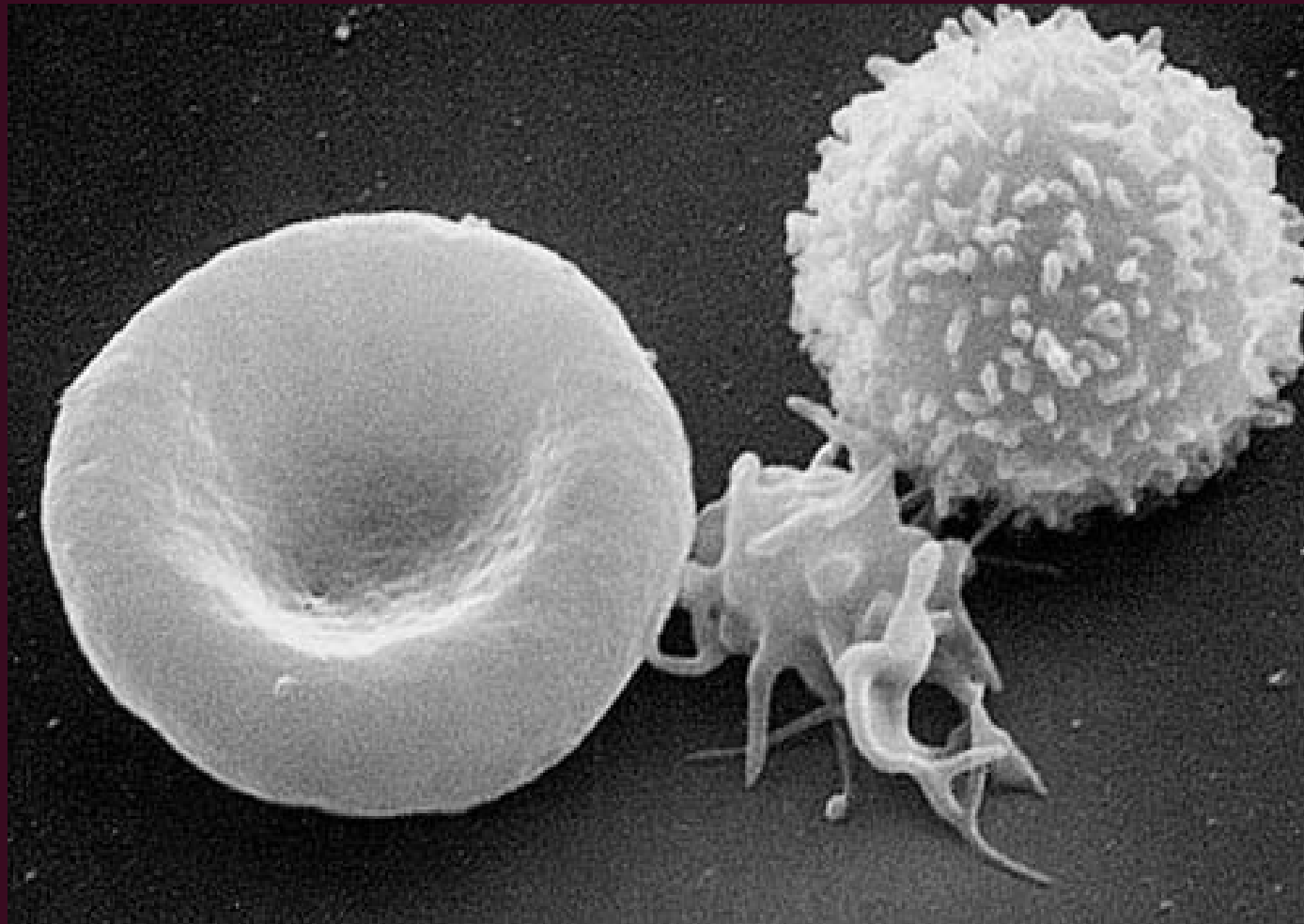
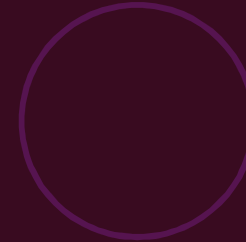
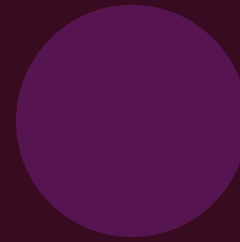
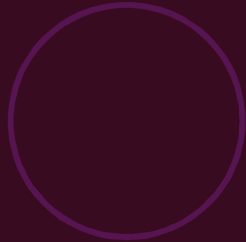


LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Leucemia Promielocítica Aguda **Desde altamente letal a altamente** **curable**

Dra. Lilian Pilleux Cepeda
Unidad Hematología
UACH - Hospital Valdivia



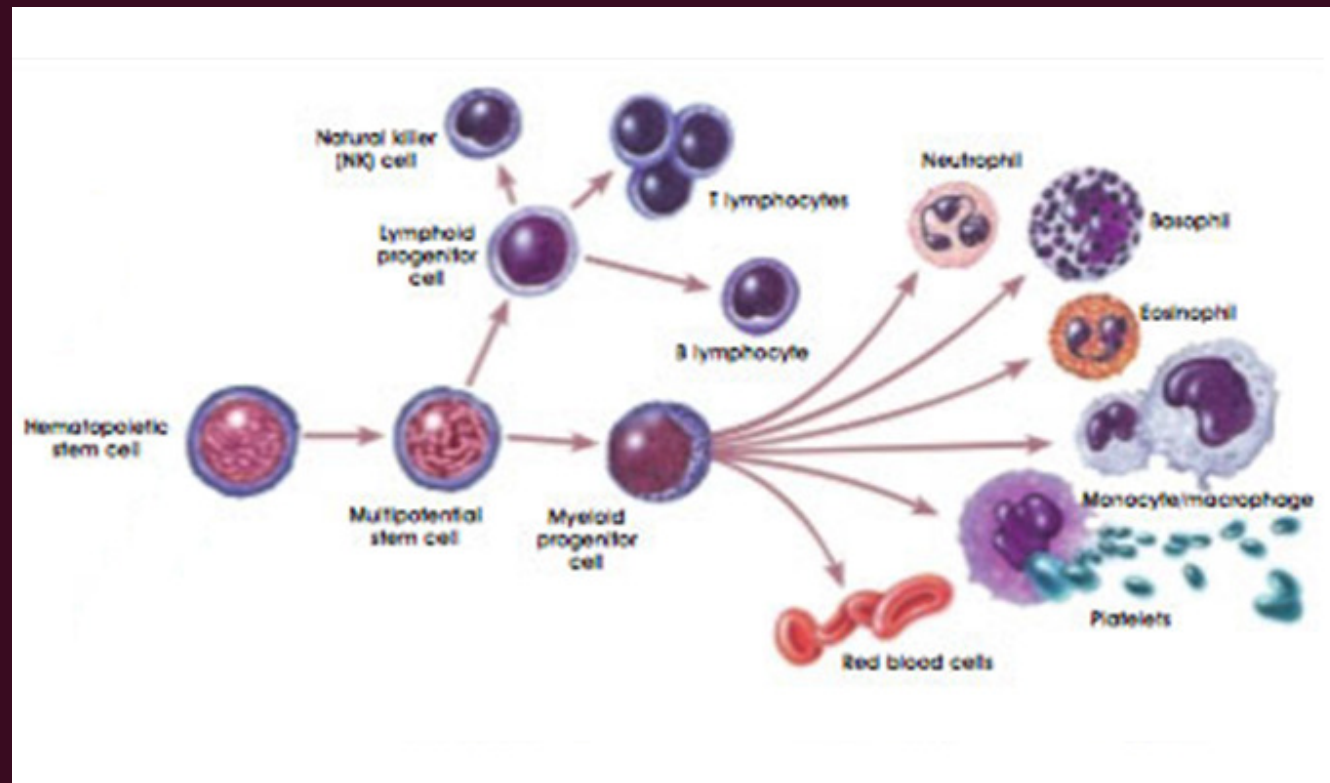
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

