEMA definieron un modelo predictivo basado en dos parámetros, recuento leucocitario y plaquetario al diagnóstico, que identifica grupos de riesgo de recaída: **(Tabla N°2).**



Tabla N°2.

RIESGO	LEUCOCITOS	PLAQUETAS
Bajo	< 10.000 x mm ³	> 40.000 x mm ³
Intermedio	< 10.000 x mm ³	< 40.000 x mm ³
Alto	>10.000 x mm ³	

La expresión al diagnóstico de **CD56 (≥20%)** en los promielocitos patológicos se ha correlacionado con un peor pronóstico, de forma que el grupo PETHEMA recomienda situar al paciente en un grupo de riesgo superior al determinado por el recuento plaquetario y leucocitario en caso de expresión aumentada de dicho marcador. Son necesarios mayores estudios que validen esta recomendación.

4.- TRATAMIENTO

CONSIDERACIONES GENERALES

El diagnóstico de LPA constituye una urgencia hematológica que obliga a una rápida instauración de tratamiento de soporte para prevención de complicaciones hemorrágicas en combinación con ATRA, incluso previo a la confirmación diagnóstica con técnicas moleculares. Se iniciará ATRA lo antes posible: **45mg/m²/d dividido en 2 dosis**. En los casos con hiperleucocitosis (leucocitos >10.000 x mm³) se recomienda el inicio precoz de **antraciclinas**, ya que la administración aislada de ATRA puede favorecer una mayor leucocitosis, con un síndrome de diferenciación y agravamiento de la coagulopatía.

Actualmente, la mayoría de los pacientes con LPA se curan y muchos de ellos pueden hacerlo incluso sin quimioterapia, particularmente los de **riesgo bajo e intermedio**, en los que datos recientes muestran SG > 90% con regímenes de inducción y consolidación que usan la combinación de ATRA más trióxido de arsénico (ATO). El ATO favorece la apoptosis de los promielocitos con diferenciación alterada.

Las altas tasas de respuesta requieren un adecuado tratamiento de soporte y manejo adecuado de los efectos secundarios a la terapia.



TRATAMIENTO DE SOPORTE

Aproximadamente el 80% de los pacientes presenta alteraciones de la hemostasia al diagnóstico. El riesgo de muerte por eventos trombohemorrágicos durante la inducción es de 5% - 7%, según estudios clínicos (aunque podría ser el doble basado en datos de estudios poblacionales. (Park Blood 2011; Paulson BJH 2014; McClellan Haematologica 2012).

En Chile, la muerte en período de inducción es de un 7% -25%. Se ha registrado que alrededor de un 10% de los pacientes pueden fallecer incluso antes de iniciar tratamiento.

Se recomienda monitorizar 2-3 veces al día recuento plaquetario y hemostasia, hasta la corrección de la coagulopatía; posteriormente sería suficiente la monitorización diaria.

TRANSFUSIONES (Tabla N°3)

Plaquetas	1 unidad/10 kg ➤ para mantener un recuento > 30.000/ mm ³
Plasma fresco congelado	10-15 ml/kg ➤ para mantener actividad TP > 60% y TTPa < 1,5 el valor normal
Crioprecipitados	1 unidad/10kg ➤ para mantener Fibrinógeno > 150 mg/dl.

Factores predictores de riesgo hemorrágico*: (Tabla N°4.)

Tabla N°4.

Existencia de sangrado activo
Hipofibrinogenemia (< 100 mg/dl)
Aumento de los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) o Dímero D
TP o TTPa alargados
Hiperleucocitosis (> 10.000 x mm ³)
Blastos en sangre periférica (> 30.000 x mm ³)
Disfunción renal
Edad (> 70 años) o mal performance status

* En estos pacientes puede considerarse transfusiones de plaquetas para alcanzar recuento > 50.000 mm³.



No está demostrada la eficacia del uso de heparina, ácido tranexámico u otros anticoagulantes y antifibrinolíticos para la profilaxis de complicaciones asociadas a la coagulopatía.

Se recomienda evitar instalación de catéter central, punción lumbar y otros procedimientos invasivos hasta la resolución de la coagulopatía.

En pacientes de alto riesgo, se recomienda añadir precozmente corticoides al tratamiento como se detalla más adelante para la prevención del síndrome de diferenciación. Además, en este subgrupo, considerar profilaxis del SNC, que debe realizarse una vez alcanzada la remisión completa (RC). En caso de hemorragia intracraneana no existe consenso acerca de la frecuencia de administración ni el fármaco de elección.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

A. Inducción a la remisión:

La combinación de ATRA más quimioterapia (QT) ha sido por años el tratamiento de elección, obteniéndose tasas de curación > 80%. En los últimos años, se ha ajustado el tratamiento por riesgo, con el objetivo de conseguir tasas de respuesta similares con menor toxicidad.

