

Leucemia mieloblástica aguda

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han logrado importantes avances en la comprensión de la LMA, particularmente en aspectos genéticos, que han permitido una mejor definición diagnóstica, pronóstica y consideración terapéutica. Con respecto a esta última existen marcadas diferencias en relación al grupo etario (< ó > 18 años), por lo que a partir del tratamiento los consideraremos por separado.

DEFINICIÓN

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

La incidencia general de nuevos casos es de 1.5 a 3 por 100.000 individuos por año (USA). Su frecuencia aumenta con la edad, constituyendo el 15 a 20% en niños y adolescentes y el 80% de las LA del adulto (A) (mediana: 67±2 años). En Argentina se registran 94 casos pediátricos (P) por año (ROHA), donde el 20% se presenta en menores de 2 años y el 50% de estos, en menores de 12 meses de edad.

CLASIFICACIÓN WHO

En las últimas décadas el progreso en la identificación y análisis de ciertas alteraciones citogenéticas estructurales y/o numéricas y la detección de deter-

minadas anomalías moleculares han permitido definir diferentes subgrupos y entidades. (Clasificación WHO 2008)(Tabla 1).

TABLA 1. Clasificación WHO 2008: LMA, neoplasias precursoras relacionadas y LA de linaje ambiguo

- LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes
 - LMA t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
 - LMA inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
 - LPA t(15;17)(q22;q12) ; PML-RARA
(las anteriores definen LMA independientemente del % de blastos)
 - LMA t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
 - LMA t(6;9)(p23;q24); DEK-NUP214
 - LMA inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RNP1-EVI1
 - LMA (megacarioblástica) t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1
 - Entidad provisional: LMA con NPM1 mutado
 - Entidad provisional: LMA con CEBPA mutado
- LMA con cambios relacionados a mielodisplasia
- Neoplasias mieloides relacionadas a terapia (LMA-t)
- LMA No especificada (NOS): define LMA con ≥ 20% de blastos
 - LMA con diferenciación mínima
 - LMA sin maduración
 - LMA con maduración
 - L. Mielomonocítica aguda
 - L. Monoblástica / monocítica aguda
 - L. Eritroide aguda
 - L. Eritroide pura
 - Eritroleucemia, eritroide / mieloide
 - L. Megacarioblástica aguda
 - L. Basófila aguda
 - Panmielosis aguda con mielofibrosis
(mielofibrosis aguda; mioesclerosis aguda)
- Sarcoma mieloide
(cloroma-sarcoma granulocítico-tumor mieloide extramedular)
- Proliferaciones mieloides relacionadas a Síndrome de Down
 - Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloides transitorio)
 - L. Mieloide asociada a Síndrome de Down
- Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides
- LA de linaje ambiguo
 - LA indiferenciada
 - LA con fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2); BCR / ABL1
 - LA con fenotipo mixto con t(v;11q23); con rearrreglo MLL
 - LA con fenotipo mixto B / Mieloide, NOS
 - LA con fenotipo mixto T / Mieloide, NOS

Leucemia / Linfoma Linfoblástico Natural Killer (entidad provisional sin identificación: ICD-O) (ver Guía LLA)

EVALUACIÓN CLÍNICA - DIAGNÓSTICO

ANAMNESIS Y EXAMEN FÍSICO

La presentación clínica no difiere de la observada en otros tipos de LA. Los signos y síntomas en LMA de novo, no exceden los 2 a 3 meses de evolución. La presencia de organomegalias es más evidente en subtipos con componente monoblástico y en aquellos pacientes con hiperleucocitosis, en los cuales deben evaluarse además, la presencia de hipertrofia gingival, de infiltración de piel (leucemia cutis) y de leucostasis.

En P la hipertrofia gingival se observa en el 10% de los casos y la presencia de nódulos subcutáneos en el 1-2%, siendo más frecuentes en pacientes <1 año. Pueden preceder al compromiso medular y aumentar y disminuir de tamaño, reportándose regresiones espontáneas.

La incidencia al diagnóstico de compromiso del SNC es muy baja (meningitis leucémica – sarcoma mielóide) y los pacientes pueden ser totalmente asintomáticos. Es más frecuente en lactantes, en FAB M4/M5 y en casos con hiperleucocitosis.

Se debe hacer énfasis en algunas consideraciones particulares:

1. Relacionadas a la enfermedad: Factores genéticos: Síndrome de Down y otros desórdenes genéticos asociados a mayor riesgo de leucemias no linfoblásticas. Factores de riesgo no genéticos: exposición a radiaciones ionizantes, agentes alquilantes e inhibidores de topoisomerasa II en pacientes P y A con antecedentes de enfermedad oncohematológica (AEH) u otras neoplasias; indagar antecedentes de SMD.
2. Relacionadas al paciente: evaluación de Comorbilidades y del performance status (PS) que pueden afectar la capacidad de tolerar la quimiotoxicidad e impactar, adversamente, en la probabilidad de muerte temprana (MT), de mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) y de sobrevida global (SG).

Los factores relacionados al paciente y a la enfermedad deben ser considerados en la toma de decisión terapéutica

LABORATORIO: HEMOGRAMA – ESTUDIO COAGULACIÓN – QUÍMICO GENERAL

En P la mayoría de los pacientes presenta recuentos leucocitarios de $20.000/\text{mm}^3$, siendo inferior a $50.000/\text{mm}^3$ en el 70% de los casos. El 10% de los pacientes no presentan blastos en SP (sospechar cloromas). En el 5% de los niños se detectan evidencias de CID asociada a LMA M3, M4 y M5, hiperleucocitosis e infección.

El 10% de los pacientes adultos presentan recuentos leucocitarios $>100.000/\text{mm}^3$ y aquellos con $>50.000/\text{mm}^3$ tienen mayor riesgo de leucostasis – síndrome de lisis tumoral (espontánea o 2° al tratamiento) y compromiso del SNC.

