



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y

TRATAMIENTO DE LA

LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA

(NO L.A. PROMIELOCÍTICA)

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHHEM 2023

Declaración

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

Las Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible a abril de 2023.

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 posteriormente 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:

Dra. Paola Aravena Rodríguez
Dra. Natalia Aranguiz García

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:
Dra. Carmen Cao Pochintesta y Dr. Sergio Portiño Roa.

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 (LMA). La LMA se clasifica según CIE-C92.0 (desde 2019).

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de la 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 Mieloblástica" mayores de 15 años".

Sus objetivos son:

- Aportar recomendaciones sobre el manejo de personas con LMA, basadas en la mejor evidencia científica disponible y en el consenso de expertos.
- 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 LMA

TABLA DE CONTENIDOS

- 1. INTRODUCCIÓN**
- 2. CLASIFICACIÓN**
- 3. ESTUDIO RECOMENDADO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LMA**
- 4. TRATAMIENTO**
- 5. CRITERIOS DE RESPUESTA**
- 6. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO**
- 7. MANEJO DE PACIENTES REFRACTARIOS o RECAÍDOS**
- 8. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD**
- 9. PROTOCOLOS DE RESCATE**
- 10. BIBLIOGRAFÍA**

1. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloblástica (LMA) es una enfermedad heterogénea que se origina desde una célula hematopoyética clonal, con una proliferación descontrolada en: médula ósea (MO), sangre (SP) y/o tejidos blandos (cloromas).

La incidencia actual es de 4,3 casos nuevos por 100.000 habitantes/año, siendo la forma más común de leucemia aguda en adultos. Su incidencia aumenta con la edad, con un promedio de presentación de 68 años^[1].

En Chile no existe un registro que ofrezca datos epidemiológicos de LMA en el adulto. El registro del Plan Nacional de Cáncer (PANDA), en el año 2018, muestra una incidencia de 6,1 casos por 100.000 habitantes en hombres y 4,2 en mujeres, y ocupa el décimo lugar como causa de muerte ^[2].

La supervivencia a 5 años es de 24%, pero en pacientes jóvenes alcanza a 50%; mientras que la tasa de respuesta en mayores de 60 años es de 10% ^[3]. Figura N°1.

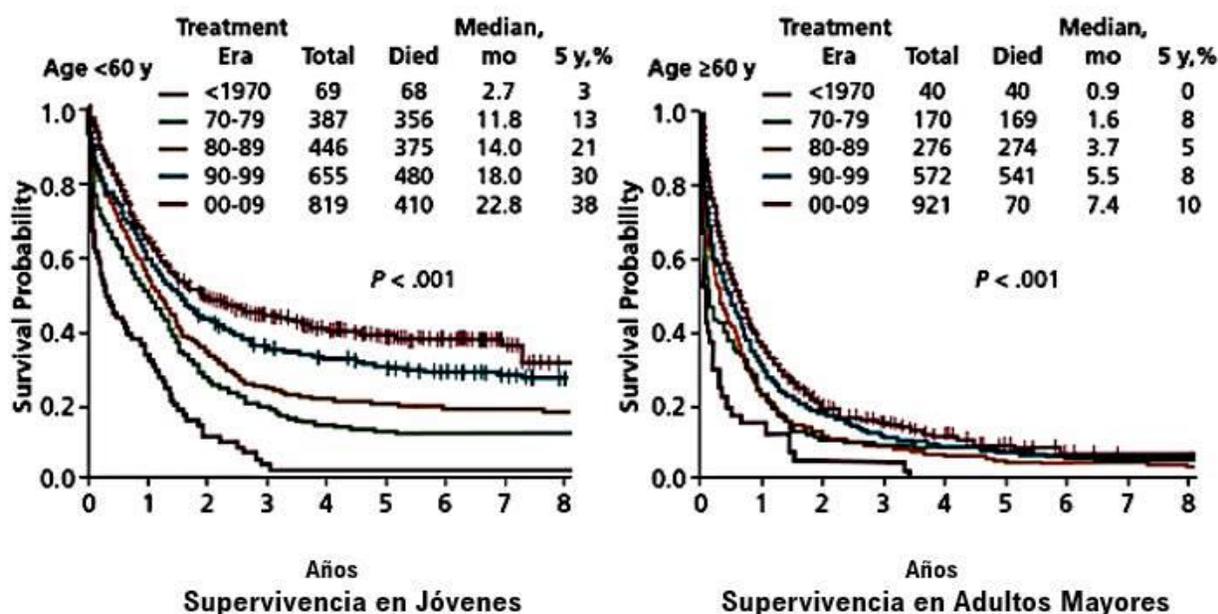


Figura N° 1. La mejoría de las curvas de supervivencia en el grupo < de 60 años está relacionada con la implementación de: unidades de cuidado intensivo, salas con filtro HEPA, el trasplante alogénico y la profilaxis antifúngica.

La LMA puede ser:

- primaria “de novo”
- secundaria a: síndromes mielodisplásicos, síndromes mieloproliferativos crónicos o relacionada a terapias previas (alquilantes, topoisomerasas, radioterapia).

2. CLASIFICACIÓN

Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS 2016)^[4] como la European Leukemia Net (ELN 2017)^[5] actualizaron el modelo de clasificación de tumores hematopoyéticos mieloides, desplazando el uso de la clasificación del Grupo Cooperativo Francés-Americano-Británico (FAB) para neoplasias hematológicas creada en 1976.

OMS 2016 incorporó, a esta clasificación, el diagnóstico de la Leucemia de células dendríticas; agregó como entidades provisionales las LMA con mutaciones de los genes *RUNX1* y *BCR-ABL*, y modificó el criterio diagnóstico para la Eritroleucemia, definiéndola con >80% de precursores eritroides inmaduros, con $\geq 30\%$ de proeritroblastos (o pronormoblastos) y < 20% de blastos mieloides en médula ósea y/o sangre periférica.

En la última década se lograron avances en el conocimiento del panorama mutacional de la LMA mediante el uso de Secuencia de Siguiete Generación (NGS por su sigla en inglés). Figura N°2.

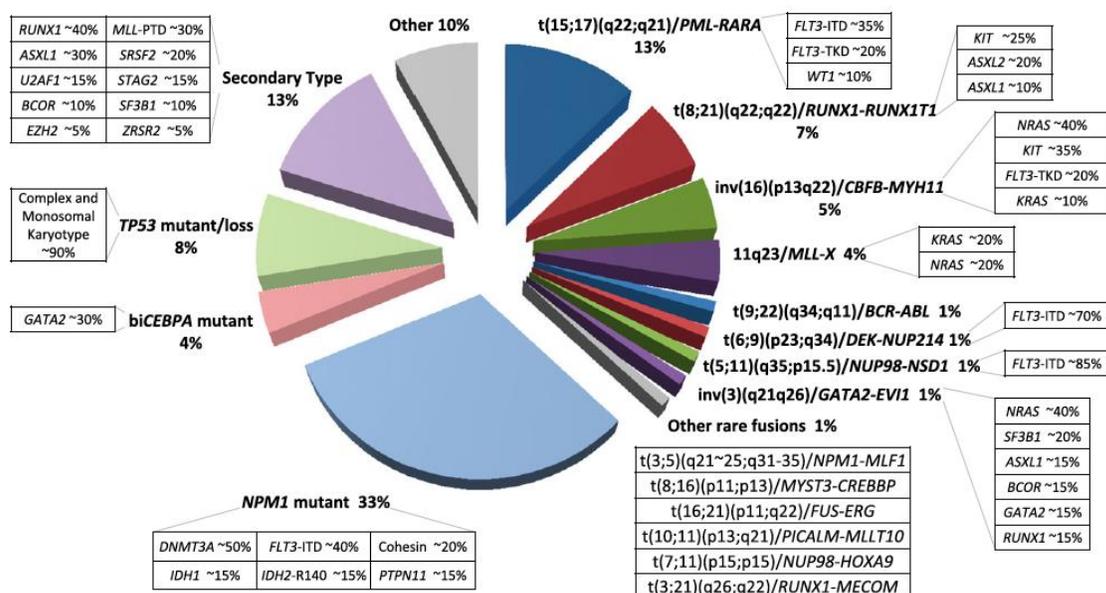


Figura 2. Clases moleculares de LMA y mutaciones genéticas concurrentes en pacientes adultos hasta 65 años (Döhner et al. Blood 2017)

En el año 2022 se actualiza la clasificación de la OMS^[6], así como los grupos de riesgo del ELN^[7], y se publica la Clasificación del Consenso Internacional^[8], que es utilizada por los estudios de NGS, como el principal protagonista para una definición de un pronóstico más preciso.