El tratamiento de elección de LPA en primera línea es: ATRA más ATO/antraciclinas según clasificación por riesgo.

➤ **Pacientes de riesgo bajo/intermedio:**

El esquema propuesto es:

- ATRA 45 mg/m²/d dividido en 2 dosis, vía oral. Mantener hasta remisión completa (RC) con un máximo de 90 días. En <20 años reducir la dosis a 25 mg/m²/d.
- ATO 0,15 mg/kg/d, de lunes a viernes, por intravenoso hasta RC o con un máximo de 60 días.

Distintos estudios muestran tasas de respuesta similar o mejor, con menos complicaciones, en pacientes que reciben ATRA+ATO en **inducción** comparados con el esquema de ATRA+antraciclinas, sin embargo, éste es aún una alternativa válida:

- ATRA 45 mg/m²/d dividido en 2 dosis, vía oral. Mantener hasta RC. En <20 años reducir la dosis 25 mg/m²/d.



- Antraciclinas: no existen estudios que demuestren superioridad de una sobre otra en cuanto a su *efecto antileucémico*, por lo que la elección se hará en función de la disponibilidad y experiencia del centro tratante. En > 70 años o con comorbilidades no administrar la cuarta dosis.
 - Idarrubicina: 12 mg/m²/d iv. los días 2º, 4º, 6º y 8º. Se recomienda su uso en pacientes jóvenes.
 - Daunorrubicina: 60 mg/m²/d iv. los días 1º - 3º.

➤ **Pacientes de alto riesgo:**

El tratamiento estándar consiste en la combinación de ATRA más antraciclina. No existe consenso acerca de la adición de citarabina, pero el grupo APL 2000 ha demostrado mayor riesgo de recaídas en caso de omisión en este subgrupo de pacientes.

Por tanto, nuestra recomendación es:

Plan A: Esquema **ATRA+ATO+Daunorrubicina**

- ATRA 45 mg/m²/d dividido en 2 dosis, vía oral. Mantener hasta RC. En < 20 años reducir la dosis 25 mg/m²/d.
- Antraciclinas, se elegirá una u otra en función de la disponibilidad y experiencia del centro tratante:
 - Idarrubicina: 12 mg/m²/d iv. los días 2º, 4º, 6º y 8º. Se recomienda su uso en pacientes jóvenes.
 - Daunorrubicina: 60mg/m²/d iv. los días 1º - 3º.
- Citarabina 200mg/m² en infusión continua días 1º - 7º.

En > 60 años no administrar citarabina y en caso de ser la idarrubicina la antraciclina de elección, no administrar la cuarta dosis.



Complicaciones a considerar en tratamiento y recomendaciones de manejo:

➤ **Síndrome de diferenciación o Síndrome de ATRA:**

Originalmente descrito con el uso de ATRA, también se observa con el uso de ATO. Caracterizado por la aparición de :

- fiebre
- hipotensión
- retención de líquidos, con ganancia de peso
- distrés respiratorio, con infiltrados pulmonares difusos y en ocasiones
- derrame pleural o pericárdico
- con o sin hiperleucocitosis

Aparece hasta en el 25% de los pacientes, sobre todo en los de **alto riesgo**. La mediana de inicio es de 6 - 12 días del inicio de tratamiento, aunque se describen casos de inicio **hiperaquedo** durante las primeras 24 - 48 horas. También existen formas tardías que coinciden con la recuperación de la aplasia post-quimioterapia.

Ante la sospecha debe iniciarse precozmente tratamiento con corticoides (**dexametasona: 10 mg cada 12h iv.**) y, en los casos graves, suspender de forma temporal el ATRA, que podrá reintroducirse una vez que el cuadro remita, manteniendo la corticoterapia; no existe consenso acerca de la duración de ésta ni la dosis óptima una vez resuelto el cuadro agudo. Algunos pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con **furosemida**.

Existen estudios que avalan el uso profiláctico de corticoides para la prevención del síndrome de diferenciación en pacientes de **alto riesgo** o con **disfunción renal** al diagnóstico (creatinina > 1,4 mg/dl), siempre y cuando no exista contraindicación para ello. La dosis profiláctica recomendada es **prednisona**: 0,5 mg/kg/d v.o. o **dexametasona** 2,5 mg/12h iv. durante el período de inducción (Sanz, Blood 2014; 123:2777-82).