- 1845 Descripción LMA
(John Hughes Bennett y Rudolf Virchow)
- 1891 Tinción confirma origen mieloide.
- 1976 Clasificación FAB
- 1982 Inducción standard: antraciclina + ara-C
seguido de consolidación con ara-C altas dosis.
- Avances en citogenética, inmunofenotipificación y
genética molecular.
- Terapia: mayor victoria LMA promielocítica

LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Incidencia

- 3 - 4 casos por 100.000 hab /año
- Riesgo aumenta con la edad:
20 casos por 100.000 hab/año 8° decada
Aumento de LMA secundarias.
- Etiología desconocida
(10-15% cond. predisponentes)



Clasificación FAB

Tipo	Nombre LMA		MPO	ANAE
M0	Mínimamente diferenciada*	Indiferenciada	-	-
M1	Con escasa maduración	Blastos $\geq 90\%$ CNE	+	-
M2	Con maduración	Blastos 30-90% CNE	++	-
M3	Promielocítica	Promielocitos $> 30\%$	+++	-
M4	Mielomonocítica	C.Monocítico 20-80% o Monocitos $> 5000/\mu\text{L}$	++	+/-
M5	Monoblástica/Monocítica	C.Monocítico $> 80\%$	-/+	+
M6	Eritroleucemia	CE $\geq 50\%$	+	-
M7	Megacarioblástica**	CMeg $> 30\%$	-	+/-

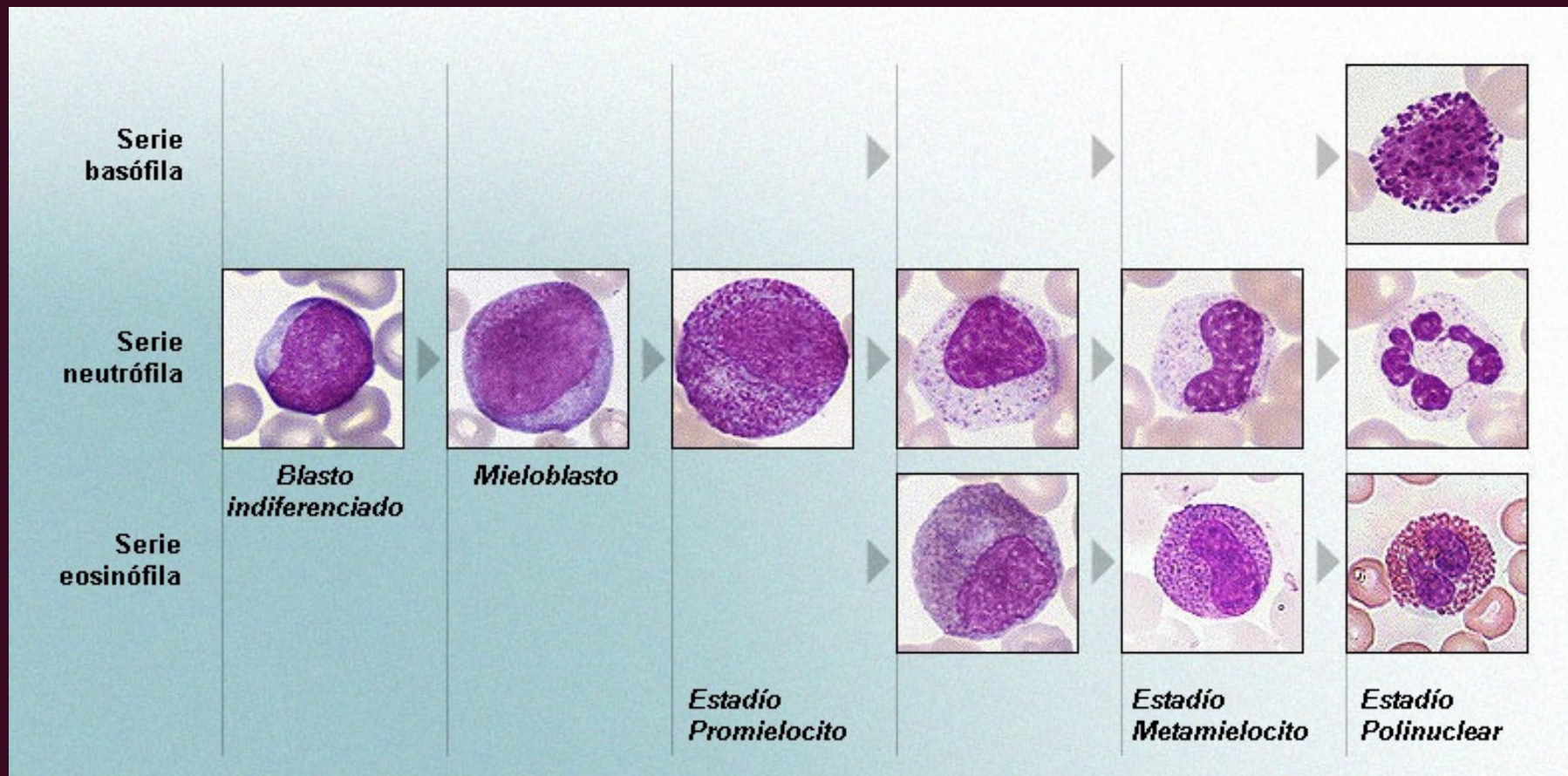
MPO: Mieloperoxidasa (positivo $\geq 3\%$); ANAE: alfa-naftil acetato esterasa.