Clasificación de Neoplasias Mieloides e Histiocíticas/Dendríticas
Organización Mundial de la Salud (OMS) 2022

A. Neoplasias mieloproliferativas
B. Mastocitosis
C. Neoplasias mielodisplásicas
D. Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas
E. Leucemia mieloide aguda #
<p><u>E.1 LMA con alteraciones genéticas definidas</u></p> <p>a) Leucemia promielocítica aguda con fusión PML/RARα</p> <p>b) Leucemia mieloide aguda con fusión RUNX1-RUNX1T1</p> <p>c) Leucemia mieloide aguda con fusión CBFβ-MYH11</p> <p>d) Leucemia mieloide aguda con fusión DEK-NUP214</p> <p>e) Leucemia mieloide aguda con fusión RBM15-MKL1</p> <p>f) Leucemia mieloide aguda con fusión BCR-ABL1 *</p> <p>g) Leucemia mieloide aguda con reordenamiento KMT2A</p> <p>h) Leucemia mieloide aguda con reordenamiento MECOM</p> <p>i) Leucemia mieloide aguda con reordenamiento NUP98</p> <p>j) Leucemia mieloide aguda con mutación NPM1</p> <p>k) Leucemia mieloide aguda con mutación CEBPA *</p> <p>l) LMA relacionada a mielodisplasia</p> <p>m) LMA con otras alteraciones genéticas definidas</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>* Únicas alteraciones que requieren \geq 20% de blastos</p> </div> <p><u>E.2 LMA definida por diferenciación</u></p> <p>a) Leucemia mieloide aguda con mínima diferenciación</p> <p>b) Leucemia mieloide aguda sin maduración</p> <p>c) Leucemia mieloide aguda con maduración</p> <p>d) Leucemia basofílica aguda</p> <p>e) Leucemia mielomonocítica aguda</p> <p>f) Leucemia monocítica aguda</p> <p>g) Leucemia eritrocítica aguda</p> <p>h) Leucemia megacariocítica aguda</p> <p><u>E.3 Sarcoma Mieloide</u></p>

F. Neoplasias mieloides secundarias
1) Neoplasias mieloides secundarias a exposición a terapia citotóxica (LMA , SMD o SMD/NMP)
2) Neoplasias mieloides secundarias a predisposición germinal (LMA , SMD, NMP o SMD/NMP) **
G. Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y fusiones de genes de tirosina quinasa
H. Leucemias agudas de linaje mixto o ambiguo***
➤ Leucemia aguda de linaje ambiguo con anomalías genéticas definitorias
➤ Leucemia aguda de linaje ambiguo, definida por inmunofenotipificación
I. Neoplasias de células histiocíticas/dendríticas
➤ Neoplasias de células dendríticas plasmocitoides
➤ Neoplasias de células de Langerhans y otras células dendríticas
➤ Neoplasias histiocíticas
J. Síndromes genéticos tumorales con predisposición a la neoplasia mieloide

F. 2) **Subtipos de neoplasias mieloides asociadas a línea germinal
❖ Neoplasia mieloide asociada a línea germinal sin desorden preexistente de disfunción plaquetaria o disfunción de órgano:
1. Línea germinal CEBPA P/LP variante (CEBPA asociada a LMA familiar)
2. Línea germinal DDX41 P/LP variante
3. Línea germinal TP53 P/LP variante (Síndrome Li-Fraumeni)
❖ Neoplasia mieloide asociada a línea germinal con desorden plaquetario preexistente:
1. Línea germinal RUNX1 P/LP variante
2. Línea germinal ANKRD26 P/LP variante
3. Línea germinal ETV6 P/LP
❖ Neoplasia mieloide asociada a línea germinal con potencial disfunción de órgano
1. Línea germinal GATA2 P/LP variante
2. Síndrome de falla medular
• Neutropenia congénita severa
• Síndrome de Schwachman-Diamond
• Anemia de Fanconi
3. Desorden de Telómeros
4. RASopatía (Neurofibromatosis Tipo1, CBL, Síndrome de Noonan o Noonan-like)
5. Síndrome de Down
6. Línea germinal SAMD9 P/LP (Síndrome de Mirage)
7. Línea germinal SAMD9L P/LP (Síndrome SAMD9L asociado a pancitopenia y ataxia)
8. Línea germinal bialelica BLM P/LP (Síndrome de Bloom)
H.*** Leucemia aguda de linaje ambiguo

H1. Leucemia aguda de linaje ambiguo con alteración genética definida:

1. Leucemia aguda de fenotipo mixto con fusión BCR-ABL1
2. Leucemia aguda de fenotipo mixto con reordenamiento KMT2A
3. Leucemia aguda de linaje ambiguo con otras alteraciones genéticas definidas
 - Leucemia de fenotipo mixto con reordenamiento ZNF384
 - Leucemia de fenotipo mixto con reordenamiento BCL11B

H2. Leucemia aguda de linaje ambiguo con inmunofenotipo definido:

1. Leucemia aguda de fenotipo mixto B/mieloide
2. Leucemia aguda de fenotipo mixto con T/mieloide
3. Leucemia aguda de fenotipo mixto de tipo raro
4. Leucemia aguda de linaje ambiguo no clasificable
5. Leucemia aguda indiferenciada

E1 LMA RELACIONADA A MIELODISPLASIA (OMS)

Definición: Neoplasia con ≥ 20 % de blastos que expresan un inmunofenotipo mieloide y albergan anomalías citogenéticas y moleculares específicas asociadas a SMD:

- originadas de “novo”
- o después de una historia conocida de SMD o SMD/NMP (se excluyó terapia previa).

El criterio morfológico se eliminó de la clasificación diagnóstica; se introduce un criterio basado en las mutaciones de genes que son específicos de una LMA que se origina a partir de una mielodisplasia.

Anomalías citogenéticas y moleculares de la LMA asociada a mielodisplasia

Anomalías citogenéticas	Mutaciones somáticas
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cariotipo complejo (≥ 3 anomalías) ➤ del(5q) o pérdida de 5q por traslocación desbalanceada ➤ Monosomía 7 ➤ Deleción 7q ➤ Pérdida por traslocación desbalanceada ➤ del(11q) ➤ del(12p) o pérdida por traslocación desbalanceada ➤ Monosomía 13 o del(13q) ➤ del(17p) o pérdida por traslocación desbalanceada ➤ Isocromosoma 17q ➤ idic(X)(q13) 	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>ASXL1</p> <p>BCOR</p> <p>EZH2</p> <p>SF3B1</p> <p>SRSF2</p> <p>STAG2</p> </div>

CLASIFICACIÓN ELN 2022.