➤ **Pseudotumor cerebri:**

Es una condición poco frecuente que puede aparecer entre 3 y 17 días después de la administración de ATRA, caracterizada por la aparición:

- cefalea
- náuseas y/o vómitos
- trastornos visuales por aumento de la presión intracraneana



Más frecuente en edades pediátricas, por lo que en el paciente adulto joven <20 años se recomienda disminuir la dosis de ATRA a 25 mg/m²/d, v.o., repartido también en 2 dosis. Obliga a la suspensión temporal del ATRA y al inicio de dexametasona junto con diuréticos osmóticos (manitol) y opiáceos. También pueden ser útiles otros diuréticos como acetazolamida o furosemida.

➤ **Otras toxicidades asociadas a ATRA:**

- Hepatotoxicidad
- Teratogenicidad (debe evitarse en el 1^{er} trimestre del embarazo),
- Piel seca
- Prurito
- Queilitis
- Dolores óseos y articulares
- Cefalea
- Hipercalcemia

➤ **Toxicidades asociadas a ATO:**

- *Alteraciones electrolíticas y prolongación del QT:* Puede conducir a arritmias ventriculares tipo “Torsade de Pointes”. Se debe monitorizar y mantener potasio > 4,0 mEq/L y magnesio > 1,8 mg/dL. Si es posible, suspender drogas que prolonguen QT. Los pacientes que alcancen QT absoluto > 500 msec, deben suspender ATO.
- *Otras alteraciones:* Aproximadamente 13% de los pacientes tratados con ATO pueden presentar hipokalemia o hiperglicemia; se recomienda monitorizar.

Respuesta a Inducción: Realizar un mielograma entre el día +30 y +45 del tratamiento de inducción, una vez que se constate hemograma normal, antes de continuar con tratamiento de consolidación. La morfología no es relevante en este momento, ya que los blastos pueden corresponder a células en vía de diferenciación y apoptosis.

La evaluación con PCR no tiene relevancia en este momento; un resultado positivo puede indicar retraso en la maduración y no resistencia. Este estudio es relevante al final de la consolidación, ya que si es (+) se correlaciona con un mayor riesgo de recaída.



B. Tratamiento de consolidación adaptado a riesgo:

- Pacientes de riesgo bajo e intermedio:

Se puede consolidar la remisión con esquemas basados en ATRA con quimioterapia o ATO.

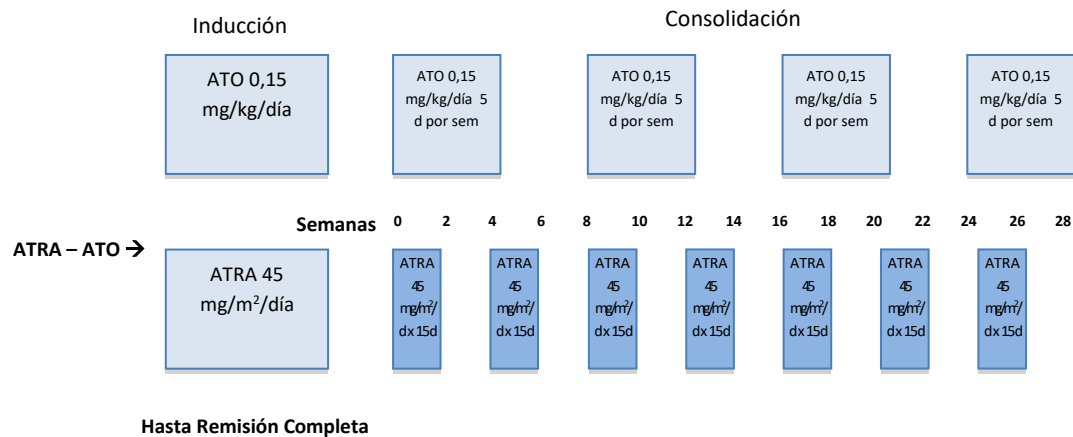
Alternativa 1:

- 1ª consolidación
 - ATRA 45 mg/m²/d dividido en 2 dosis, días 1º - 15º.
 - Idarrubicina 5 mg/m²/d (7 mg/m²/d iv. en riesgo intermedio), días 1º - 4º; o daunorrubicina 60 mg/m²/d, días 1º - 3º.
- 2ª consolidación (este ciclo se administra únicamente a los pacientes que reciben Idarrubicina en la inducción)
 - ATRA 45 mg/m²/d v.o., dividido en 2 dosis, días 1º - 15º.
 - Mitoxantrona 10 mg/m²/d, iv. días 1º - 3º.
- 3ª consolidación
 - ATRA 45 mg/m²/d v.o., dividido en 2 dosis, días 1º - 15º.
 - Idarrubicina 12 mg/m²/d, iv. día 1º (días 1º y 2º si riesgo intermedio); o daunorrubicina 45 mg/m²/d, iv. días 1º - 3º.