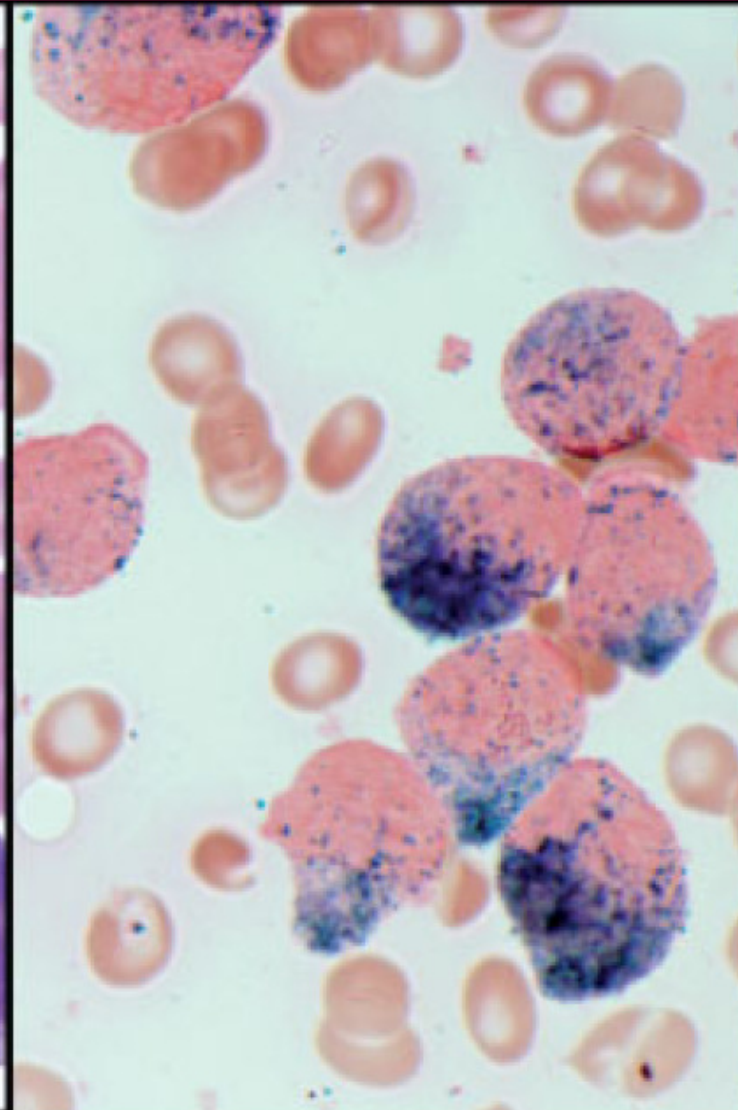
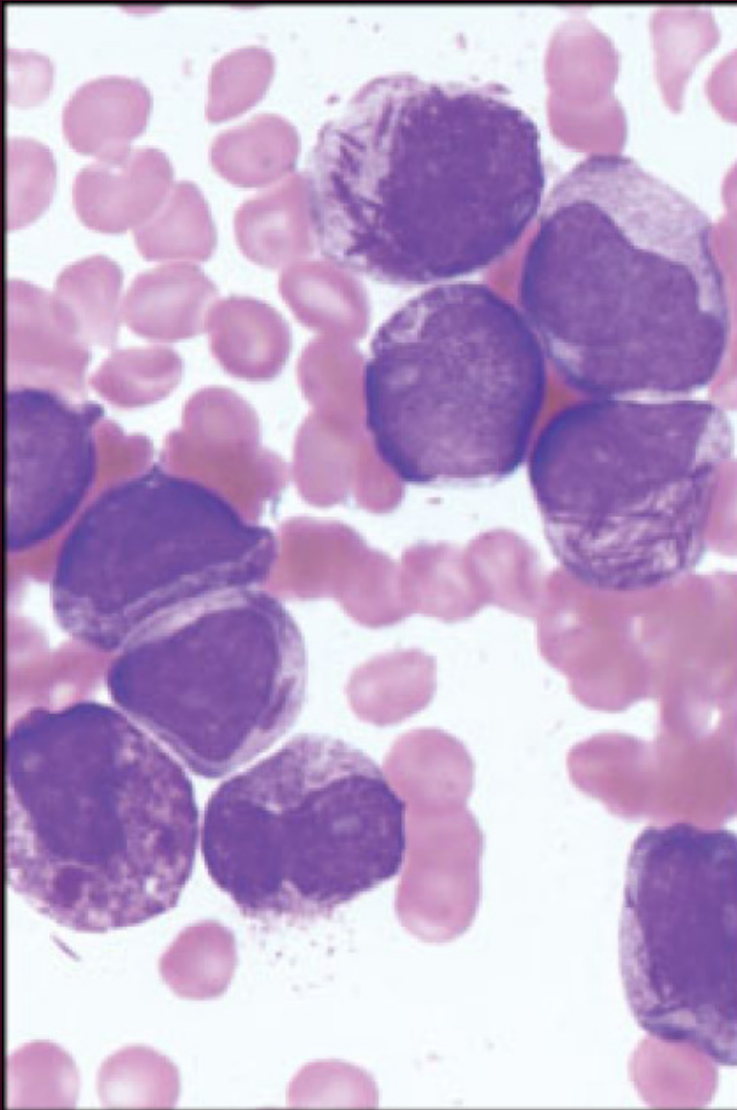
CNE: componente no eritroide; CE: componente eritroide; CMeg: componente megacariopoyético;

*Positivo marcadores mieloides (CD13, CD33);

** Positivo marcadores megacariocíticos (CD41, CD61)

Serie Granulocítica





LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

Epidemiología

- Aprox. 10-15 % son LMA promielocítica (20-30% hispanos).
- Descrita 1957 como subtipo independiente.
- Se asociaba a mayor mortalidad al momento de la presentación e inducción:
Eventos hemorragíparos catastróficos
(20-30% mortalidad precoz)

LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA

Pronóstico

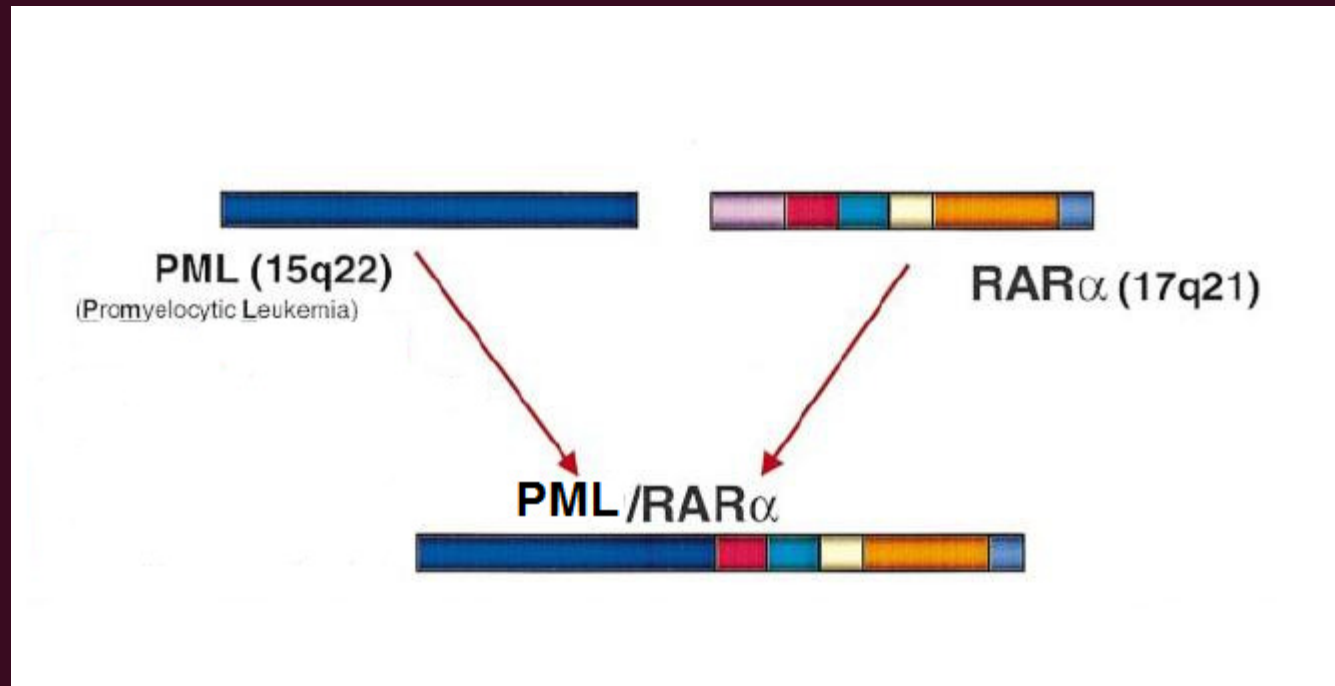
- Post-inducción SLE mejor que otros subtipos LMA (40-50%)
- Luego de la introducción del ATRA (*all-trans retinoic acid*) y ATO (*arsenic trioxide*)
1980-1990 **SLE 75-90%.**
- Aún tiene una alta mortalidad precoz (10%).

LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA: Características Especiales

- Leucopenia 85%
- Sensibilidad especial antraciclinas.
- Presencia de transcrito de fusión PML-RAR α producto de t(15;17) descrito fines años 80:
 la hace sensible a ATRA y ATO
- Célula leucémica sería un poco más diferenciada que la de otras LMA.

PATOGENIA MOLECULAR

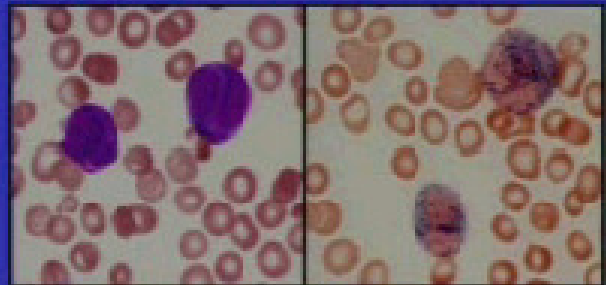
t(15;17)



ProMielocytic Leukemia

Retinoic Acid Receptor

The Coagulopathy Associated with APL In a Developed Country



Wright Stain

Myeloperoxidase

45 yo man with 2-wks of easy bruising

4/11/06: in local ER w/headache, blurred vision,
WBC 53,000/uL, Hgb 5.9 gms/dl, plts
21,000/uL.

Transfused PRBCs, sent to physician's
office

4/11/06: 7:00 pm: admitted

WBC 57,300/uL, Hgb 7.4 gms/dl, plts
14,000/uL, PT 22.8 sec, PTT 32.2 sec, D
dimer >4.0

En route to CT, generalized seizure;
unresponsive

4/12/06: 12:30 am: intubated

1:30 am: PBS suggests APL, ATRA
ordered

4:30 am: Dies of intracerebral hemorrhage

MORTALIDAD PRECOZ

Table 1 Prospective Randomized and Nonrandomized Trials of ATRA and Chemotherapy in APL

Trial	No.	Induction	% CR	% ED	% ED Due to Hemorrhage	% DFS/EFS
APL91 (Europe) ¹¹	54	ATRA + Chemo	97	9	60	79
	47	Chemo	81	8	75	50
APL93 (Europe) ¹²	109	ATRA → Chemo	95	8		75
	99	ATRA + Chemo	94	7	32	86
North American Intergroup ¹³	172	ATRA	72	11	56	67
	174	Chemo	69	14	50	32
PETHEMA ¹⁴	227	ATRA + Chemo	90	11	67	90

ATRA, all-*trans* retinoic acid; APL, acute promyelocytic leukemia; Chemo, chemotherapy; CR, complete remission; ED, early death; DFS, disease-free survival; EFS, event-free survival; PETHEMA, Programa de Estudio y Tratamiento de las Hemopatías Malignas.

Laboratorio Hemostasia

- ↓ Fibrinógeno
- ↓ Plaquetas
- ↑ Tiempo protrombina
- ↑ Tiempo tromboplastina
- ↑ Dímero D

Patogenia Coagulopatía

ACTIVACION

COAGULACION

↑ TAT

↑ F1+2

↑ FPA

↑ Dímero D

CP

(cancer procoagulant)

FT

FIBRINOLISIS

↑ u-PA

↓ plasminógeno

↓ α_2 -antiplasmina

↑ Dímero D

Anexina II

Receptor

plasminógeno y t-PA

PROTEOLISIS

↑ Elastasa

↑ Multímeros vWF

Elastasa

Quimotripsina

Semin Thromb Hemos; 33(7) 2007

Factores Pronósticos Predictores de Muerte Precoz

- El factor pronóstico más importante es el **recuento leucocitario al diagnóstico**.
- Otros:
 - Elevación Creatinina
 - Recuento blástico periférico
 - Presencia de coagulopatía

¿Cuál es el mejor tratamiento para la coagulopatía?

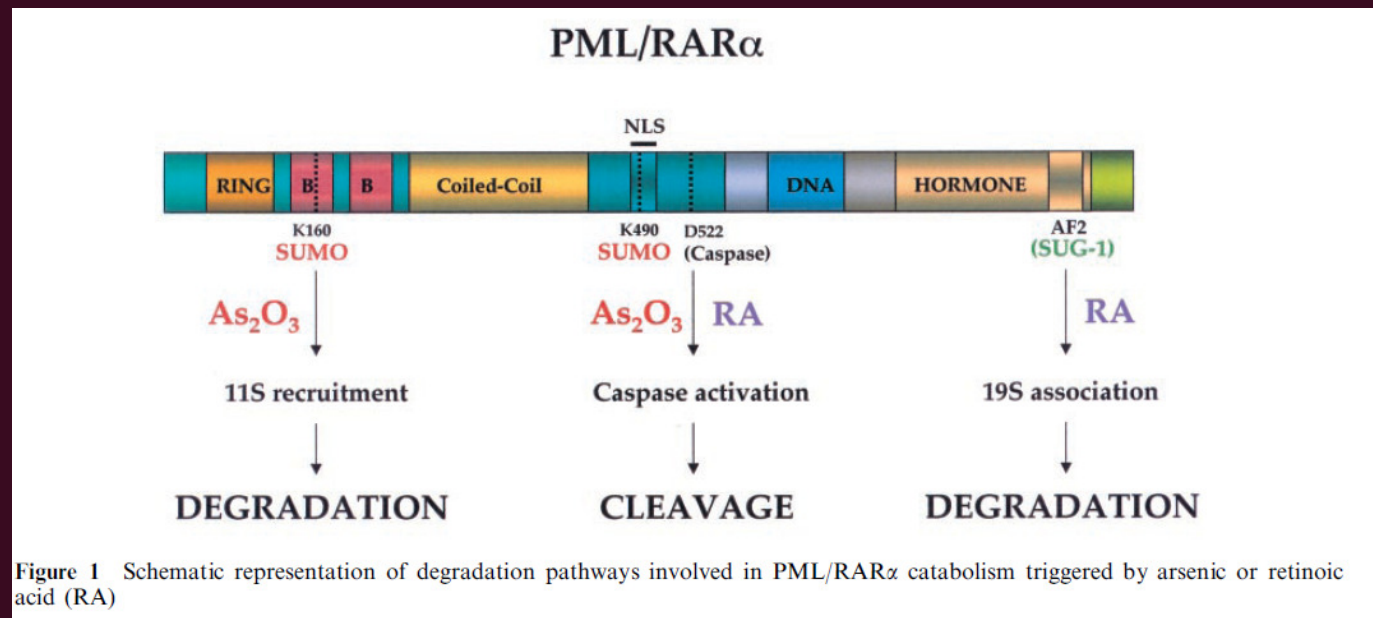
- **ATRA ante la sospecha, antes de la confirmación.**
- Transfusión plaquetaria agresiva:
PQ $\geq$ 30.000-50.000/uL
- Crioprecipitado:
fibrinógeno $\geq$ 100-150 mg/dL
- Heparina no rutina
- Antifibrinolíticos no rutina
- Novoseven?