Categoría de riesgo	Anomalías Genéticas
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ◦ t(8;21)(q22; q22); RUNX1-RUNX1T1* ◦ Inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22/CBFBMYH11* ◦ Mutación NPM1 sin mutación FLT3-ITD ◦ Mutación CEBPA en marco de bZIP
Intermedia	<ul style="list-style-type: none"> ◦ FLT3-ITD (independiente del ratio o mutación NPM1) ◦ t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3-KMT2A ◦ alteraciones citogenéticas y/o moleculares no clasificables como favorables o adversas
Adversa	<ul style="list-style-type: none"> ◦ t(6;9)(p23;q34.); DEK-NUP214 ◦ t(v;11q23.3)/reordenamiento KMT2A ◦ t(9;22)(q34.1;q11.2)/ BCR-ABL1 ◦ t(8;16)(p11;p13)/KAT6A-CREBBP ◦ Inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM ◦ t(3q26.2;v)/reordenamiento MECOM (EV11) ◦ -5 o del(5q);-7;-17/anormal (17p) ◦ Cariotipo complejo, cariotipo monosómico ◦ Mutación RUNX1, ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2** ◦ Mutación de TP53 (variante alélica > 10%)

NPM1 mutado con citogenética adversa, se reclasifica como adversa

* Mutación genética concomitante de c-Kit y FLT3 no cambia la categorización de riesgo.

Cariotipos hiperdiploides con múltiples trisomías, ya no son consideradas cariotipos complejos.

** Estos marcadores no deben ser usados como marcador de factor de riesgo adverso, si se coexpresa en LMA de riesgo favorable.

CLASIFICACIÓN ICC 2022.

Clasificación de LMA del International Consensus Classification (ICC) 2022 (% blastos en SP o MO)

1. Leucemia promielocítica aguda (LPA) [≥10%]
 - a. LPA con t(15;17)(q24.1;q21.2)/ PML/RAR α
 - b. LPA con otros reordenamientos RAR α

Incluye LMA con:

t(1;17)(q42.3;q21.2)/IRF2BP2/RAR α ; t(5;17)(q35.1;q21.2)/NPM1/RAR α ; t(11;17)(q23.2;q21.2)/ZBTB16/RAR α ; cryptic Inv(17q) o del(17)(q21.2q21.2)/STAT5B/RAR α , STAT3/RAR α .

Otros genes rara vez se reordenan con: RAR α /TBL1XR1(3q26.3), FIP1L1 (4q12), BCOR (Xp11.4).

2. LMA con t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1-RUNX1T1 [≥10%]
3. LMA con Inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB-MYH11 [≥10%]
4. LMA con t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3-KMT2A [≥10%]
5. LMA con otros reordenamientos de KMT2A [≥10%]

Incluye LMA con t(4;11)(q21.3;q23.3)/AFF1-KMT2A; t(6;11)(q27;q23.3)/AFDN-KMT2A; t(10;11)(p12.3;q23.3)/MLLT10-KMT2A; t(10;11)(q21.3;q23.3)/TET1-KMT2A; t(11;19)(q23.3;p13.1)/KMT2A-ELL; t(11;19)(q23.3;p13.3)/KMT2A-MLLT1 (ocurre predominantemente en población pediátrica).

6. LMA con t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 [≥10%]
7. LMA con Inv(3)(q21.3q26.2) o t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EV11) [≥10%]
8. LMA con otros reordenamientos MECOM [≥10%]

Incluye LMA con t(2;3)(p11-23;q26.2)/MECOM-?; t(3;8)(q26.2;q24.2)/MYC, MECOM; t(3;12)(q26.2;p13.2)/ ETV6-MECOM; t(3;21)(q26.2;q22.1)/MECOM-RUNX1.

9. LMA con otras translocaciones recurrentes raras [≥10%] *
10. LMA con t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR-ABL1 [≥20%]

La categoría de SMD/LMA no se utilizará para LMA con BCR-ABL1 debido a su superposición con la progresión de LMC, BCR-ABL1-positivo.

11. LMA con NPM1 mutado [≥10%]
12. LMA con mutaciones en marco de bZIP CEBPA [≥10%]
13. LMA y SMD/LMA con TP53 mutado [10-19% (SMD/LMA) y ≥20% (LMA)]

14. LMA y SMD/LMA con mutaciones genéticas relacionadas con mielodisplasia [10-19% (SMD/LMA) y $\geq 20\%$ (LMA)]: ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 o ZRSR2.

15. LMA con anomalías citogenéticas relacionadas con mielodisplasia [10-19% (SMD/LMA) y $\geq 20\%$ (LMA)]:
cariotipo complejo (≥ 3 anomalías cromosómicas clonales no relacionadas en ausencia de otra clase que defina anomalías genéticas recurrentes), del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) o del(17p), del(20q) y/o anomalías clonales idic(X)(q13)

16. LMA no especificado de otro modo (NOS) [10-19% (SMD/LMA) y $\geq 20\%$ (LMA)]

17. Sarcoma mieloide

* Alteraciones genéticas raras:

- *t(1;3)(p36.3;q21.3)/PRDM16-RPN1*
- *t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15-MR-TF1(megacarioblástica)*
- *t(3;5)(q25.3;q35.1)/NPM1-MLF1*
- *t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98-NSD1*
- *t(7;12)(q36.3;p13.2)/ETV6-MNX1*
- *t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A-CREBBP*
- *t(10;11)(p12.3;q14.2)/PI-CALM-MLLT10*
- *t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98-KMD5A; NUP98 y asociados*
- *t(16;21)(p11.2;q22.2)/FUS-ERG*
- *t(16;21)(q24.3;q22.1)/RUNX1-CBFA2T3*
- *Inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3-GLIS2*

A continuación, se explicarán algunos cambios realizados en esta nueva versión:

1) Cambios en el porcentaje de blastos para definir LMA en el grupo de:

- LMA con alteraciones genéticas recurrentes; todas las alteraciones genéticas recurrentes que definen subtipos específicos de LMA requieren de un mínimo de 10% de blastos (en vez de 20%) en la médula ósea o en la sangre periférica.
- La única excepción es la LMA BCR-ABL+, que aún requiere el 20% de blastos para diferenciarla de la fase acelerada de la leucemia mieloide crónica (LMC).

- 2) Para los otros grupos de LMA, si bien se requiere un porcentaje de blastos mayor al 20%, se ha definido una nueva categoría denominada “MDS/AML” (mielodisplasia/leucemia mieloide aguda) para aquellas alteraciones citogenéticas específicas, que se relacionan con ambas enfermedades y que tienen entre 10% y 19% de blastos.
- 3) Antecedentes: Se han removido las antiguas categorías de “LMA con cambios relacionados a mielodisplasia” y “neoplasias mieloides relacionadas con la terapia”. Se sabe actualmente que las características genéticas son lo más relevante a la hora de clasificar biológicamente una LMA. La morfología displásica por sí sola no ha demostrado ser un marcador pronóstico. Si bien, los antecedentes de mielodisplasia, desórdenes mieloproliferativos o terapia, todavía son de importancia, se usan como calificadores para sus respectivas categorías.
- 4) LMA con alteraciones genéticas recurrentes: Esta categoría se ha ampliado a otras traslocaciones que involucran los genes RARA, KMT2A y MECOM. En el caso de las mutaciones CEBPA ahora se requiere sólo la mutación con cambio de marco de lectura bZIP, ya sea mono o bialélica.
- 5) LMA con mutaciones de p53, mutaciones de genes relacionados con mielodisplasia y anomalías citogenéticas relacionadas con mielodisplasia: LMA con mutación de p53 es una entidad clínica distinta, caracterizada por su mala respuesta a las terapias y a su mal pronóstico. Esta entidad se define por la presencia de una variante alélica (VAF) de al menos 10%, independiente o no, de la pérdida del alelo p53 normal.
- 6) Los casos de LMA sin mutación de p53, pero con mutaciones en ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 se clasifican como: “LMA con mutaciones de genes relacionados con mielodisplasia” independiente de la existencia o no del antecedente previo de síndrome mielodisplásico u otra neoplasia mieloproliferativa.
- 7) Predisposición de línea germinal: Es importante realizar este diagnóstico, especialmente considerando que muchos pacientes podrían ir a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) de donantes relacionados. Su sospecha debiese ser independiente de la edad, ya que algunas alteraciones como las observadas en DDX41, pueden llevar a neoplasias en edades mayores.