Alternativa 2:

- ATRA 45 mg/m²/d v.o., dividido en 2 dosis, días 1º - 15º.
- ATO 0,15 mg/kg/d iv. por 5 días por 4 semanas.

Se dejarán dos semanas de descanso entre ciclos, con un máximo de cuatro.



- **Pacientes de alto riesgo:**

El esquema de **consolidación** está compuesto por 3 ciclos administrados cada 30 días de ATRA más antraciclinas (usar la misma de la inducción). La mayoría de los estudios muestra un beneficio en la adición de *citarabina* en pacientes < 60 años de **alto riesgo**, por lo que se recomienda su adición a dosis intermedias o altas en al menos uno de los ciclos.

Recomendamos el siguiente esquema:

- 1ª consolidación
 - ATRA 45 mg/m²/d v.o., dividido en 2 dosis, días 1º -º15º.
 - Idarrubicina 5 mg/m²/d, iv., días 1º - 4º; o daunorrubicina 60 mg/m²/d, iv. días 1º - 3º.
 - Citarabina 1000 mg/m²/d, iv. días 1º - 4º en caso de combinación con Idarrubicina o 200mg/m²/d en infusión continua los días 1º - 7º en caso de combinación con daunorrubicina.
- 2ª consolidación (este ciclo se administra únicamente a los pacientes que reciben Idarrubicina en la inducción)
 - ATRA 45 mg/m²/d v.o., dividido en 2 dosis, días 1º - 15º.
 - Mitoxantrona 10 mg/m²/d, iv., días 1º - 5º.



- 3ª consolidación
 - ATRA 45 mg/m²/d v.o., dividido en 2 dosis, días 1º - 15º.
 - Idarrubicina 12 mg/m²/d, iv. día 1º; o daunorrubicina 45 mg/m²/d, iv. días 1º - 3º.
 - Citarabina 150 mg/m²/8 h, iv. días 1º - 4º en caso de combinación con Idarrubicina o 2000mg/m²/12h iv. los días 1º - 4º en caso de combinación con daunorrubicina.

C. Tratamiento de mantenimiento/monitorización

Al final de la consolidación, debe estudiarse por RT-PCR la presencia de la mutación PML-RARa. Obtener respuesta molecular al final de la consolidación es el objetivo terapéutico en LPA. En caso de que el resultado sea positivo, se recomienda repetir el estudio en una segunda muestra obtenida en un plazo de al menos 2 semanas.

No existe consenso acerca de administrar terapia de mantenimiento en pacientes que alcanzan remisión molecular (RM) tras tratamiento de consolidación. El mayor beneficio se obtiene en pacientes de alto riesgo.

No existen estudios que permitan definir la duración óptima de la mantención (12 vs 24 meses), aunque se acepta mantener por dos años si es bien tolerada.

Esquema de mantención:

- 6-mercaptopurina 50 mg/m²/d oral.
- Metotrexato 15 mg/m²/semanal oral.
- ATRA 45 mg/m²/d por 15 días cada 3 meses (iniciar primer ciclo de ATRA 3 meses después de completar la consolidación). Durante su administración suspender mercaptopurina y metotrexato.

Ajuste de dosis en función de recuento leucocitario:

- Si recuento entre 2.500 y 3.500 x mm³: Reducir dosis de quimioterapia a la mitad.
- Si recuento < 2.500 x mm³: Suspender tratamiento temporalmente hasta recuperación.

16



Ajuste en caso de aumento de transaminasas:

- Más de 3 veces el valor normal (VN) y/o de la bilirrubina total 1,5 veces VN, suspender en forma transitoria.
- Si persisten alteradas a pesar de la suspensión, reiniciar con reducción al 50%.
- Si persiste alteración a pesar de la medida anterior, considerar sustituir la mercaptopurina por citarabina a dosis bajas.