En mujeres en edad fértil: prueba de embarazo.

ESTUDIO POR IMÁGENES

Rx de tórax: estudio basal.

Ecografía abdominal: estudio basal (organomegalias – vesícula y vía biliar).

Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI)

TAC/RMN Cerebro: en caso de signos-síntomas neurológicos, en pediatría priorizar RMN.

EVALUACIÓN ODONTOLÓGICA-OFTALMOLÓGICA Y PSICOLÓGICA.

ESTUDIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD

MORFOLOGÍA - CITOQUÍMICA

El aspirado de MO (PAMO) es el procedimiento de rutina para la evaluación morfológica, citoquímica, del inmunofenotipo y del perfil citogenético-molecular. La biopsia de MO queda reservada para: aspiración seca (dry tap), >60 años y en pacientes con antecedentes de citopenias de larga evolución (mielodisplasia – hipoplasia – fibrosis medular).

En edad pediátrica, la cresta ilíaca posterior es el sitio de punción habitual, en pacientes menores de 3 meses se realiza en la tuberosidad anterior de tibia. La evaluación inicial es con tinción May-Grünwald-Giemsa y se recomienda un recuento de por lo menos 500 elementos en MO o de 200 en extendido de sangre periférica (SP) en hiperleucocitosis.

El porcentaje de infiltración de MO requerido para el diagnóstico es $\geq 20\%$.

La presencia de $t(8;21)$ – $t(15;17)$ – $inv(16)$ o $t(16;16)$ y eritroleucemias define per se el diagnóstico.

La LMA se clasifica, en base a las características morfológicas-citoquímicas de acuerdo a la Clasificación FAB. (Tabla 2).

Citoquímica

Las tinciones citoquímicas incluyen la mieloperoxidasa (MPO), la esterasa específica granulocítica (Cloroacetoes terasa - CIAE) y las esterases no específicas para el linaje monocítico (Alfa naftilacetoes terasa o ANAE y la Alfa naftilbutiratoesterasa o ANBE)-Fluoruro Na⁺ sensibles. La MPO es el marcador más específico de linaje mielóide y el criterio de positividad es $\geq 3\%$ en blastos. Los bastones de Auer son siempre positivos. (Tabla 3)

TABLA 2. Clasificación FAB - LMA

M0	LMA con mínima diferenciación
M1	LMA sin maduración
M2	LMA con maduración
M3	L Promielocítica aguda Variante clásica/hipergranular Variante microgranular
M4	L Mielomonocítica aguda M4eo con eosinófilos displásicos
M5	L Monoblástica aguda M4a pobremente diferenciada M4b con diferenciación
M6	Eritroleucemia L con displasia eritroide Eritroleucemia
M7	L Megacarioblástica aguda

TABLA 3. Citoquímica de LMA

Subtipo FAB	MPO	CIAE	ANAE	ANBE
M0	-	-	-	-
M1	+	+	-	-
M2	+	+	-	-
M3	++	+	-	-
M4	+	+	+(difuso)*	+
M5	-/+	-	++(difuso)*	+
M6	+	+	-	-
M7	-	-	-/+ (granular)	-

*Fluoruro sensible

INMUNOFENOTIPO

El inmunofenotipo por citometría de flujo (CF) es fundamental para determinar las líneas no linfoides involucradas en el clon leucémico (indiferenciada, eritroide, megacariocítica, mastocítica, basofílica, dendrítica) e identificar patrones de expresión antigénica anómalos que luego serán útiles para cuantificar la ERM. (Tabla 4)

La determinación del recuento de blastos por citometría de flujo no debe ser usada como sustituto de la evaluación morfológica.

CITOGENÉTICO-MOLECULAR

El estudio citogenético convencional (bandeo G) constituye un componente obligatorio en la evaluación diagnóstica de las LMA. Las alteraciones cito-

TABLA 4. Inmunofenotipo Diagnóstico en LMA

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

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

genéticas se observan en aproximadamente el 55% de los pacientes y para poder definir un estudio citogenético como normal o anormal, se recomienda el análisis de un mínimo de 20 metafases.

Ante la sospecha hematológica de determinados subtipos, en los que el estudio citogenético convencional puede fallar en brindar diagnóstico (Ej: compromiso de Cr.16), el estudio por FISH o por RT-PCR es una herramienta útil. Para estos estudios recomendamos una muestra de médula ósea anticoagulada con heparina para citogenético y FISH. Para el diagnóstico molecular (PCR) se debe extraer una muestra de MO con EDTA y puede utilizarse sangre periférica cuando hay franca expresión leucémica.

La técnica molecular RT-PCR permite detectar con máxima sensibilidad los rearrreglos: PML-RARA, RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11 y MLLT3-MLL. En la muestra del diagnóstico puede conservarse ADN y ARN para el estudio de mutaciones en NPM1, C-KIT, CEBPA y FLT3 cuando sea necesaria la estratificación de riesgo en aquellos pacientes con cariotipo normal (aproximadamente el 50%). Se recomienda la evaluación de BCR-ABL1 (en MO).

En pacientes P aproximadamente el 10% presentan duplicaciones en tándem del FLT3 (FLT3-ITD) y 5-10% mutaciones puntuales.

FACTORES PRONÓSTICOS

CITOGÉNÉTICO/MOLECULAR

El cariotipo ha sido considerado, en A, el factor pronóstico más importante en predecir la probabilidad de obtener RC (no MT), del riesgo de recaída (RR) y de SG, definiendo originalmente a 3 grupos pronósticos (favorable, intermedio y desfavorable) (Tabla 5). La mayor incidencia de alteraciones de pronóstico intermedio-desfavorable en adultos mayores explica en parte la peor evolución de este grupo etario (>60 años). En pacientes <18 años constituye un factor pronóstico relevante pero en la definición de riesgo se asocia a otras características que definen conducta terapéutica. (VER Tratamiento en Pediatría).