Existen puntos de controversia entre las clasificaciones de la OMS y del ICC. Sin embargo, ambas destacan la importancia del estudio molecular.

3. ESTUDIO RECOMENDADO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LMA [7]

Los estudios recomendados para para el diagnóstico de LMA son:

Morfología	Histología	Inmunofenotipo	Citogenética y FISH	Estudio genético molecular
Recuentos: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 200 leucocitos en SP y 500 células nucleadas en MO ≥10% de blastos 	Biopsia de MO: Opcional (útil en caso de punción aspirativa seca)	Marcadores <ul style="list-style-type: none"> CD34, CD33, CD117, HLA-DR y CD38: identifican células inmaduras. (muy útiles para el diagnóstico) Se requieren otros marcadores para definir la línea de diferenciación 	Obligatorio: Cariograma <ul style="list-style-type: none"> 20 metafases en MO o SP Clasificación de alteraciones numéricas y traslocaciones balanceadas (útil como marcadores pronósticos) Genes de fusión o pérdidas cromosómicas (mediante técnicas de FISH, especialmente si hay una falla citogenética)	Búsqueda: Genes : FLT3, NPM1, CEBPA, RUNX1, ASXL1 y TP53 (Definición de: 3 grupos genéticos con impacto pronóstico)

Inmunofenotipificación

Células
Precursoras

CD34
CD38
CD117
HLA-DR

Marcadores
Granulocíticos

CD13
CD33
CD15
CD65
cMPO

Marcadores
Monocíticos

CD11c
CD14
CD64
CD36
CD11b
CD4
IREM-2
Lisozima
NSE*

Marcadores
Megacariocíticos

CD41
CD42
CD61

Marcadores
Eritrocíticos

CD71
CD36
CD105
CD235a

*NSE: esterasa no específica

Criterios diagnósticos para Leucemias agudas de fenotipo mixto:

- Línea Mielocítica: expresión de cMPO o evidencia de diferenciación monocítica (al menos dos de los siguientes marcadores expresados: NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima)
- Línea Linfocítica B: CD19 (intenso) y por lo menos uno de los siguientes antígenos intensamente expresado: CD79a, CD22c, CD10 o CD19 débil con por lo menos dos de los siguientes antígenos intensamente expresados CD79a, CD22c, CD10
- Línea Linfocítica T: cCD3 o sCD3

Criterios diagnósticos para Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides (pDC*):

- Expresión positiva para los siguientes marcadores: CD123*, TFC4*, TCL1*, CD303*, CD304*, CD4, CD56
- Expresión negativa para los siguientes marcadores: CD3, CD14, CD19, CD34, Lisozima, cMPO
- Diagnóstico: expresión de CD123 y cualquier otro marcador de pDC* con CD4+ y/o CD56+ o expresión de tres marcadores de pDC* y ausencia de expresión de todos los marcadores que son habitualmente negativos

Estudios de secuenciación de nueva generación (NGS)

En Chile se están realizando varias iniciativas para contar con este recurso a la brevedad posible.

Recomendaciones necesarias para el estudio actual de LMA

ANÁLISIS GENÉTICO	DISPONIBILIDAD DEL ESTUDIO
Citogenética	5 a 7 días
Screening de mutaciones genéticas para uso de terapias dirigidas:	1º ciclo
<ul style="list-style-type: none"> • FLT3 (TKD e ITD), IDH1, IDH2 • NMP1 • CEBPA, DDX41, TP53, ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRS2 	3 a 5 días
Screening de reordenamientos:	
<ul style="list-style-type: none"> • PML, RARA, CBFβ, MYH11, RUNX1, RUNX1T1, KMT2A, BCR, ABL1 	3 a 5 días
Test genéticos adicionales recomendados al diagnóstico:	
<ul style="list-style-type: none"> • ANKRD26, BCORL1, BRAF, CBL, CSF3R, DNMT3A, ETV6, GATA2, JAK2, KIT, KRAS, NRAS, NF1, PPM1D, PTPN1, RAD21, SETBP1, TET2, WT1 (no son requeridos para establecer el diagnóstico o para identificar terapias target) 	

Estudios y procedimientos adicionales:

- Performance status (ECOG)
- Evaluación geriátrica (optativo)
- Perfil bioquímico, ELP, tests de coagulación
- Serología para VIH, VHC, VHB, EBV, HSV, VZV
- Test de embarazo
- Radiografía de tórax
- ECG
- Ecocardiograma
- Punción lumbar: sospecha de compromiso del sistema nervioso central (SNC)
- Información sobre criopreservación de ovocitos o espermios
- Tipificación HLA pacientes candidatos a trasplante junto con estudio de CMV

4. TRATAMIENTO

Con el desarrollo de nuevas tecnologías para la caracterización de LMA como el avance en técnicas citogenéticas, moleculares y recientemente, el estudio de NGS, se ha logrado un mayor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, lo que ha implicado dictar nuevas normativas para un tratamiento más individualizado de LMA, acuñando el término de **“terapia de precisión”**.

Desde el año 2017, la FDA (Food and Drugs Administration) ha aprobado nuevas drogas, tanto para el tratamiento de pacientes con LMA de nuevo diagnóstico (“de novo”), como para pacientes en recaída o refractarios.

Resumen de las terapias aprobadas para LMA hasta diciembre 2022

Agente	Aprobación	Indicación
Midostaurina (Rydapt Novartis)	Abril 2017	LMA “de novo” con mutación FLT3 + QT estándar: inducción y consolidación
Enasidenib (Idhifa Bristol Myers Squibb)	Agosto 2017	LMA recaída o refractaria con mutación IDH2
CPX-351 (Vyxeos Jazz Pharmaceuticals)	Agosto 2017	LMA “de novo” relacionada a terapias; a cambios relacionados con mielodisplasia
Gemtuzumab-ozogamicin (Mylotarg Pfizer)	Septiembre 2017	LMA “de novo” CD33+, puede usarse combinada con daunorrubicina y citarabina; LMA recaída o refractaria CD33+
Ivosidenib (Tibsovo Agios Pharmaceuticals)	Julio 2018	LMA recaída o refractaria con IDH1 mutado LMA “de novo” >75 años “unfit” con mutación de IDH1
Glasdegib (Daurismo Pfizer)	Noviembre 2018	LMA “de novo”: combinado con bajas dosis de citarabina > 75 años con comorbilidades o “unfit” para QT intensiva