D. Tratamiento de Órganos Santuarios

1. Sistema Nervioso Central (SNC): Quimioterapia intratecal (IT)

La punción lumbar diagnóstica debe retrasarse hasta la corrección de la coagulopatía.

Administrar 4 cursos semanales de quimioterapia IT (metotrexate 12 mg + citarabina 30 mg + betametasona 4 mg) para reducir riesgo de recaída en el SNC, sólo en **alto riesgo** e **hiperleucocitosis** (leucocitos > 10.000/mm³) durante el tratamiento. No existe consenso actual, especialmente si el paciente recibe altas dosis de citarabina.

2. Mastoides: Se recomienda el uso de Radioterapia localizada

TRATAMIENTO DE PACIENTES EN SITUACIÓN ESPECIAL

➤ **Pacientes ancianos**

Los pacientes de edad avanzada con un buen “performance status” deben ser tratados con el mismo esquema que los pacientes jóvenes, salvo por un leve ajuste de dosis.

➤ **Existencia de comorbilidades**

En pacientes de alto riesgo con situación clínica que contraindique la administración de antraciclinas, se debe considerar ATO + ATRA como tratamiento de primera línea.

➤ **Mujeres embarazadas**

ATRA debe ser evitado en el 1^{er} trimestre del embarazo salvo que se decida una interrupción terapéutica de éste. Puede usarse en el 2^{do} y 3^{er} trimestre.



ATO está totalmente contraindicado en cualquier momento del embarazo.

En pacientes diagnosticadas en su 1^{er} trimestre y que no desean interrumpir el embarazo, el tratamiento de elección será la administración de ciclos de daunorrubicina.

La administración de quimioterapia en el 2^{do} y 3^{er} trimestre, aunque es más segura, aumenta el riesgo de aborto y parto prematuro, por lo que se debe considerar cesárea entre ciclos en caso que sea posible.

En partos antes de la semana 36^a, usar corticoides para favorecer la maduración pulmonar fetal.

La lactancia estará contraindicada en caso que la paciente esté recibiendo ATO o quimioterapia.

Las mujeres en edad fértil con LPA que reciban ATO o ATRA durante las distintas fases del tratamiento, deben de usar métodos que impidan la concepción.

➤ **LPA secundaria**

Se tratarán con los mismos protocolos que los pacientes “de novo”, teniendo especial cuidado en evaluar la toxicidad secundaria a QT o RT previas.

TRATAMIENTO DE PERSISTENCIA DE ENFERMEDAD MOLECULAR, RECAÍDAS Y ROL DEL TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

La terapia basada en ATO es el estándar en LPA en recaída, con tasas de RC de 80% – 90% y SG de 50% – 70% a 1–3 años. Ya que en los últimos años es más frecuente el uso de ATO en primera línea, no está claro si su uso mantiene la efectividad conocida en recaída.

Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) autólogo para pacientes que alcancen 2^a remisión molecular después de ATO, en especial en jóvenes. Puede alcanzar sobrevida libre de progresión (SLP) a 5 años entre 50% -70%. Otras opciones son ciclos repetidos de ATO con o sin QT; en un estudio se reportó SLP a 17 meses de 50%.

TPH alogénico (TPH alo):

- Pacientes con ERM persistente al final de la consolidación, dado el mal pronóstico con TPH autólogo. Debido a que este grupo puede progresar rápidamente a una recaída clínica, se puede usar terapia adicional (por ejemplo ATO) para reducir la carga de

18



enfermedad e idealmente lograr RC molecular antes del trasplante. Casi todas las experiencias con TPH han sido con regímenes de condicionamiento ablativos.

- Pacientes que no logren una segunda remisión molecular después de recaída.

Para pacientes con recaída en SNC, se recomienda QT IT semanal hasta lograr la desaparición de blastos en LCR, seguido de 6 - 10 ciclos más de QT IT y QT sistémica.

5.- CRITERIOS DE RESPUESTA

La evaluación de la respuesta requiere hemograma completo, mielograma y biopsia. Los sitios extramedulares previamente infiltrados por la leucemia antes del tratamiento (adenopatía mediastínica o LCR) deben ser reexaminados. Inmunofenotipo y citogenética no son obligatorios. La respuesta debe ser mantenida durante un mes para ser válida.

Remisión completa (RC)

1.- Recuentos de sangre periférica:

- Recuento absoluto de neutrófilos $> 1,5 \times 10^9/l$
- Recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9/l$
- Sin blastos o promielocitos

2.- Médula ósea:

- Celularidad de biopsia de médula ósea $> 20\%$ con maduración de todas las líneas celulares
- $< 5\%$ de blastos ni promielocitos

3.- Sin compromiso extramedular, como SNC o de tejidos blandos

Fracaso al tratamiento

1.- Fracaso del tratamiento por enfermedad resistente: Este tipo de falla no se espera que ocurra.