TERAPIA

Mediada por degradación del oncogen

Trióxido de Arsénico
Diferenciación
Apoptosis

Acido Transretinoico
Diferenciación



Therapy-induced oncogene degradation
J Zhu et al Oncogene (2001)7257.

Estrategias Curativas en LPA

Induction	ATRA at earliest suspicion of the disease Aggressive blood product support ATRA + anthracycline-based chemo (concurrent for high WBC and consider CNS prophylaxis); ATRA + ATO if unable to receive anthracyclines Consider CNS prophylaxis for high-risk
Consolidation	Anthracycline-based chemo for 2-3 cycles to molecular CR; Intermed-dose ara-C or ATO for high-risk
Maintenance	ATRA +/- low-dose chemo for 1-2 years; Role in molecular CR after consolidation evolving

Abbreviations: ATRA, all-*trans* retinoic acid; CNS, central nervous system; ATO, arsenic trioxide; CR, complete response; ara-C, cytosine arabinoside; PB, peripheral blood; ASCT, autologous stem cell transplantation

Factores Pronósticos

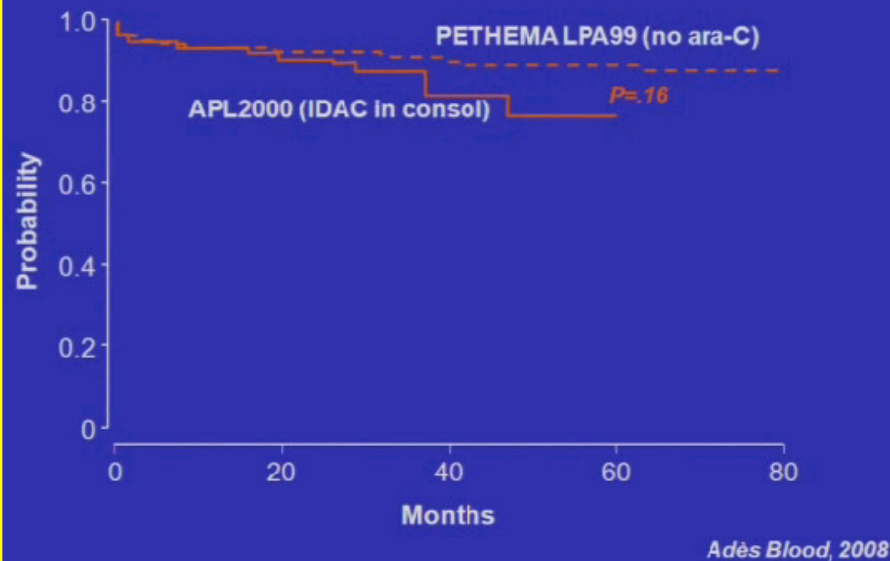
Predictores de Recaída

Riesgo	Bajo	Intermedio	Alto
Recuento Plaquetario	> 50.000 /uL	< 50.000 /uL	-
Recuento Leucocitario	< 10.000/uL	< 10.000/uL	>10.000/uL
SLE a 5 años	100%	90%	70%

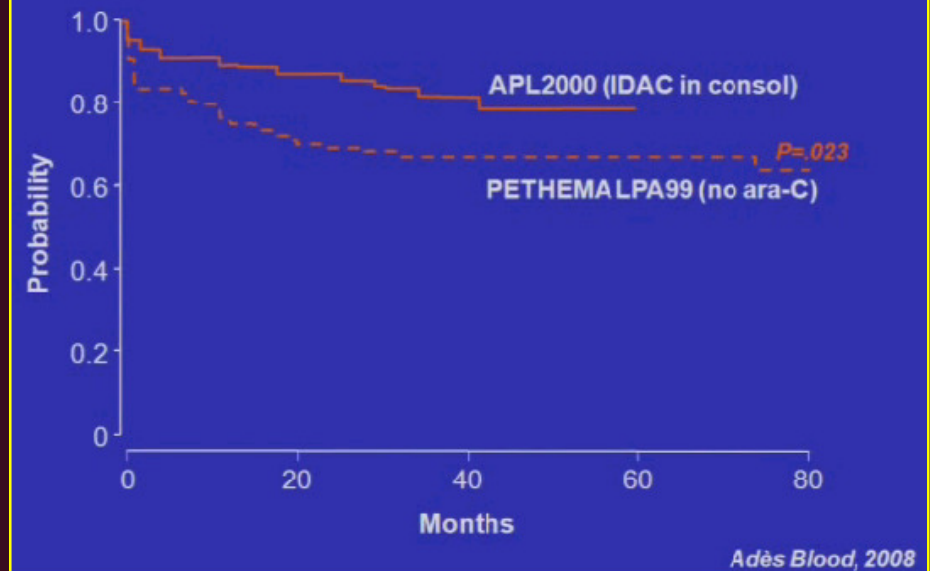
Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Blood 2000;96:1247.

Sobrevida Libre Enfermedad Según Grupo de Riesgo

Low- and Intermediate-Risk (WBC <10,000/uL)



High Risk (WBC $\geq 10,000/\mu\text{L}$)



Estrategias LPA Alto Riesgo

Author/Study	N	Treatment	CR, %	ED, %	EFS, %	OS, %
Ades/PETHEMA LPA99 trial ⁵⁰	104	Increased anthracycline	83.6	16.4	67.3 at 3 y	80.8 at 3 y
Ades/European APL Group APL2000 trial ⁵⁰	99	High-dose ara-C in consolidation	95.1	4.9	82.2 at 3 y	91.5 at 3 y
Powell/North American Intergroup C9710 ⁵¹	112	ATO in consolidation	75	16	65 at 3 y	86 at 3 y
Lengfelder/German AML Coop Group ⁴⁵	37	High-dose ara-C in induction	83.8	16.2	63 at 6 y	73 at 6 y
Estey/MD Anderson Cancer Center ³⁷	19	ATRA + ATO + GO or ida	79	21	90 at 2 y*	90 at 2 y