Venetoclax (Venclexta Abbvie)	Noviembre 2018	LMA “de novo”: combinado con azacitidina o decitabina; o bajas dosis de citarabina > 75 años con comorbilidades o “unfit” para QT intensiva
Gilteritinib (Xospata Astellas Pharma)	Noviembre 2018	LMA recaída o refractaria con mutación FLT3
CC486 (Onureg Bristol Myers Squibb)	Septiembre 2020	Uso de azacitidina oral LMA “de novo” >55 años, en remisión completa, no candidatos a TPH
Ivosidenib + Azacitidina SC/IV	Mayo 2022	LMA “de novo” >75 años o “unfit” para QT intensiva
Olutasidenib (Rezlidhia Rigel)	Diciembre 2022	Monoterapia en LMA recaída/refractaria con IDH1 mutado

RECOMENDACIONES ACTUALES DEL TRATAMIENTO

(Basadas en las guías del NCCN^[9] y ELN^[7])

4.1. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES MENORES DE 60 AÑOS “FIT”

Para la selección de pacientes candidatos a tratamiento intensivo (“Fit”) es necesario tener en consideración múltiples factores:

- Edad
- Comorbilidades
- Valoración funcional, cognitiva, psicológica y geriátrica en los pacientes mayores de 60 años

Una evaluación individualizada, considerando distintas escalas de fragilidad, nos ayudará a determinar el riesgo específico de cada paciente para recibir quimioterapia intensiva (QTi).

El protocolo ampliamente usado es: Daunorrubicina (DNR) 3d. + Citarabina 7d. (3+7), implementado en la década de los años 70.

Las dosis de daunorrubicina oscilan entre: 60mg a 90mg/m²/día (o idarrubicina (IDR) 12mg/m²/día), por 3 días, más citarabina 100mg a 200 mg/m²/día por 7 días.

Se ha demostrado que altas dosis de daunorrubicina (90mg/m²), comparado con dosis de 45mg/m², tienen mejor tasa de respuesta completa (RC), (70,6% vs. 57,3%, con un p<0.001); mayor duración de la supervivencia global (SG), (23,7 meses vs. 15,7 meses con un p=0.003); con una tasa de mortalidad asociada a tratamiento de 5,5%^[10].

El grupo etario menor de 50 años, con menor riesgo citogenético (favorable e intermedio) es el más beneficiado. La dosis de daunorrubicina no debe superar los 60 mg/m².

El uso de gemtuzumab-ozagamicin, Mylotarg®, anticuerpo monoclonal anti-CD33(GO), combinado con la toxina caliqueamicina,) se ha aprobado para su uso en QT de inducción, en LMA CD33+, “de novo”; tendría indicación, especialmente en el grupo de LMA, “Core Binding Factor” (CBF)(RUNX1/RUNX1T1; CBFb/MYH11), de riesgo favorable.

Se recomienda una dosis de 3mg/m², los días 1º, 4º y 7º de la QT de inducción, pudiendo ser la primera dosis obviada en caso de no disponerse del resultado del análisis genético, en el día 1º.

La aprobación del año 2017 se basó en el estudio ALFA 0701: en pacientes con LMA “de novo” se demostró que en el grupo que recibe GO, la mediana de supervivencia libre de eventos (SLE) o EFS (por su sigla en inglés) fue: de 17,3 meses vs. 9,5 meses con QT exclusiva, (estándar) con un HR de 0.56^[11].

Para pacientes con mutaciones de FLT3, midostaurina (Rydapt®), ha sido aprobada para la QT de inducción y consolidación: con una mediana de supervivencia (SV), a 4 años, de 51,4% vs. 44,3% y una SLE de 8,2 meses vs. 3 meses (p=0.002)^[12].

La dosis recomendada es de 50mg c/12h por vía oral, entre los días 8º al 21º de cada ciclo.

La EMA aprobó el uso de midostaurina, como QT de mantención, en pacientes en RC, en dosis de 50mg c/12h por 12 meses o hasta la recaída.

En pacientes que van a TPHalo, debe discontinuarse la midostaurina 48h antes de administrar el régimen de condicionamiento.

Se encuentran en estudio nuevos fármacos inhibidores de FLT3, de segunda generación: quizartinib, gilteritinib, crenolanib (Arog Pharmaceutical), con resultados prometedores.

La recomendación de las guías de NCCN 2022 en < de 60 años es:

Riesgo Citogenético Favorable

1. QT estándar “3+7”: citarabina en dosis 100-200mg/m², en infusión continua por 7 días más daunorrubicina 60-90mg/m²/día, por 3 días (o idarrubicina 12 mg/m²); se puede complementar con GO 3mg/m² en LMA CBF: t(8;21) o inv(16) (Categoría 1)
2. Fludarabina, citarabina (Ara-C), factores de estimulación granulocitaria (G-CSF) e idarrubicina: (Flag-Ida) +/- GO (Categoría 2B)

ELN 2022 recomienda: GO en LMA CD33+, con riesgo citogenético favorable o intermedio y se puede administrar la dosis solamente el día 1º de la QT de inducción.

Riesgo Intermedio con mutación de FLT3

QT “3+7” + midostaurina (50 mg c/12h los días 8º al 21º)

Riesgo Desfavorable

Idealmente conducir con ensayos clínicos:

- QT “3+7” (Categoría 1)
- Regímenes que contienen altas dosis de citarabina (HIDAC):
HIDAC 2g/m² cada 12h, días 1º al 6º; o 3g/m² cada 12h, días 1º al 4º + DNR 50mg/m² (o IDR 12mg/m²), días 1º al 3º + etopósido 50mg/m² días 1º al 5º.
(Categoría 1 < 45 años y 2b para otros grupos etarios).
- Flag-Ida (categoría 2B)

Tanto para pacientes con LMA relacionada a tratamiento como para pacientes con LMA asociada a cambios mielodisplásicos y antecedentes de SMD/LMMC, se ha aprobado CPX-351, Vyxeos®, (droga liposomal que contiene citarabina y daunorrubicina). Esta droga no está disponible en Chile.

4.2. TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS:

Se recomienda indicar una evaluación geriátrica integral: CIRS o índice de Charlson, que abarca comorbilidades, función cognitiva, estado física, estado nutricional, y toma de medicamentos (polifarmacia). El deterioro cognitivo y físico se asocia a alto riesgo de mortalidad en pacientes tratados con QT intensiva. Es importante diferenciar entre paciente “fit” y paciente “unfit”, vulnerable y frágil, para tomar la mejor decisión de tratamiento.

Se ha demostrado que dosis altas de DNR tendrían mayor tasa de respuesta que las dosis convencionales sin mayor toxicidad. El protocolo utilizado usado también es “3+7”, con dosis de DNR entre 45-90mg/m², días 1º al 3º, mas citarabina 100-200mg/m² días 1º al 7º (categoría 2 A).

En el año 2015 la FDA aprobó la azacitidina (AZT) para el tratamiento de la LMA, y a principios del año se aprobó la combinación venetoclax + hipometilantes (HMA) o con dosis bajas de citarabina (LDAC).

El estudio VIALE-A, que comparó HMA vs. HMA + venetoclax, demostró beneficio en la SV, con una mediana de 14,7 meses vs. 9,6 meses, con tasas de RC de 66,4% vs. 28,3%, obteniendo su aprobación para tratamiento en pacientes mayores^[13].

No existen datos claros que apoyen la superioridad entre los HMA disponibles, pero existen numerosos datos en relación a la combinación con AZT. Hoy en día, esta terapia combinada es considerada el “standard of care” en pacientes añosos o “unfit”. En agosto del año 2017, CPX-351, Vyxeos®, es aprobado por la FDA para tratamiento de la LMA secundaria o la LMA asociada a cambios mielodisplásicos o la LMA asociada a tratamiento.