2.- Fracaso del tratamiento debido a la muerte durante el tratamiento de inducción: Muerte durante la QT de inducción y antes de que la RC se haya documentado.

Recaída.

Recaída hematológica: > 5% de blastos/promielocitos en la médula ósea. Si la médula ósea tiene entre 6% y 20% de blastos /promielocitos, es necesario, un nuevo estudio medular una semana documentando más de 5% de blastos. Además debe realizarse confirmación genética.

Recaída extramedular: Requiere documentación en piel, CSF, u otro sitio. Debe realizarse confirmación genética.

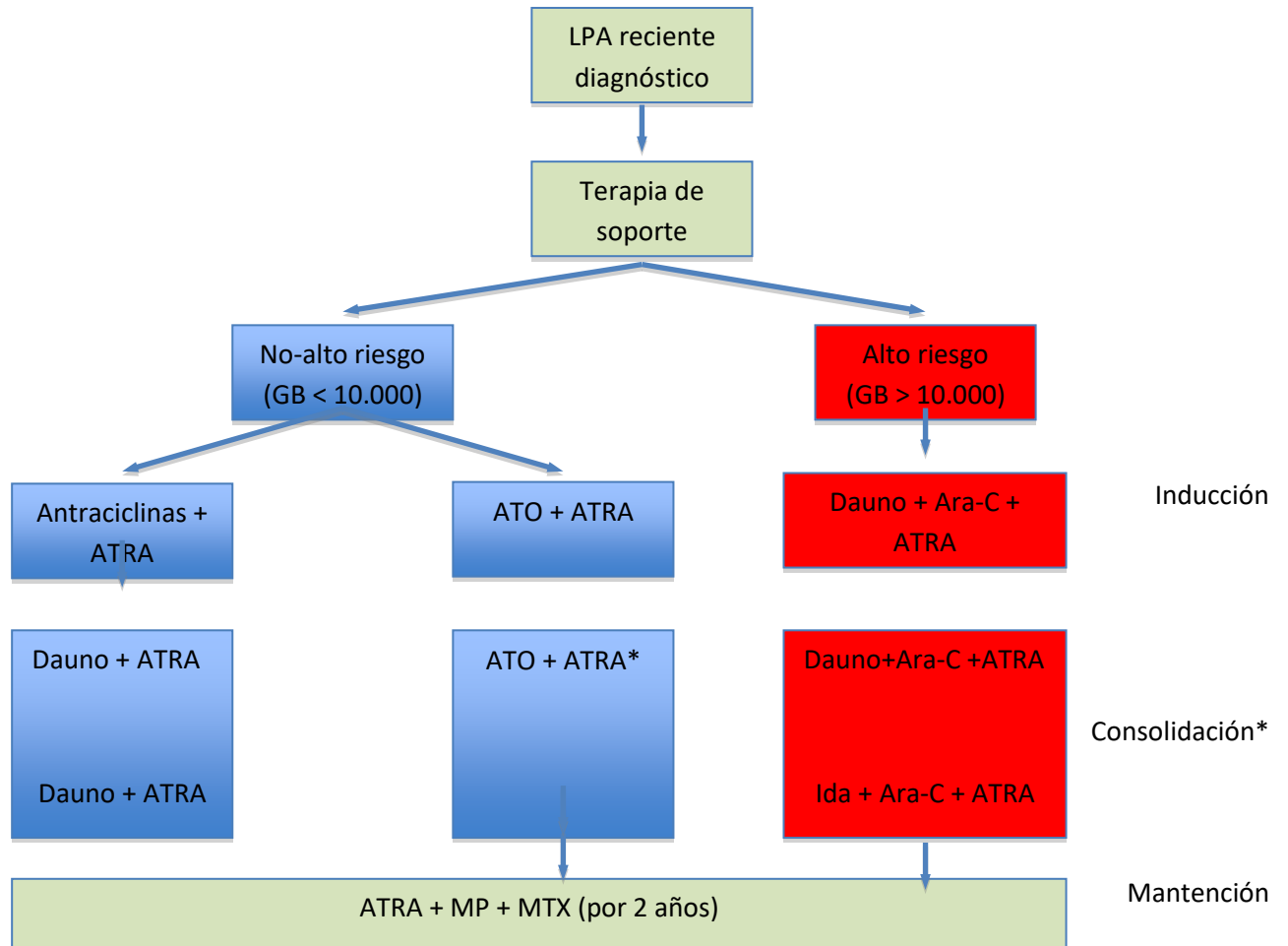
Recaída molecular: Reaparición de positividad en PCR en 2 muestras de médula ósea consecutivas en cualquier momento después de terapia de consolidación (se debe usar RT-PCR con un nivel de sensibilidad de 10^{-4}). RT-PCR positivo al final de la consolidación (persistencia molecular) o durante el seguimiento (recaída molecular) siempre debe ser confirmada en una nueva muestra dentro de las 2 semanas siguientes.