* Relapse-free survival

Abbreviations: CR, complete response; ED, early death; EFS, event-free survival; OS, overall survival; ara-C, cytosine arabinoside; ATO, arsenic trioxide; ATRA, all-*trans* retinoic acid; GO, gemtuzumab ozogamicin; ida, idarubicin

Hematology 2008

;

Trióxido de Arsénico en LPA

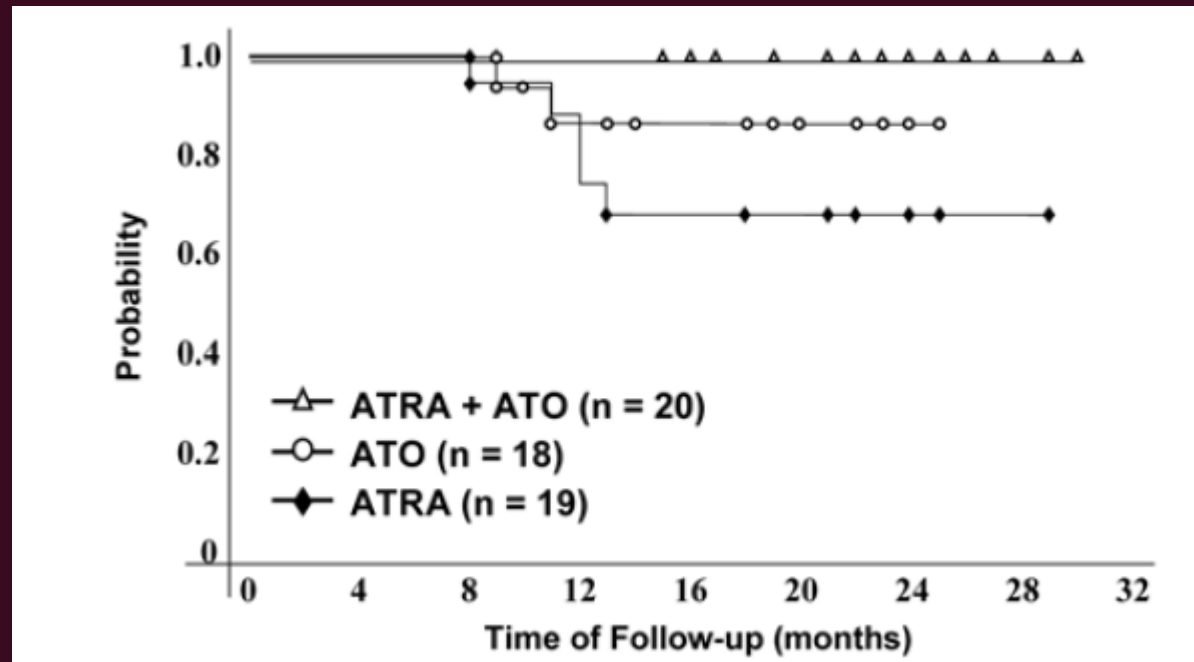


Figure 1. Disease-free survival by treatment group.
Reprinted with permission from Shen, et al. Proc Natl Acad Sci, 2004.³⁶

Trióxido de Arsénico en LPA

	Author	N	CR, %	Postremission PCR neg, %	Therapy	EFS, %	OS, %
ATO + ATRA	Liu ³⁷	60	93.3	NR	Chemo ± ATRA	94.2 at 4 y*	98 at 4 y
	Estey ³⁸	44	88.6**	100	ATRA + ATO	90 at 2 y†	90 at 2 y
ATO as a Single Agent	Ghavamzadeh ³⁹	111‡	85.6	92	ATO × 1	63.7 at 2 y	87.6 at 3 y§
	Mathews ⁴⁰	72	86	76	ATO × 6	74.8 at 3 y	86.1 at 3 y
	George ⁴¹	11	91	100	ATO	813 at 5 y	91 at 5 y

* disease-free survival

**96% in low-risk, 78.9% in high-risk

† RFS, relapse-free survival

‡ 94 of the 111 patients were newly diagnosed

§ For patients in complete remission

Abbreviations: ATRA, all-*trans* retinoic acid

Trióxido de Arsénico

Terapia Inicial en LPA

(idealmente en trials)

- En la inducción o consolidación (con mínima o sin QMT) en caso de incapacidad para recibir o tolerar QMT+ ATRA
 - Falla cardíaca
 - LPA asociada a terapia (antraciclinas previa)
 - Anciano o PS malo
 - Rechazo de QMT
- En la inducción o consolidación (con mínima o sin QMT) en pacientes de muy bajo riesgo o quizás en los de bajo riesgo.
- En la consolidación luego de la inducción convencional con QMT (con antraciclinas) especialmente en pacientes de alto riesgo.

Estrategias Curativas en LPA

Induction	ATRA at earliest suspicion of the disease Aggressive blood product support ATRA + anthracycline-based chemo (concurrent for high WBC and consider CNS prophylaxis); ATRA + ATO if unable to receive anthracyclines Consider CNS prophylaxis for high-risk
Consolidation	Anthracycline-based chemo for 2-3 cycles to molecular CR; Intermed-dose ara-C or ATO for high-risk
Maintenance	ATRA +/- low-dose chemo for 1-2 years; Role in molecular CR after consolidation evolving
Mol. monitor	RT-PCR for PML-RAR α from PB every 3-6 months for 2-3 years, probably frequently for high-risk only
Relapse	ATO followed by ASCT (allo if PCR pos); Consider CNS prophylaxis

Abbreviations: ATRA, all-*trans* retinoic acid; CNS, central nervous system; ATO, arsenic trioxide; CR, complete response; ara-C, cytosine arabinoside; PB, peripheral blood; ASCT, autologous stem cell transplantation

Seguimiento Molecular

Protocolo AIDA

Final consolidación

(n= 324)

PCR(+) 4% (n= 12)

PCR (-) 96% (n= 312)

Seguimiento

Al menos 2 M.O. (n=163)

PCR(+) (n= 21)

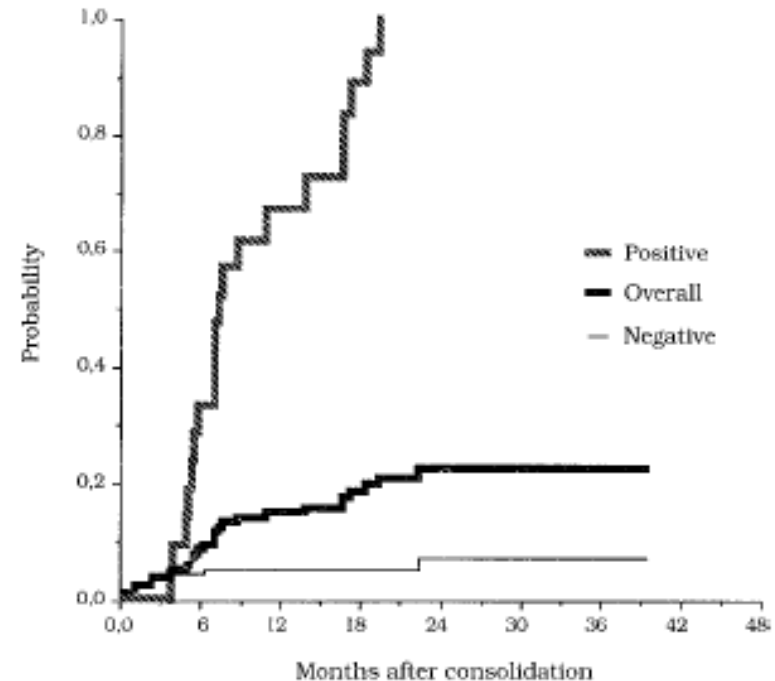
95% Recaída hematológica

Promedio 3 meses (1-14)