Se demostraron tasas de RC superiores al comparar con “3+7” (RC 47,7% vs. 33%), con una mediana de SV de 9,5 meses vs. 5,9 meses y con un seguimiento a 24 meses del 31% de pacientes vivos vs. 12% con mortalidad precoz.

No hay claridad si es superior a venetoclax + HMA y puede servir como puente para TPHalo^[14]. En el año 2020 (ASH) se actualizaron los datos, demostrándose una mediana de SV, a 5 años, mayor en el grupo CPX-351 (18% vs. 8% con respecto a “3+7”).

La recomendación de las guías de NCCN 2022 en > de 60 años “fit” es:

Riesgo Citogenético Favorable

- “3+7”: DNR 60mg/m² (IDR 12mg/m²) + citarabina 100-200mg/m², días 1^o al 7^o, + GO.
- “3+7”.

Mutación FLT3

- “3+7” + midostaurina.

LMA-t, antecedente de SMD/LMMC o LMA-MRC

- CPX-351 (categoría 1): 100mg/m² (DNR 44mg/citarabina 100mg) IV días 1^o,3^o,5^o.

Riesgo desfavorable (excluyendo LMA con cambios asociados a mielodisplasia)

- Venetoclax VO (dosis “rump-up”: 100mg día 1^o; 200mg día 2^o; 400mg día 3^o y posteriores) + HMA (decitabina 20mg/m² IV días 1^o al 5^o o AZT 75 mg/m² SC o IV días 1^o al 7^o), cada 28 días.
La dosis de venetoclax se ajusta con el uso de inhibidores de CYP3A4.
- Venetoclax + LDAC (citarabina 20mg/m² SC día 1^o al 10^o), cada 28 días.
- Terapias de baja intensidad: AZT, decitabina (categoría 2B)
- “3+7”.

La recomendación de las guías de NCCN 2022 en > de 60 años “unfit”

Sin Mutaciones

- Venetoclax + HMA (de preferencia)
- Venetoclax + LDAC
- Terapia de baja intensidad
- Glasdegib 100mg día VO 1º al 28º + LDAC
- LDAC
- Terapia de soporte: Hidroxiurea y transfusiones

Con Mutaciones

IDH1

- Ivosidenib
- Venetoclax + HMA o LDAC

ELN 2022 incorpora el tratamiento: AZT 75mg/m² SC/IV días 1º al 7º + ivosidenib 500mg VO días 1º al 28º, cada 28 días hasta progresión^[15].

IDH2

- Enasidenib
- Venetoclax + HMA o LDAC

FLT3

- Venetoclax + HMA
- HMA + sorafenib (FLT3 ITD+)
- Venetoclax + LDAC

4.3. TERAPIA DE MANTENCIÓN:

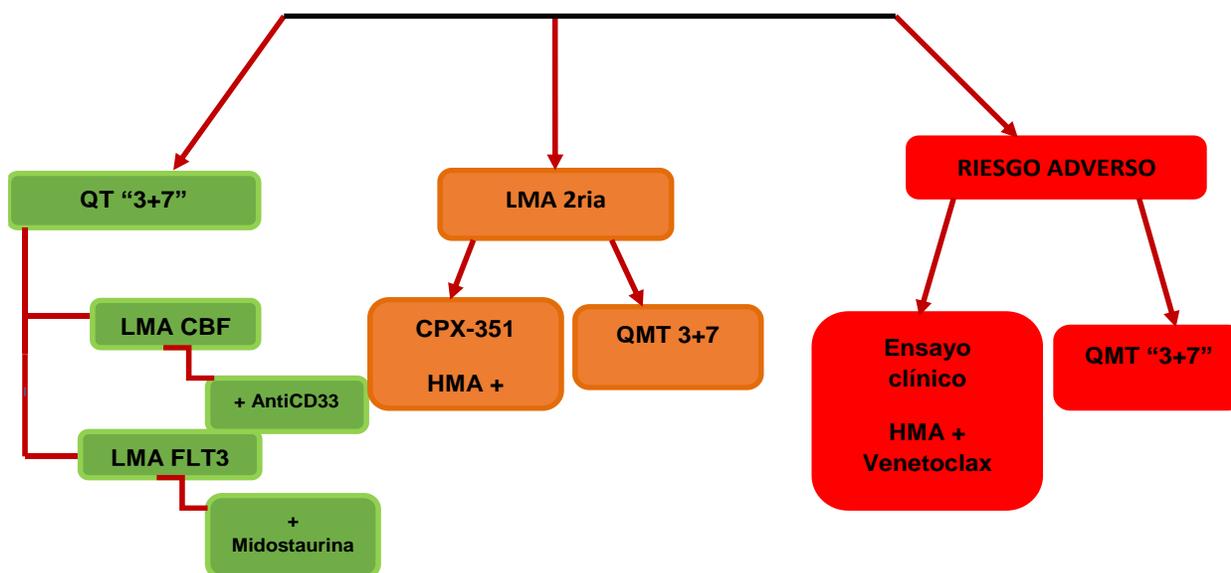
AZT VO (Onureg®), aprobada en septiembre del año 2020: dosis de 300mg días 1º al 14º, cada 28 días, en pacientes que, luego de la QT de inducción, logran primera RC, pero que no son candidatos a QT de consolidación de alta intensidad, o que voluntariamente no desean TPHalo.

Mejora la supervivencia global (SG): 24,7 meses vs. 14,8 meses y la supervivencia libre de recaídas (SLE) que fue de 10,2 meses vs. 4,8 meses. La SV en el primer año de tratamiento fue de 72,8% vs. 55,8%, y en el segundo año fue de 50,6% vs. 37,1%^[16].

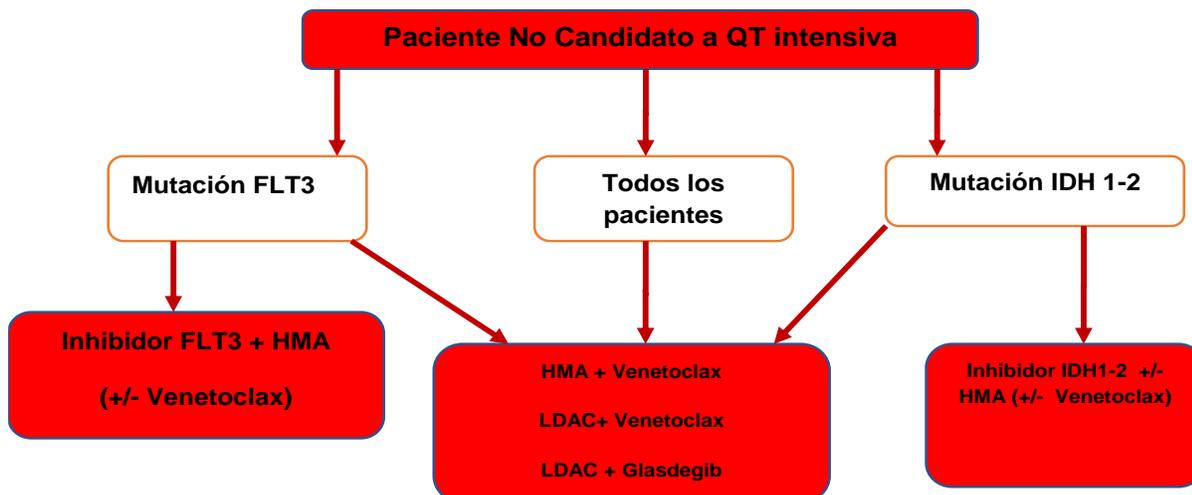
En junio del año 2021 EMA aprobó esta terapia en pacientes no candidatos a TPHalo. Su utilidad en mantención post-TPHalo, está en estudio.