6.- SEGUIMIENTO

MONITORIZACIÓN consistirá en estudio de t: (15;17) por PCR cuantitativa en médula ósea (presenta mayor sensibilidad que sangre periférica para detectar EMR) cada tres meses por 3 años.



7.- ALGORITMO



* Ver esquema en Consolidación.



8.- BIBLIOGRAFIA

1. Watts JM, Tallman MS. Acute promyelocytic leucemia: What is the new standard of care? Blood Reviews 28 (2014) 205-212.
2. Pulsoni A, Pagano L, Lo Coco F, et al. Clinicobiological features and outcome of acute promyelocytic leukemia occurring as a second tumor: the GIMEMA experience. Blood. 2002;100:1972-1976.
3. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, et al. Therapy related acute promyelocytic leukemia: a report on 106 cases. J Clin Oncol. 2003;21:2123-2137.
4. Mistry AR, Felix CA, Whitmarsh RJ, et al. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med. 2005;352:1529-1538.
5. Lo Coco et al. Retinoic Acid and Arsenic Trioxide for Acute Promyelocytic Leukemia. N Engl J Med. 2013; 369: 111-121.
6. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. Blood 1996; 87: 308-13.
7. Miller WH Jr, Kakisuka A, Frankel SR, Warrell RP, Deblasio A, Levine K, et al. Reverse transcription polymerase reaction for the rearranged retinoic acid receptor clarifies diagnosis and detects minimal residual disease in acute promyelocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89: 2694-8.
8. Tallman M, Brenner B, De La Serna J, Dombret H, Falanga A, Kwaan HC, et al. Meeting Report. Acute Promyelocytic Leukemia-associated coagulopathy, January 21, 2004, London, United Kingdom. Leuk Res 2005; 29: 347-51.
9. Bernard J, Weil M, Boiron M, Jacquillat C, Flandrin G, Gemon MF. Acute promyelocytic leucemia: results of treatment by daunorubicin. Blood 1973; 41: 89-96.
10. Fenaux P, Le deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, et al. and the European APL 91 Group: Effect of all-trans retinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. Blood 1993; 82: 3241-329.
11. Frankel Sr, Eardley A, Heller G, Berman E, Miller Vm Jr, Dmitrvsky E, et al. All-trans retinoic acid for acute promyelocytic leukemia. Results of the New York study. Ann Intern Med 1994; 120: 278-86.



12. Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, Luciano A, Barbui T, Bernasconi C, et al. Molecular remission in PML/RARa-positive acute promyelocytic leukemia by combined all-trans retinoic acid and idarubicin (AIDA) therapy. *Blood* 1997; 90: 1014-21.
13. Tallman MS, Andersen JW, Schiffer CA, Appelbaum FR, Feusner JH, OGDEN A, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 1997; 337: 1021-8
14. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Dombret H, Archimbaud E, et al. A randomized comparison of ATRA followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy, and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 1192-200.
15. Sanz MA, Martín G, Rayón C, Esteve J, González M, Díaz-Mediavilla J, et al. A modified AIDA protocol with anthracycline-based consolidation results in high anti-leukemic efficacy and reduced toxicity in newly diagnosed PML/RARa positive acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999; 94: 3015-21.
16. Sanz MA, Montesinos P, Vellenga E, Rayón C, De La Serna J, Parody R, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid by PETHEMA group. *Blood* 2004; 103: 1237-43.
17. Marty M, Ganem G, Fischer J, Flandrin G, Berger R, Schaison G, et al. Leucémie aigue promyelocitaire: étude retrospective de 119 malades traités par daunorubicin. *Nouv Rev Fr Hematol* 26: 371, 1984.
18. Avvisati G, Mandelli F, Petti MC, Vegna ML, Spadea A, Liso V, et al. Idarubicin (4demethoxydaunorubicin) as single agent for remission induction of previously untreated acute promyelocytic leukemia: A pilot study of the Italian cooperative group GIMEMA. *Eur J Haematol* 1990; 44: 257-60.
19. Estey E, Thall PF, Pierce S, Kantarjian H, Keating M. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia without cytarabine. *J Clin Oncol* 1997; 15: 483-90.
20. Hillman AL. Idarubicin more cost-effective than daunorubicin? *Pharmacoeconomics* 1992; 1: 69-70.
21. Head D, Kopecky KJ, Weick J, Files JC, RYAN D, Foucar K, et al. Effect of aggressive daunomycin therapy on survival in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995; 86: 1717-28.
22. Undurraga MS. Protocolo de tratamiento leucemia promielocítica aguda. *Protocolos Nacionales. Programa de Drogas Antineoplásica del adulto 2000-2001.* Gobierno de Chile, Ministerio de Salud, Unidad de Cáncer.
23. Puga B, Puga I, Cabrera ME, Undurraga MS, Guerra C, Urrejola G, et al. High risk febrile neutropenia. Experience in a public hospital: National Cancer Program (PANDA) at Hospital del Salvador (1991-2001). *Rev Med Chile.* 2003; 131: 1023-30.
24. Kaleem Z, Crawford E, Pathan H, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemia. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 42-8.