PCR (-) (n= 142)

5,6% Recaída hematológica

RELAPSE DETECTION BY RT-PCR IN APL



	21	11	6	1			
at risk	142	106	99	71	45	25	7
	163	117	105	72	45	25	7

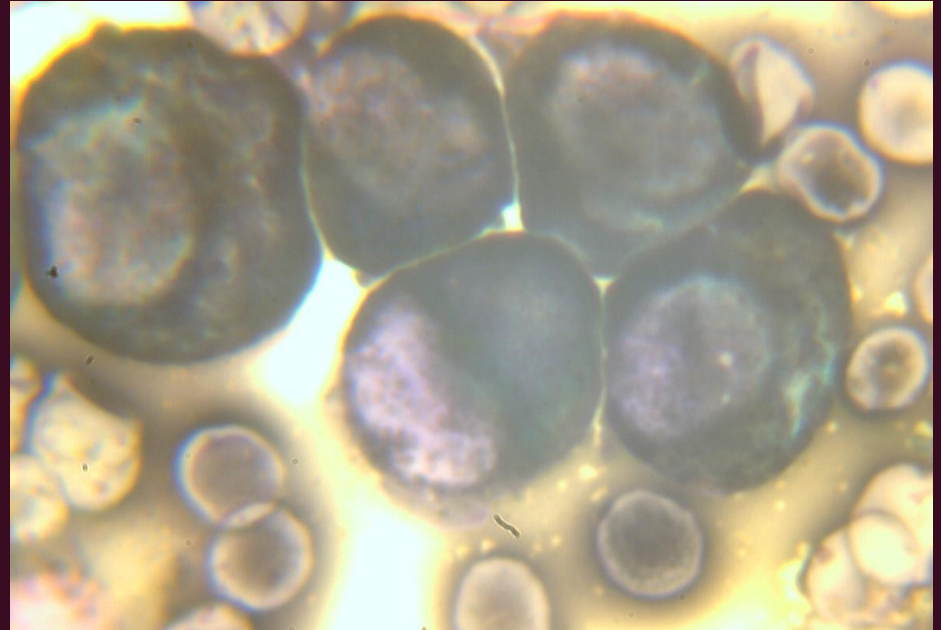
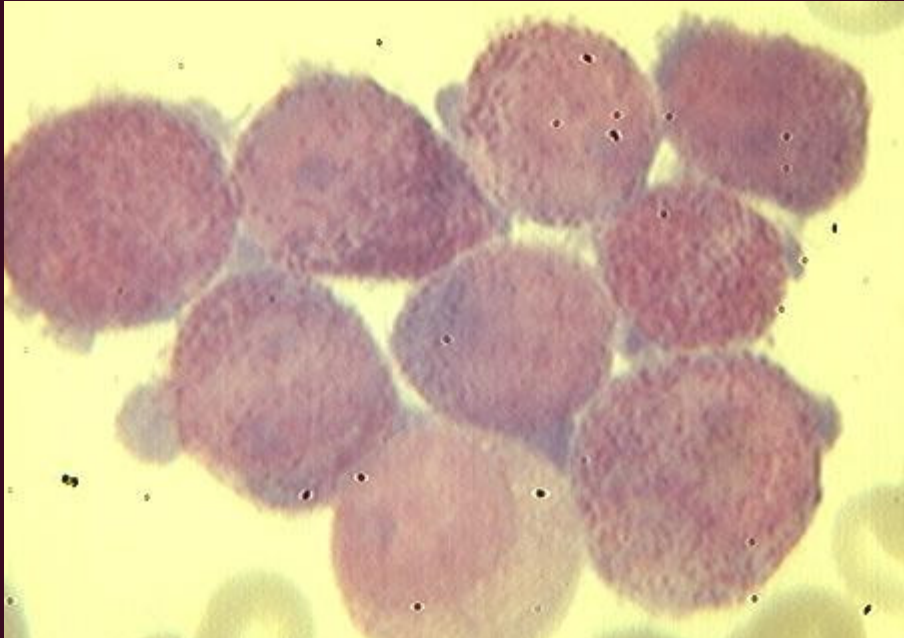
Fig 1. Kaplan-Meier estimates of the relapse risk according to PCR analysis of PML/RAR α .

Caso Clínico

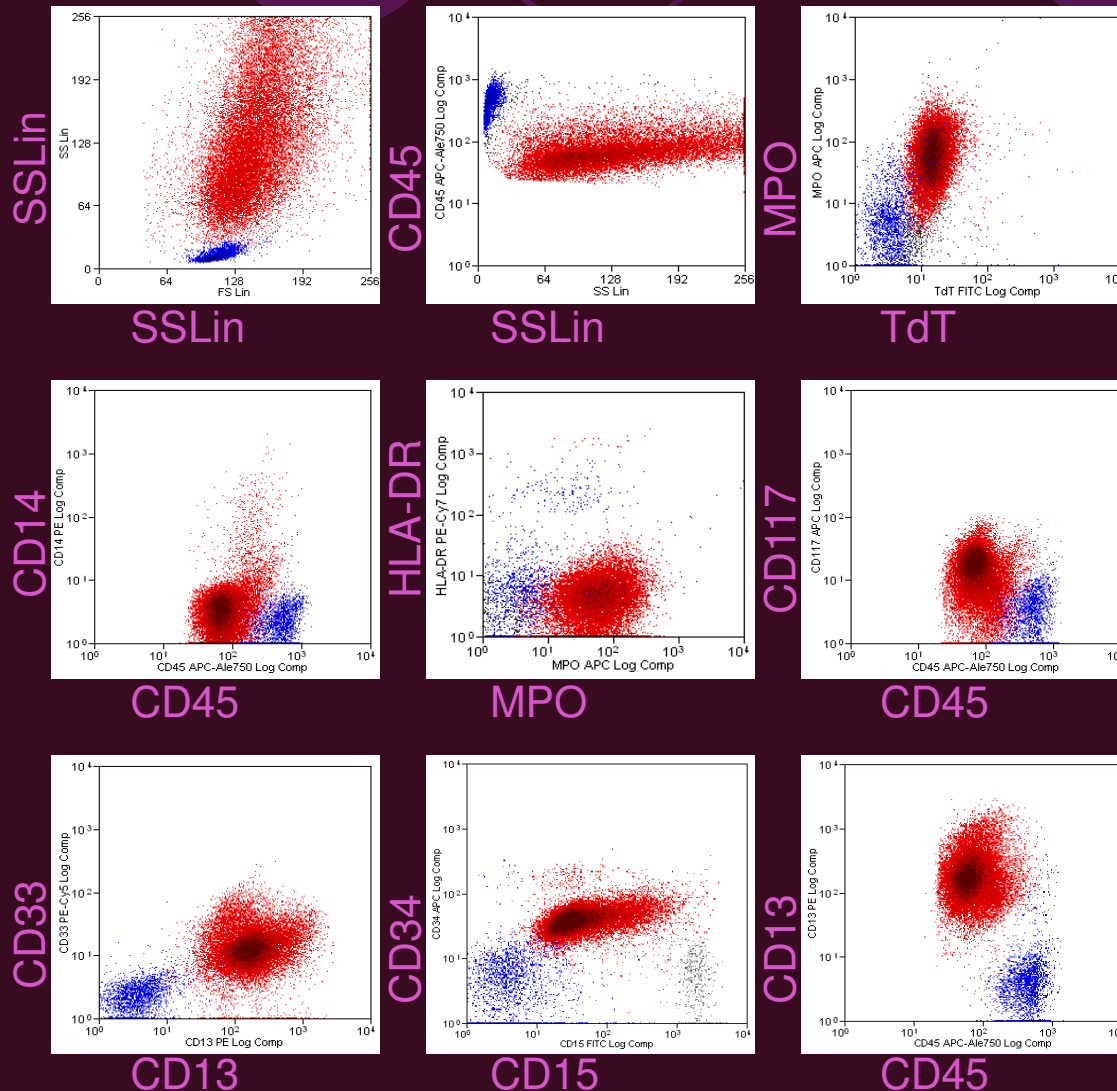
- Hombre, 20 años
- 1 mes
 - Gingivorragia
 - Equimosis espontánea
 - CEG progresivo
- 2 semanas hematoma pie
- Última semana somnolencia
- Sensación febril y escasos tos
- Consulta U.Emergencia 08.03.08. se hospitaliza.