Midostaurina: QT de mantención para pacientes FLT3+, en dosis de 50mg cada 12h por 28 días, hasta completar 12 ciclos, o en fase de recaída, (aprobación por EMA).

4.4. ALGORITMO QUIMIOTERAPIA INDUCCIÓN PACIENTE FIT. Figura N°3:



4.5. ALGORITMO QUIMIOTERAPIA INDUCCIÓN PACIENTE UNFIT. Figura N°4:



4.6.LMA y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

El compromiso leptomeníngeo es <3% en estos pacientes; no se recomienda hacer una punción lumbar (PL) de forma rutinaria.

Paciente sintomático con cefalea y confusión, se debe realizar tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia nuclear magnética (RNM) de cerebro para descartar hemorragia o presencia de una masa; si esto es negativo debe realizarse una PL y administrar quimioterapia intratecal (QT i/t) si se demuestra compromiso del SNC.

Las drogas más utilizadas son: metotrexate (MTX), citarabina (ARA-c) y esteroides. Se recomienda tratamiento bisemanal, hasta que por detección de enfermedad residual mínima (ERM) no demuestre que no hay presencia de blastos; luego se continúa semanalmente por 4 a 6 semanas.

4.7.QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDACIÓN

Pacientes que no reciben QT de consolidación necesariamente recaen y la mayoría lo hace dentro de los 6 a 9 meses del diagnóstico.

➤ **MANEJO EN PACIENTES ENTRE 15 Y 60 AÑOS**

Riesgo favorable

En este grupo, el promedio de SV a 4 años, es de 60 a 75%.

- Altas dosis de citarabina (HiDAC) son superiores a dosis intermedias de citarabina
- HiDAC: 3g/m² cada 12h por 6 dosis días 1^o,3^o,5^o por 3 a 4 ciclos (categoría 1)
- Dosis intermedias de citarabina (2 ciclos:1g/m² cada 12h por 6 días) producirían similar respuesta que dosis altas de citarabina, sugiriendo una relación de dosis respuesta “plateau” sobre ese nivel
- La QT de consolidación: 2 ciclos de HiDAC más TPHauto se considera categoría 2b
- En este subgrupo de riesgo no hay beneficios de un TPHalo, ni del uso de mitoxantrona
- La *ELN 2022* recomienda 3 a 4 ciclos de HiDAC en dosis de 1g a 1.5g/m² IV en 3h cada 12h los días 1^o-3^o

Riesgo intermedio

Pacientes con donantes compatibles se benefician de TPHalo en primera RC.

- Citarabina: 1.5g a 3g/m² cada 12h por 6 dosis los días 1^o,3^o,5^o, por 3 a 4 ciclos.
En este subgrupo, no hay evidencia que las dosis altas sean superiores a las dosis intermedias, ni tampoco del beneficio del uso de mitoxantrona
- Citarabina + GO 3g/m² día1^o, por 2 ciclos
- Omitir el uso de GO, en pacientes candidatos a TPHalo, por el riesgo de desarrollar una enfermedad venooclusiva (EVO)

Mutación FLT3

- TPHalo
- Citarabina: 1.5g a 3g/m² + midostaurina 50mg cada 12h los días 8^o-21^o en cada ciclo

Riesgo adverso

- El tratamiento de elección es el TPHalo, una vez lograda la RC
- Citarabina: 1.5g a 3g/m² cada 12h por 6 dosis por 3 ciclos
- CPX-351: 65mg/m² (DNR 29mg/citarabina 65mg) IV días 1^o y 3^o

➤ **MANEJO EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS**

Paciente "fit"

- TPHalo
- Citarabina: 1.5g a 3g/m² cada 12h de 4 a 6 dosis por 2 ciclos
- Citarabina 1g a 1.5g/m² cada 12h los días 1^o,3^o y 5^o + midostaurina
- Terapia mantención con HMA cada 4 a 6 semanas hasta progresión

- *ELN 2022* recomienda 3 a 4 ciclos de HiDAC 500mg a 1000mg/m² IV en 3h cada 12h los días 1^o-3^o

Paciente “unfit”

- Terapia mantención con HMA cada 4 a 6 semanas hasta progresión
- Enasenib 100mg/d. VO los días 1^o-28^o, cada 28 días hasta progresión
- Ivosidenib 500mg/d. los días 1^o-28^o hasta progresión
- Venetoclax + HMA cada 28 días hasta progresión
- Venetoclax + LDAC cada 28 días hasta progresión
- Sorafenib + HMA hasta progresión, en pacientes FLT3-ITD

Los pacientes que logran RC pueden continuar con 2 ciclos de citarabina: 1g a 1.5g/m² por 4 a 6 dosis, o continuar con regímenes de baja intensidad (decitabina, 5-AZT) cada 4 a 6 semanas, hasta la progresión (categoría 2A).

5. CRITERIOS DE RESPUESTA

- Remisión completa sin enfermedad residual mínima (RC/ERM-): RC con negatividad para marcador genético por PCR cuantitativa o RC con negatividad por citometría de flujo
- Remisión Completa (RC): < 5% de blastos en MO, ausencia de blastos circulantes, ausencia de compromiso extramedular, RAN>1000/mm³, recuento plaquetario > 100.000/mm³; ERM + o desconocida
- RC con recuperación hematológica incompleta (CRi): cumple con criterios de RC, excepto con RAN<1000/mm³, recuento plaquetario <100.000/mm³ (de utilidad en protocolos)
- Remisión Parcial (RP): criterios de RC hematológicos, disminución en el porcentaje de blastos en MO, de 5% a 25%; y disminución del porcentaje de blastos pre-tratamiento, de al menos 50% (Blood 2017). Esta respuesta es de utilidad en ensayos clínicos, de fase 1 y fase 2.

- Recaída: blastos en médula > 5% o reaparición de blastos en SP o desarrollo de compromiso extramedular
- Refractariedad: falla en lograr la RC, en al menos 2 ciclos de QT de inducción

6. MONITORIZACIÓN Y SEGUIMIENTO

Se ha incorporado la adición del estudio de enfermedad residual mínima por PCR cuantitativa en NMP1 y CBF, y citometría de flujo en el resto.

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.

Se ha observado que hasta un 30% de pacientes con ERM positiva, al final de la QT de inducción, se transforman en ERM negativa al final de la QT de 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.