Actualmente la identificación de determinadas alteraciones moleculares, mutaciones NPM1, FLT3-ITD, CKIT y CEBPA, ha permitido una redefinición de riesgo.

En base a la asociación de estas alteraciones, la *European Leukemia Network* (ELN) desarrolló un sistema pronóstico que subdividió al grupo intermedio en Intermedio I y II (Tabla 5).

TABLA 5. Grupos de Riesgo LMA

Riesgo	Alteración citogenética/molecular	ELN
Favorable (RF)	t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11, NPM1 mutado sin FLT3-ITD (CN) CEBPA mutado(CN)	Favorable
Intermedio (RI)	NPM1 mutado y FLT3-ITD (CN) NPM1 no mutado y FLT3-ITD (CN) NPM1 no mutado, sin FLT3-ITD (CN)	Intermedio I
	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL citogenético anormal sin ser clasificado como favorable o adverso	Intermedio II
Desfavorable (RD)	inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL rearrreglado -5 o del(5q); -7; abn.(17p); cariotipo complejo (CC)	Desfavorable

Recientemente se ha descrito una nueva categoría citogenética con un particular mal pronóstico: “cariotipo monosómico” (CM) y definido por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (NO cromosoma sexual) o una monosomía autosómica en combinación con una alteración estructural (NO CBF). Anteriormente incluido en el grupo de riesgo adverso junto al “cariotipo complejo” (CC), su determinación aislada ha demostrado impactar tanto o más adversamente que cuando está asociado a CC y ha llevado a la ELN a plantearlo como un nuevo grupo pronóstico.(Tabla 6)

TABLA 6. Grupos de riesgo citogenético/molecular
ELN (no publicado por autores)

Riesgo favorable	t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22) CN con NPM1 mutado sin <i>FLT3-ITD</i> CN con doble mutación <i>CEBPA</i>
Riesgo Intermedio 1	CN con NPM1 no mutado y sin <i>FLT3-ITD</i> Cariotipo con anomalías no favorables ni desfavorables. t(8;21) e inv(16) y C-KIT mutado
Riesgo Intermedio 2	<i>FLT3-ITD</i>
Riesgo Intermedio 3	Cariotipo desfavorable sin CM
Riesgo muy desfavorable	CM

Estey E. *American Journal of Hematology* 2011. AML: 2012 update on diagnosis, risk stratification and management.

EDAD

La LMA congénita, sumamente infrecuente (< 5%), se diagnostica en el período neonatal. Se asocia a hiperleucocitosis (>100.000/mm³), compromiso en piel, SNC (50%) y hepato-esplenomegalia masiva. En el 80% de los casos corresponden a FAB M4 o M5 con expresión de NG2(7.1) por CFM y se correlacionan con anomalías del 11q23. Si bien estos pacientes tienen muy mal pronóstico, se han documentado remisiones espontáneas en ausencia de alteraciones en 11q23, por lo que se debe confirmar dicha alteración para iniciar tratamiento rápidamente.

Los pacientes mayores (> 60 años) tienen peor evolución, aún más allá de la coexistencia de otros factores de mal pronóstico. La edad no debe ser considerada *per se* como una contraindicación al tratamiento intensivo. Es importante considerar su relación con otros factores relevantes que implican diferentes riesgos:

- Edad y performance status (PS): su asociación impacta en el riesgo de MT.(Tabla 7)
- Edad, cariotipo no favorable y LMA2°: esta relación se traduce en el > riesgo de resistencia y se asocia con menor % de RC (no MT) y a un mayor riesgo de recaída. Es importante destacar que aún en cariotipo favorable, la edad impacta adversamente en la probabilidad de SG.

TABLA 7. LMA Muerte temprana(<30d) según edad y PS

Edad años	<56	56-65	66-75	>75
PS0	2%	11%	12%	14%
PS1	3%	5%	16%	18%
PS2	2%	18%	31%	50%
PS3	NR	29%	47%	82%

Estey E. *American Journal of Hematology* 2011. AML: 2012 update on diagnosis, risk stratification and management.

LMA SECUNDARIAS (2°)

- LMA-t: los pacientes con antecedentes de tratamientos quimioterápicos, tienen >RR y <SG que aquellos sin antecedentes. (Tabla 8)
- LMA y AEH: aunque no ha sido estudiada particularmente, probablemente afecta la evolución independientemente del cariotipo.

TABLA 8. LMA-t en pediatría CARACTERÍSTICA	Inhibidores de Topoisomerasa II	Agentes alquilantes
LATENCIA	2-3 años	3-5 años
FAB	M2 M4 M5	MDS M1 M4
ALT CITOGENETICAS	t(9;11) t(8;21) alt. 11q23	-7 -5
MDS PREVIA	INFRECUENTE	FRECUENTE
PRONOSTICO	INTERMEDIO	POBRE
MDS: mielodisplasia.		

Consideradas las alteraciones genéticas y la edad creemos importante señalar su correlación en base a las recomendaciones de un panel internacional de expertos publicadas recientemente. (Tabla 9)

Recuento leucocitario: la leucocitosis (>10.000/mm³) confiere pobre pronóstico, particularmente en t(8;21) y en t(15;17). (Ver LPA)

TABLA 9. Comparación de incidencia y riesgo de anomalías genéticas entre LMA pediátrica (<18 años) y adulta (18-60 años).