- Hemograma urgencia:
Hcto 22,8 % Hb 7,9 g/dL
Leucocitos 6040
B2,2 E1,3 NE30,6 L47,7 M18,2
Plaq 22.000
(4% Blastos/ 16% promielocitos en hemograma manual)
- PBQ normal
- PCR 6,5

Caso Clínico



Citometría de Flujo

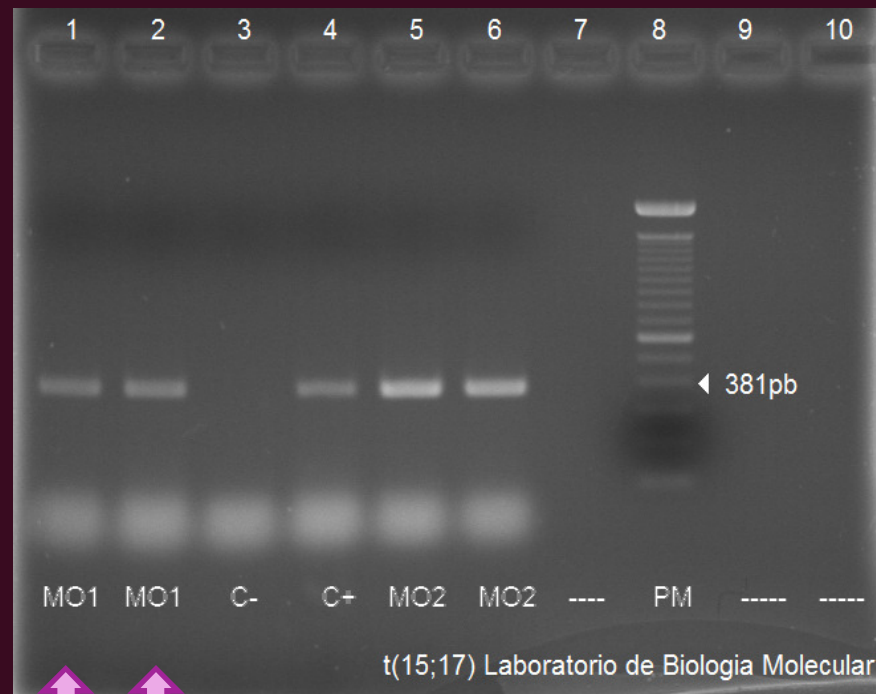


Características de las células neoplásicas: Tamaño y granularidad heterogéneos, superponiéndose con la zona de los blastos y los granulocitos.

Inmunofenotipo: Se identifica una población de blastos (90% del total) que expresan el fenotipo: **CD13 +, CD14-, CD15+, CD33+/-, CD34+, CD45+/-, CD117+/-, HLA-DR-, MPO + y Tdt+/-.**

Diagnóstico: El diagnóstico inmunofenotípico corresponde a **Leucemia Aguda Mieloide con maduración / Promielocítica.**

PCR t(15;17)



Caso clínico

Caso Clínico

- Inicia Protocolo LPA 2000
- Acido tranexámico
- Apoyo transfusional
 - PQ
 - PFC
 - Crioprecipitado
- Antibióticos
 - Ceftriaxona-Cloxacilina
- Prevención síndrome de lisis tumoral

- TP 54%
- TTPA 40,1 seg día 1
- Fibrinógeno 63 mg/dL
- Hemograma 26.03.09
 - Hcto 26 % Hb 8,5 g/dL
 - Leucocitos 3250 día 13
 - B 0 E 0 S 6 L 92 M 2
 - Plaq 123.000
- TP 84%
- TTPA 23,7 seg
- Fibrinógeno 134 mg/dL
- Mielograma 16.04.09 día 37
- Remisión medular

Protocolo LPA 2000

Inducción	DNR 45 mg/ m ² /día, días 2-4-6-8 + ATRA 45mg/m ² /hasta RC		
	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
Consolidación 1	DNR 30mg/m ² /día, días 1-4 + ATRA 45mg/m ² /15 días	DNR 30mg/m ² /día, días 1-4 + ATRA 45mg/m ² /15 días	DNR 30mg/m ² /día, días 1-4 + ATRA 45mg/m ² /15 días +profilaxis SNC(MTX,ARA-C, Betametsona)
Consolidación 2	MTZ 10mg/m ² /día, días 1-4 + ATRA 45mg/m ² /15 días	MTZ 10 mg/m ² /día, días 1-5 + ATRA 45mg/m ² /15 días	MTZ 10 mg/m ² /día, días 1-5 + ATRA 45mg/m ² /15 días + profilaxis SNC(MTX,ARA-C, Betametsona)
Consolidación 3	DNR 60 mg/m ² /día 1 + ATRA 45mg/m ² /15 días	DNR 60 mg/m ² /día, días 1y2 + ATRA 45mg/m ² /15 días	DNR 60 mg/m ² /días 1y2 + ATRA 45mg/m ² /15 días + profilaxis SNC (MTX,ARA-C, Betametsona)
Mantención	6-Mp 90 mg/m ² /día + MTX 10mg/m ² /semana + ATRA 45mg/m ² /15 días intermitente cada 3 meses por 2 años		

Experiencia Local

- Período 1998-2009

LMA ingresadas a PNDA

n = 71

LPA

n = 7 (10% de las LMA)

5 mujeres / 2 varones

Todos vivos

Sobrevida promedio 43 m (1-134)

Seguimiento PCR $t(15;17)$:

Negativo 5