25. Orfao A, Chillón MC, Bortoluci AM, López-Berges MC, García-Sanz R, González M, et al. The flow cytometric pattern of CD34, CD15 and CD13 expression in acute myeloblastic leukaemia is highly characteristic of the presence of PML-RAR gene rearrangements. *Haematologica* 1999; 84: 405-12.
26. Kaito K, Katayama T, Masuoka H, Nishiwaki K, Sano K, Sekiguchi N, et al. CD2+ acute promyelocytic leukemia is associated with leukocytosis, variant morphology and poorer prognosis. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 307-11.
27. Hernández JM, Martín G, Gutiérrez NC, Cervera J, Ferro MT, Calasanz MJ, et al. PETHEMA Cooperative Group, Spain Additional cytogenetic changes do not influence the outcome of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with an ATRA plus an anthracycline based protocol. A report of the Spanish group PETHEMA. *Haematologica* 2001 aug; 86 (8): 807-13.
28. Jácomo RH, Melo RA, Souto FR, de Mattos ER, de Oliveira CT, Fagundes EM, et al. Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica* 2007 oct; 92 (10): 1431-2. Nucifora E, Fanal D, Goldstein S, 29. Kusminsky G. Acute promyelocytic leukemia: experience with trans-retinoic acid in Argentina. *Medicina* 1996; 56: 333-8.
30. Ruiz-Arguelles GL, Morales-Toquero A, Gómez-Rancel JD, López-Martínez B. Ruiz-Delgado GJ, Reyes-Núñez V. Treatment of acute promyelocytic leukemia: a single institution experience. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 415-9.
31. Avisati G, Petti MC, Lo-Coco F, Vegna ML, Amadori S, Baccarani M, et al. Induction therapy with idarubicin alone significantly influences event-free survival duration in patients with newly diagnosed hypergranular acute promyelocytic leukemia: final results of the GIMEMA randomized study LAP 0389 with 7 years of minimal follow-up. *Blood* 2002; 100: 3141-6.
32. Ades L, Sanz MA, Chevret S, Montesinos P, Chevallier P, Raffoux E, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood* 2008 feb 1; 111: 1078-84. Epub 2007 nov 1.
33. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avisati G, Rayón C, Barbui T, 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 aug 15; 96 (4): 1247-53.
34. Sanz M, Tallman M, Lo Coco F. Tricks of the trade for the appropriate management of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2005; 105: 3019-25. 30.
35. Sanz MA. Recent advances in the treatment of APL. *Clin Adv Hematol Oncol* 2006; 4 (10): 727-9. 31.



36. Rego EM, Kim HT, Ruiz-Arguelles GJ, Uriarte Mdel R, Jacomo RH, Gutiérrez-Aguirre H, et al. The impact of medical education and networking on the outcome of leukemia treatment in developing countries. The experience of International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia (IC-APL). *Hematology*. 2012 Apr; 17 Suppl 1: S36-8.
37. Adés L, Chevret S, Raffoux E, et al. Is Cytarabine Useful in the Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia? Results of a Randomized Trial from the Europea Acute Promyelocytic Leukemia Group. *JCO* 2006, Dec 20, Vol 24, 5703-10.