	ADULTOS		PEDIATRIA	
	Frecuencia %	Riesgo	Frecuencia%	Riesgo
Clasificación WHO				
LMA con alteraciones citogenéticas recurrentes				
t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1	8	F	12-14	F
inv(16)(p13.1;q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11	5	F	8	F
t(15;17)(q22;q21) ; PML-RARA	5-10	F	6-10	F
t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL	2	50%	7	I o F
t(10;11)(p12 ;q23)/MLLT10-MLL	1	ND	3	D
LMA t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214	1	D	<2	D
LMA inv(3)(q21;q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RNP1-EVT1	1	D	<1	D
LMA (megacarioblástica) t(1;22)(p13;q13); RBM15-MKL1	<1	ND	Sólo MKAL, infantes	I
Entidad provisional: LMA con NPM1 mutado	35 (53 en CN)	F*	5-10 (14-22CN) mut.A dom. ↑edad	F
Entidad provisional: LMA con CEBPA mutado	10 en CN	F	5 (14 CN)	F
Entidad provisional: LMA con FLT3-ITD	20-40 (50 en CN)	D	10 (18 en CN)	SC
No incluido en WHO				
Cariotipo/mutaciones adversas				
t(7;12)(q36;p13)/t(7;12)(q32;p13)	32		5-6	
t(5;11)(q35;p15.5)/NUP98/NSD1	NA	----	Infantes	D
Mutaciones nuevas				
N-RAS	10	SSP	20 (3%CN)	SSP
MLL-PTD	3-5	D	3	ND
c-KIT	17(CBF)	D t(8;21)	25 en t8;21	ND
WT1	10(CN)	D (FLT3-ITD)	13 (CN)	D (FLT3-ITD)
PTPN11	NA	----	5-21, S. Inf	ND
IDH1/2	16	SC	R 2-3	SSP
TET2	8-17	ND	MR	ND
DNMT3A	20	ND	R	ND
Continuación WHO				
LMA con cambios relacionados a mielodisplasia	48	D	Bajo	SSP
Neoplasias mieloides relacionadas a terapia (LMA-t)	6	D	3.5	D
LMA No especificada (NOS)	+/-17	I	+/-15	I
Sarcoma mieloides (SM)	1	----	2-4,L.cutis	F en F
(cloroma-S. granulocítico-tumor mieloides extramedular)			Infantes-SM	
Proliferaciones mieloides relacionadas a S. de Down				
Mielopoyesis anormal transitoria (desorden mieloides transitorio)	NA	----	5 en RN-SD	F
L. Mieloides asociada a Síndrome de Down	NA	----	400 veces> riesgo en MKAL	90
Neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitoides				
LA de linaje ambiguo	R	D	----	----
MPAL	R	D	4.5	65

F: favorable - I: intermedio - D: desfavorable - ND: no definido - SC: según contexto - CN: cariotipo normal - F*: en caso de FLT3-ITD neg. - MKAL: LA megacarioblástica - NA: no en adultos - SSP: sin significado pronóstico - S.Inf: sólo infantes - R: rara - MR: muy rara - RN-SD: recién nacido con S.Down - %SG 5 años A//P: F>60% / >70% - I: 23-60%/50-70% y D: <23%/<50%.

Tabla Modificada Creutzig U.y col. Blood 2012,120(16):3187-3205

TRATAMIENTO

A partir de este punto la guía considerará por separado a pacientes < ó > de 18 años de edad.

TRATAMIENTO LMA EN < 18 AÑOS

Los resultados en niños con LMA han mejorado en los últimos años, obteniéndose una SLE a 5 años de alrededor del 50%. Estos avances son consecuencia de la inclusión de los pacientes en estudios clínicos, en la administración de quimioterapias más intensas, la incorporación del trasplante de células hematopoyéticas y en las mejores medidas de soporte.

De acuerdo al esquema de tratamiento tipo BFM, los enfermos se dividen en 2 grupos de riesgo:

- **Riesgo estándar (RE) y alto (RA):** en base a la morfología, el inmunofenotipo, los estudios citogenéticos y moleculares y la respuesta al tratamiento evaluada en la médula ósea al día 15 de la 1er inducción (AIE) y en algunos casos especiales al día 22. La inmunotipificación es especialmente útil para la definición de los FAB M0, M6 y M7, y su función es complementaria en los demás subtipos.

RE: Se define de acuerdo a la clasificación actual de la WHO: t(8;21) e inv(16) o presencia de rearrreglos moleculares correspondientes: AML1-ETO o RUNX1-RUNX1T1 o CBF β -MYH11 y a la buena respuesta en la médula ósea del día 15: \leq 5% de blastos.

RA: Si el paciente presenta una médula ósea aplásica al día 15 sin blastos pero al día 22 recupera la celularidad a expensas de blastos, estos pacientes son considerados de alto riesgo independientemente de las características morfológicas y de los resultados del citogenético.

Todos los pacientes del protocolo, excepto los niños con Síndrome de Down, ya sean riesgo RE o RA reciben 2 cursos de Inducción: AIE y HAM de aproximadamente 56 días de duración, luego realizan 2 bloques de QT: AI y haM y posteriormente cumplen una fase de Intensificación con altas dosis de ARAC y Etopósido.

La punción de médula ósea correspondiente al día 15 (contando desde el día 1 de la Inducción) debe efectuarse a todos los pacientes. Si la respuesta al tratamiento es buena y el estado del paciente lo permite, la terapia con el bloque HAM debería comenzar el día 28, luego de realizar otra punción de MO para evaluación de la misma.

La diferencia entre los grupos de RE y RA es que los primeros NO continúan con la fase de Mantenimiento, mientras que los de RA reciben 1 año de Mantenimiento en caso de no tener donante. (VER ANEXO P)

La profilaxis de SNC se realiza con punciones lumbares con Citarabina/Dexametasona (ARAC/DMT), los pacientes no reciben radioterapia preventiva.

Los pacientes de RE según citogenético y con <5% de blastos en la MO del día 15: NO TIENEN INDICACIÓN DE TCPH en 1ª. RC, aún contando con un hermano histoiéntico.

Los pacientes de RA, con donante histoiéntico, serán trasplantados en 1ª RC luego de los bloques AI y haM.