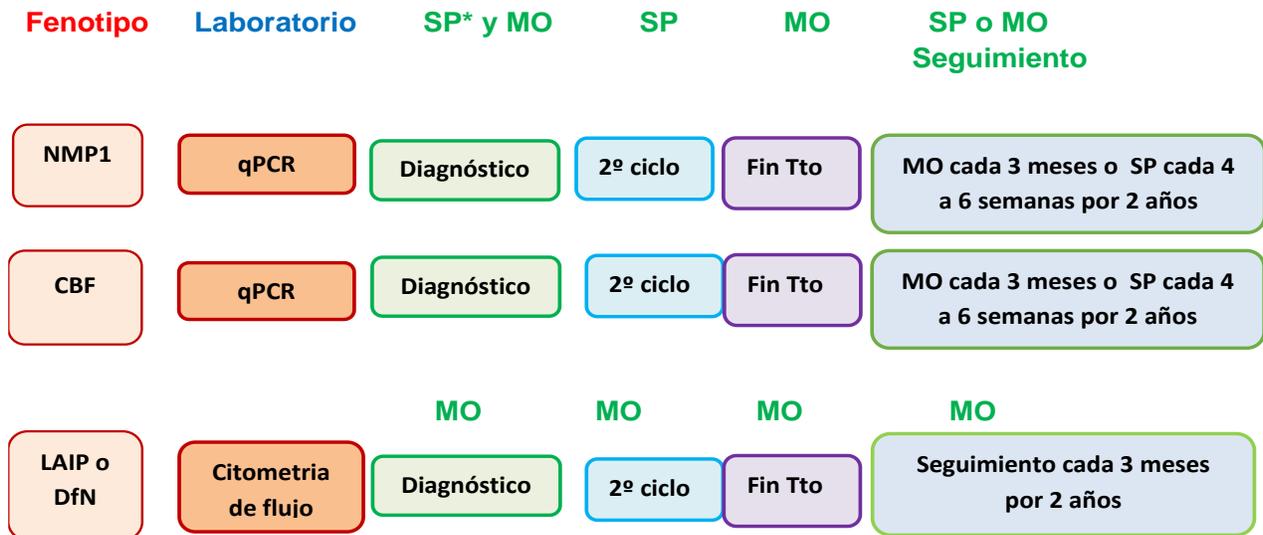
La evaluación de la remisión con estudio de mielograma, luego de la QT de inducción, se realiza cuando se logra la respuesta hematológica, pero no más allá del día 50º de tratamiento; en promedio se realiza entre el día 21º al día 28º.

Se recomienda que el conteo celular del aspirado de MO sea en 200 células nucleadas; si es ambiguo, repetir el aspirado 5 a 7 días después. La biopsia de MO (BMO) es necesaria cuando la punción aspirativa es “seca” o en el aspirado de MO no se obtienen espículas.

En relación al tiempo de toma del estudio para detección de ERM (por citometría de flujo), el consenso de la *ELN* recientemente publicado, recomienda la primera medición, luego de 2 ciclos de QT (inducción + consolidación); la segunda medición al final de la QT de consolidación, y la tercera medición, previo al TPH.

Se considera un valor de corte positivo como: > 0,1%. Debe tomarse con la primera punción aspirativa de MO, para evitar la hemodilución^[17].

6.1.ALGORITMO DEL ESTUDIO DE ERM. FiguraNº5



*SP: estudio en sangre periférica si hay >20% de blastos

- En citometría de flujo se recomienda el estudio del inmunofenotipo al diagnóstico y seguimiento en MO
- Recaída por qPCR: conversión de ERM (-) a ERM (+), o incremento $>$ o igual $1 \log^{10}$
- Pacientes con ERM (+) luego de la evaluación post 2º ciclo; de riesgo favorable o intermedio, deben ir a TPHalo
- La evaluación de respuesta durante el periodo 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

7. MANEJO PACIENTES REFRACTARIOS o RECAÍDOS

La mejor alternativa de curación para pacientes recaídos o refractarios es el TPHalo.

La decisión de realizar una nueva QT, para lograr una 2ª remisión, dependerá de factores como: duración de la 1ª remisión, edad, disponibilidad de donante para un TPH, estado funcional para tolerar un régimen preparativo y presencia de infecciones activas.

➤ *Terapias Target*

- FLT3: gilteritinib 120mg/d. los días 1º-28º hasta progresión
- HMA + sorafenib
- IDH1-2: ivosidenib, enasidenib
- Anti-CD33: gemtuzumab-ozogamicin (GO)

➤ *QT de alta intensidad*

- Clofarabina + citarabina + IDR
- Flag-Ida
- Etopósido + citarabina + mitoxantrona

➤ *Terapia de menor intensidad*

- Venetoclax + HMA/LDAC
- HMA o LDAC

➤ *Ensayos clínicos*

8. PRESERVACIÓN DE LA FERTILIDAD

En mujeres, con diagnóstico reciente de LMA, no es apropiado retrasar la terapia.

Se recomienda evaluación integrada con equipo de ginecología, para manejo de la supresión menstrual previo a la inducción, donde es frecuente el uso de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRha por sus siglas en inglés).

Luego de lograr la remisión, y previo a la QT de consolidación, se debe intentar hacer la criopreservación ^[18].

9. PROTOCOLOS DE RESCATE

- Flag-Ida: Fludarabina 30mg/m² IV los días 2^o-6^o; citarabina 1.5g a 2.0g/m² IV en 3h, comenzado 4h post fludarabina los días 2^o-6^o, IDR 10mg/m² IV los días 2^o-4^o; G-CSF 5µg/kg SC los días 1^o-5^o; adicionalmente pueden administrarse el día 7^o, finalizada la QT, hasta tener recuento de neutrófilos > 500/mm³
- MEC: Mitoxantrona 8mg/m² IV los días 1^o-5^o; etopósido 100mg/m² IV los días 1^o-5^o; citarabina 1g/m² IV los días 1^o-5^o
- CLAG-M: Cladribine 5mg/m² IV los días 1^o-5^o; citarabina 2g/m² IV en 3h, comenzando 2h post cladribine los días 1^o-5^o; mitoxantrona 10mg/m² IV los días 1^o-3^o; G-CSF 300 µg SC los días 0^o-5^o

- VENETOCLAX: Ajuste de dosis con medicación antifúngica
 - Uso de posaconazol: dosis recomendada de venetoclax de 70 mg (FDA)
En Chile, la recomendación del ISP para la dosis de venetoclax es de 100 mg si se asocia a posaconazol
 - Uso de voriconazol: dosis recomendada de venetoclax de 100 mg
 - Uso de isovuconazol: dosis recomendada de venetoclax 200 mg
 - Uso de fluconazol: dosis recomendada de venetoclax de 200 mg

10. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Shallis R, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan A. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Reviews* 2019; 36: 70-87
- [2] Plan Nacional de Cáncer Chile 2018: 37-38 y 42.
- [3] Kantarjian H and O'Brien S. Question regarding Frontline Therapy of Acute Myeloid Leukemia. *Cancer* 2010; 116: 4896-4901
- [4] Arber D, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M, Le Beau M et al. The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127(20): 2391-2405
- [5] Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum F, Büchner T et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from international expert panel. *Blood* 2017; 129 (4):424-447.
- [6] Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul; 36(7):1703-1719.
- [7] Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022 Sep 22; 140(12):1345-1377
- [8] Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 2022 Sep; 140(11):1200-28.
- [9] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2022
- [10] Fernández H, Sun Z, Yao X, Litzow M, Luger S, Paietta E et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *New Engl J of Med* 2009; 361(13): 1249-1259.
- [11] Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica* 2019 Jan; 104(1): 113–119.
- [12] Stone R, Mandrekar S, Sanford B, Laumann K, Geyer S, Bloomfield C et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017; 377 (5):454-464
- [13] DiNardo C, Jonas B, Pullarkat V, Thirman M, Garcia J, Wei A et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020; 383 (7):617-629
- [14] Lancet J, Uy G, Cortes J, Newell L, Lin T, Ritchie E et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36 (26):2684-2692
- [15] Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2022; 386:1519-31.
- [16] Wei A, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H et al Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* 2020; 383:2526-37.
- [17] Heuser M, Freeman S, Ossenkoppele G, Buccisano F, Hourigan C, Ngai L et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2021; 138 (26): 2753-2767.
- [18] Loren A and Senapati S. Fertility Preservation in patients with hematologic malignancies and recipients of hematopoietic cell transplants. *Blood*. 2019; 134(9):746-760)