Recomendaciones generales en pediatría

En caso de hiperleucocitosis o signos o síntomas de hiperviscosidad deben realizarse procedimientos de citorreducción rápida: exsanguinotransfusión o leucoaféresis.

Los pacientes con una gran masa de células leucémicas (leucocitosis > 50.000/mm³ o visceromegalia considerable) reciben una terapia previa para lograr una citorreducción lenta y cuidadosa con Hidroxiurea a 1g/m²/dosis cada 6 horas (4 g/m²/día) por vía oral. También se puede administrar 6-thioguanina (40 mg/m²/día p.o.) y ARAC (40 mg/m²/día s.c. ó i.v.). En caso de no disponer de Hidroxiurea o que la vía oral no pueda ser utilizada se indicará solamente ARAC IV. Si después de 3 días no se reduce el recuento de blastos pero no existen signos ni síntomas de hiperviscosidad es recomendable comenzar inmediatamente con la inducción; si existe riesgo importante de sangrado asociado a plaquetopenia severa más el agregado de la leucocitosis puede comenzarse eventualmente con dosis reducidas de Idarruicina (Ida). La fase previa no debería superar los 7 días.

La punción lumbar diagnóstica inicial no debe realizarse en presencia de hiperleucocitosis (>100.000/mm³), esperando la reducción de los blastos para la realización de la misma. A los pacientes con infecciones graves y función cardiaca alterada que no estén en condiciones de recibir el AIE, también se les puede administrar una fase citorreductiva previa. La inducción de AIE recién debe ser administrada después de mejorar el estado general del paciente.

Lineamientos para los pacientes con Síndrome de Down

La quimioterapia está indicada tanto en los casos de Síndrome de Down con LMA, o en aquellos casos que presenten recuentos de blastos menores a 20-30% en médula ósea, considerados cuadros de mielodisplasias.

Durante la inducción AIE, los niños reciben sólo dos tercios de la dosis de antraciclinas (8 mg/m² IDA) Se les administra G-CSF luego de la MO del día 15 No se administra el bloque HAM.

Este grupo de pacientes recibe la fase de mantenimiento, pero sin PL con QT IT, luego de haber completado las 8 PL indicadas, es decir que sólo reciben 1 PL con IT durante dicha fase.

La terapia completa del SNC consiste en 8 dosis de ARAC por vía intratecal. Si bien presentan una alta incidencia de LMA FAB M7, la cual pertenece al grupo de RA, no tienen indicación de TMO debido a la toxicidad especial que presentan y a los buenos resultados en cuanto a probabilidad SLE, aún con LMA con FAB desfavorable.

TRATAMIENTO LMA (>18AÑOS)

Principios del tratamiento

El tratamiento de la LMA se divide en tratamiento de Inducción a la Remisión y pos- Remisión o Consolidación (C) de la Remisión; el objetivo de la Inducción (I) es lograr la remisión de la enfermedad pero es importante además que un vez obtenida, el paciente se encuentre en condiciones de tolerar un tratamiento más agresivo como es la consolidación para el control duradero de la enfermedad. Si los pacientes no reciben C virtualmente recaen en el 100% de los casos entre los 6 y 9 meses.

Las estrategias de I están influenciadas por los factores pronósticos individuales de cada paciente como la edad, comorbilidades, PS, MDS previa; a los pacientes con pobre PS se les puede ofrecer bajas dosis de QT o tratamiento de soporte, en los jóvenes la estrategia de C se basa en los potenciales riesgos de recaída, aquellos con mayor riesgo deben recibir tratamientos más agresivos. Las alteraciones citogenéticas y moleculares son los factores pronósticos más significativos para respuesta a I, sumados a las fallas a la RC luego de un ciclo de QT (resistencia 1°) y a leucocitosis mayor de 100.000/mm³. Las respuestas están basadas en criterios morfológicos (Chesson 2003) pero se le deben sumar criterios citogenéticos y/o moleculares y del inmunofenotipo.

Tratamiento 1° Línea en Adultos

ADULTOS JÓVENES (18-60 años) (VER ANEXO)

Tratamiento de Inducción: el tratamiento estándar es el esquema 7/3 que incluye 3 días de antraciclinas IV (Daunorrubicina (DNM) 60 mg/m²/día

por 3d. o Mitoxantrona (MTT) 12 mg/m²/d. por 3 d. o Ida 12 mg/m²/d. por 3 d.) y 7 días de ARAC 100-200 mg/m²/d. en IC por 7d. Con este esquema se obtiene de 60-80% de RC.

Diversos estudios han evaluado modificaciones al esquema estándar: DNM 90mg/m²/día x 3: beneficiaría a pacientes <45 años y con RF e I, cuando se comparó Ida 12 mg/m²/d x 3-4d vs. DNM 80 mg/m²/d x 3 se demostró >%RC en quienes recibieron Ida a 12 mg/m² x 3d. pero sin diferencias en RR, SLE ni SG, estableciendo que Ida a 12 mg/m² x 3d., sería la dosis equitativa a la dosis de DNM intensificada. El uso de altas/intermedias dosis de ARAC (A/IDARAC) no ha demostrado claro beneficio y sí mayor toxicidad, sólo se beneficiarían pacientes jóvenes.

El uso de una tercera droga como 6-thioguanina y Etopósido al esquema estándar no ha demostrado beneficio, la incorporación de antiCD33 conjugado (Gemtuzumab Ozogamicin GO), de acuerdo a los resultados de Castaigne S y col. muestra, en pacientes previamente no tratados entre 50-70 años, una ventaja significativa con su incorporación en inducción y consolidación en la probabilidad a 2 años de SLE (16.5 vs 41.1% p=0.00018) y de SG (43.5 vs 53.1 p=0.046) , en esta última más notoria en RF e I vs RD (p=0.032).

El agregado de Cladribine (no así de Fludarabina) al 7/3 DAC demostró > % de RC y SV que DA aunque sólo en pacientes adultos con alto riesgo. Los análogos de purinas estarían indicados en pacientes con deterioro de la función cardíaca.

La inducción debe iniciarse rápidamente ($\leq 5d$), porque su retraso se correlaciona con pronóstico adverso en pacientes <60 años de edad, el estudio de histocompatibilidad se debe realizar al diagnóstico principalmente en aquellos pacientes de alto riesgo con baja probabilidad de lograr RC de acuerdo a sus factores pronósticos, para que puedan ser sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) pos-inducción con la mejor respuesta lograda.

La incidencia del compromiso del SNC es muy baja (<5%) por lo que la profilaxis del SNC con doble o triple IT se debe realizar principalmente en pacientes con hiperleucocitosis, FAB M4-M5, leucemia con linaje ambiguo o en pacientes con síntomas neurológicos previo estudio de imágenes; en casos con hiperleucocitosis se puede realizar cuando disminuye el recuento de leucocitos para evitar la contaminación.

A los 14 días de la inducción sugerimos realizar PAMO para decidir conducta. (Tabla 10).

TABLA 10. LMA-Inducción: Conducta en MO +14

Presencia de blastos residuales (<20%) en MO no hipocelular	Repetir inducción
Clara falla a inducción	- AD ARAC con/sin antraciclinas - Ensayo clínico - Reinducción (\neq antraciclinas) o Tratamiento de soporte en pacientes con deterioro clínico asociado al Tto.
MO hipocelular con blastos .	Esperar recuperación hematológica para decidir reinducción
Si en inducción se utilizaron AD ARAC y se observa persistencia de blastos	- Flag-Ida / cladribina - TCPH - Ensayo clínico

\neq : cambio de antraciclinas – ADARAC: altas dosis citarabina – Flag-Ida: fludarabina-citarabina-idarubicina-GCSF – TCPH: trasplante de cél.hematopoyéticas – Tto: tratamiento – MO: medula ósea

- Esquema 7/3 es el tratamiento de inducción estándar.
- Dosis escalada de DNM en RCF-I (60 a 90 mg/m²/dosis).
- Las ADARAC en inducción y consolidación beneficiarían a pacientes jóvenes.
- El empleo de mayores dosis de ARAC en inducción es controvertido.

Tratamiento de Consolidación

El tratamiento de C para pacientes en RC pos I depende fundamentalmente del grupo de riesgo citogenético/molecular y se basa, en general, en dos modalidades terapéuticas: ADARAC y/o trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TALO). (Tabla 11).

- **Riesgo favorable:** la indicación es ADARAC (2-3g/m²)+/- antraciclinas por 3-4 ciclos.

El TALO, si bien brinda una ventaja en relación a una menor probabilidad de recaída, está asociado a mayor morbi-mortalidad y en este grupo de riesgo tendría su mejor indicación en pacientes con CBF con mutación c-KIT y en t(8;21) con hiperleucocitosis. La determinación de ERM molecular en t(8;21) debe evaluarse con cautela (clearance lento) y correlacionarse con la evaluación por inmunofenotipo (persistencia del clon leucémico).

El trasplante autólogo (TAMO) utilizado pos-1 ó 2 ciclos de ADARAC, para acortar el número de consolidaciones con ADARAC y por lo tanto toxicidad, ofrece resultados equivalentes al tratamiento quimioterápico estándar.

- **Riesgo intermedio:** la indicación varía según la estratificación por riesgo citogenético/molecular de este grupo.
 1. NPM1+ o CEBPA+ cKIT-: ADARAC dejando el TALO para 2da RC o en hiperleucocitosis.
 2. FLT3+: sin otras alteraciones citogenéticas, la indicación es TALO (R/NoR).
 3. FLT3- y NPM1-: la sobrevida libre de recaída (SLR) es mayor con TALO en comparación con ADARAC (9.4 vs. 7.9 meses) y constituye 1º línea terapéutica, aún no demostrado bajo ensayos clínicos. Otra opción es ADARAC+TAMO, surge de algunos ensayos clínicos, pero aún no hay recomendación formal.
 4. FLT3+ asociado a otras alteraciones del cariotipo, >50.000 GBcos/mm3 al diagnóstico y/o requerimiento de dos ciclos de inducción, se recomienda TALO.

En pacientes sin donantes (R/NoR) pueden utilizarse 1-2 ciclos de ADARAC + TAMO o ADARAC por 3-4 ciclos o el uso de ensayo clínico.
- **Riesgo desfavorable:** la indicación es el TALO o RIC de acuerdo a edad (R/NoR/alternativo) que constituye actualmente la única modalidad terapéutica que ofrece la mayor probabilidad de SG en este grupo de mal pronóstico (≤ 60 años).

TABLA 11. Tratamiento de Consolidación en < 60 años
Conducta según Riesgo citogenético

Riesgo	Conducta
RF	- ADARAC x 3-4 ciclos o - ADARAC x 1-2 ciclos + TAMO - Ensayo clínico
RI	- TALO relacionado/no relacionado - ADARAC x 3-4 ciclos o - ADARAC x 1-2 ciclos + TAMO - Ensayo clínico
RD	- Ensayo clínico - TALO relacionado/no relacionado/alternativo Si no hubiere opción de alogénico: - ADARAC x 1-2 ciclos + TAMO - ADARAC x 3-4 ciclos

ADULTOS MAYORES (>60 años)

Tratamiento de inducción: Debe destacarse en primer lugar el riesgo de MT (<30 días) y que se correlaciona con la edad y el PS en donde pacientes >75 años de edad con PS 1, tienen un riesgo 15 a 20 veces menor de MT que pacientes <65 años con PS2 (Tabla 7). El *MD Anderson Cancer Center* (MDACC) desarrolló un score de riesgo de muerte en las primeras 8 semanas (RM8sem: M en inducción y M relacionada al tratamiento inicial), probabilidad de RC, SG a 2 y 3 años y que ayuda en la decisión terapéutica, teniendo en cuenta: edad >80 años, PS ≥ 2 , cariotipo complejo (≥ 3 anormalidades) y creatininemia > 1,3 mg/dl, adjudicándole 1 punto por característica.(Tabla 12).

Sugieren que en un paciente la “Intolerancia a tratamiento intensivo” es una condición que resulta en un R.M.8sem. >30% y que la decisión de “Tratar” o “No tratar” se base en:

- RM8sem<10-20% - %RC>40% - SG>10% (3 años): Quimioterapia intensiva (QT.int.)
- RM8sem>30% y/o SV<10%(3 a.): NO QT int.
- RM8sem 10-30% o SV>10%: ensayo clínico

Si bien la edad de riesgo que ellos plantean es alta (>80 años) este modelo, creemos, sirve de guía en la definición terapéutica.

TABLA 12. Modelo de Riesgo. Mortalidad a 8 semanas
Sobrevida

Nº factores adversos	M8sem (%)	%RC	Mediana meses	a 1 año %	a 3 años %
0	23	58	7	30	8
1	52	44	2	7	0
2	60	40	1	7	0
>3	75	0	<1	0	0
p	.03	.19	<.001		

Modificada. Kantarjian H y col. *Blood* 2010;116(22):4422-4429

El grupo cooperativo alemán de tratamiento de LMA (Krug U. et al) desarrolló también un algoritmo para predecir probabilidad de lograr RC y el riesgo de muerte temprana en base al cual plantean que los pacientes mayores, aunque generalmente menores de 75 años, con PS de 0-2 y sin factores de riesgo desfavorable se pueden beneficiar con tratamiento estándar (7/3). Es importante destacar, además, la presencia de comorbilidades significativas que pueden no afectar al PS pero sí limitan la utilización de dosis intensivas. (Tabla 13).

Tratamiento quimioterápico estándar: contempla ARAC a dosis habituales y ya referidas y en relación a las de antraciclinas se pueden utilizar: • DNM 60 mg/m²/dosis, cabe mencionar que dos estudios demostraron beneficios en RC y SLE utilizando dosis escalada de DNM en pacientes entre 60-65 años con RCF (Pautas C. et al. 2010 y Lowemberg B. et al. 2009), • Idarrubicina 12 mg/m²/dosis o • MTT 12mg/m²/dosis.

Tratamiento con Hipometilantes: • 5Azacitidina (5AZA): la bibliografía internacional lo recomienda particularmente en LMA 2° a SMD o en LMA oligoblásticas (<30% blastos en MO y leucocitos <10.000/mm³) en base al estudio de P. Fenaux et al. en el cual se demostró un beneficio en la SG en pacientes tratados con 5AZA comparado con los que recibieron diferentes regímenes (Tto. de soporte, bajas dosis ARAC o QT.convencional) Ds: 75mg/m²/día por 7 días y se recomienda un mínimo de 4 ciclos para evaluar respuesta. • Decitabina demostró en el estudio de Kantarjian H. (J Clin Oncol 2012) una tendencia no significativa en la probabilidad de SG.

Para aquellos pacientes sin posibilidades de QT estándar se les puede ofrecer:

- **Tratamiento con bajas dosis ARAC:** de acuerdo al estudio AML14 (MRC-UK) demostró >%RC en relación a Hidroxiurea. La dosis recomendada es de 20 mg c/12 hs por 10 días cada 4-6 semanas.
- **Tratamiento sostén:**• Hidroxiurea 1-2 g/m²/día: habitualmente utilizado como tratamiento de citorreducción y • sostén con hemoderivados.
- **Nuevas opciones**
 - Clofarabina (30mg/m²/día x 5 días): actualmente en uso en estudios de fase 2-3 como monoterapia o asociada a bajas o intermedias (1g/m²/día x 5 días) dosis de ARAC y usado como puente al trasplante.
 - ATRA: asociado a esquema 7/3 en pacientes con mutación NMP1+: estudios en pacientes > 60 años y actualmente también en jóvenes muestran resultados consistentes en > SLR (Sobrevida libre de recaída) - SLE y SG.
 - GO: luego de su aprobación en el 2000 por la FDA (Food and Drug Administration) para pacientes > 60 años en 1° recaída luego de un año de RC y no candidatos a TAMO, fue retirada del mercado norteamericano en base a los resultados interinos del estudio randomizado del SWOG S0106 que utilizó QT en inducción con o sin GO no obteniendo beneficios en RC y si mayor toxicidad. Posteriormente a su retiro fueron publicados 2 estudios randomizados el ALFA -0701 (Castaigne et al) y el AML 16 (Burnett AK et al) que demostraron beneficio, con dosis única de GO en inducción y consolidación, en la SLE y SG sin aumentar la toxicidad en pacientes mayores con RCF e I; en base a estos resultados, están evaluando la reincorporación del GO para este grupo de pacientes.

Evaluación de Respuesta: considerando que un alto % de estos pacientes tienen antecedentes de SMD – AEH – LMA-t y no logran la normalización de los valores de SP inclusive sin evidencias de blastos en la MO, existe una categoría de respuesta que es RC incompleta (RCi): < 5% de blastos en MO y con citopenias residuales moderadas.

Con tratamientos con hipometilantes la respuesta se mide en recuperación hematológica, disminución del requerimiento transfusional o SG sin lograr RC. Los controles de MO se realizan luego de varios ciclos (4-6) de tratamiento. Los pacientes que logran RC o RCi con inducción estándar pueden recibir terapia de consolidación con las mismas drogas.

TABLA 13. Decisión terapéutica en LMA > 60 años según PS

PS	ESQUEMA INDUCCIÓN	CONSIDERACIÓN
0-2	Esquema 7/3 Hipometilantes	Particularmente recomendado en LMA de novo Recomendado en LMA 2° (particularmente no proliferativas)*
	Ensayo clínico	De acuerdo a decisión paciente con el Centro asistencial
	Terapia puente	En contexto de ensayo clínico pre RIC
	Bajas dosis ARA-C	De acuerdo a decisión consensuada con el paciente
	Tto.sostén (Hidroxiurea)	De acuerdo a decisión consensuada con el paciente
>2 **	Ensayo clínico	De acuerdo a decisión paciente con el Centro asistencial
	Hipometilantes	Recomendado en LMA 2° (particularmente no proliferativas)
	Bajas dosis ARA-C	De acuerdo a decisión consensuada con el paciente
	Tto.sostén (Hidroxiurea)	De acuerdo a decisión consensuada con el paciente

*opción en caso de cariotipo desfavorable – RIC: régimen intensidad reducida.- ** y en casos de comorbilidades significativas o >75 años no candidatos a Qt.

Tratamiento de consolidación:

La toma de decisión terapéutica se basa en la respuesta a inducción (RC-RCi vs RN), el PS actualizado, la toxicidad residual, considerando que los mayores riesgos son el RR y en segundo lugar la MRC (muerte en RC) y que aumentan según edad y PS pos-RC. (Tabla 14).

TABLA 14. Relación Riesgo Recaída/Muerte en RC según edad y PS

Edad	PS	Rango Recaída	Rango MRC*	Relación Rec./MRC*
≥60	2 -4	51.7	17.2	3.0
	0 -1	46.0	10.8	4.3
<60	2 -4	22.3	4.6	4.8
	0 -1	25.9	1.7	15.2
≥70	2 -4	67.3	22.0	3.1
	0 -1	41.5	13.6	3.1
<70	2 -4	27.2	7.3	3.7
	0 -1	30.0	3.0	10

Tabla modificada: Yanada M et al.2008. MDACC * N° eventos/100 pacientes /año/seguimiento

RC-RCi (pos-QT): Aquellos con buen PS, función renal normal, RCF o I pueden ser considerados para recibir dosis intermedias (DI) de ARAC (1-1.5 mg /m² por 4 a 6 dosis). Otra opción es la utilización de esquemas con mantenimiento. (VER ANEXO GATLA).

El uso del TALO es limitado debido a la alta comorbilidad. Se están llevando a cabo ensayos con condicionamientos de intensidad reducida (RIC) como consolidación, y comparaciones de RIC/TALO con TAMO han demostrado un menor riesgo de recaída con RIC.

RC-RCi (pos-Hipometilantes): No existe consenso definido, pero la mayoría de las recomendaciones indican continuar con igual esquema hasta progresión-toxicidad limitante o evaluar suspensión luego de 12 meses de tratamiento.

La toxicidad y la probabilidad de SG no sostienen el uso de ADARAC en pacientes añosos.

RECOMENDACIONES GENERALES EN PACIENTES ADULTOS

Tratamiento de soporte

G-CSF: puede ser considerado en pacientes >60 años luego de tratamiento quimioterápico. Su utilización en <60 años la define el centro de acuerdo a sus normativas específicas. Se sugiere que la evaluación morfológica medular se realice a los 7-10 días de suspendido.

Hemoderivados: se recomienda transfundir hemoderivados con filtro para leucodepleción e irradiados.

Profilaxis de Síndrome de lisis tumoral: Hidratación + Allopurinol 300-600 mg/día o Rasburicase: recomendada en leucocitosis-hiperleucocitosis, alteración función renal, hiperuricemia y alergia al Allopurinol. La alcalinización de orina es actualmente un tema de controversia.

Toxicidad por ADARAC: la función renal debe ser monitoreada particularmente con el uso de ADARAC, su alteración se correlaciona con la toxicidad neurológica (cerebelosa). Los pacientes deben ser evaluados clínico-neurológicamente previo a cada infusión y cualquier signo y/o síntoma (nistagmus, dismetría, ataxia, etc.) obligan a discontinuar su administración; las dosis subsiguientes se realizarán a dosis estándar. En caso de toxicidad cerebelosa confirmada está contraindicado esquemas con ADARAC. También deben ser suspendidas en alteración de la función renal secundaria a lisis tumoral.

LEUCEMIA DE LINAJE AMBIGUO (MPALS)

Recientemente, Matutes E. et al, reportaron las características clínicas, diagnósticas y evolutivas de 100 pacientes MPALs, de acuerdo a los criterios de la clasificación WHO 2008. El análisis evidenció que estas leucemias pueden observarse en cualquier etapa de la vida con ligero predominio en adultos y en sexo masculino. No hallaron correlato entre edad, morfología, inmunofenotipo ni citogenético-molecular; este último permite descartar casos con alteraciones recurrentes que orientan el tratamiento. En su análisis observaron que los pacientes tratados con esquema LLA obtuvieron $> \%RC$ y mejor evolución que con esquemas LMA y recomiendan esa modalidad terapéutica intensiva, contemplando al TCPH en 1^o RC particularmente en aquellos pacientes que obtienen RC pero que persisten con ERM.

Si bien esta recomendación concuerda con las de la ELN publicadas en el 2010, al ser un grupo heterogéneo, infrecuente, de mal pronóstico y no contemplado en estudios prospectivos, la decisión terapéutica continúa basándose, en muchos casos, en el linaje que predomina de acuerdo al diagnóstico morfológico, citoquímico, del inmunofenotipo y genético y que llevan a adoptar diferentes tratamientos (LLA – LMA o combinado).

LMA Y SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La incidencia del compromiso del SNC al diagnóstico y a la recaída es mucho menos frecuente que en la LLA, ocurre en alrededor del 3% de los pacientes. En población pediátrica es obligatorio realizar una punción lumbar al inicio de la terapia, la cual se pospondrá, como comentamos anteriormente, sólo si se observa hiperleucocitosis o problemas de coagulación graves, debiendo ser siempre realizada al iniciar el AIE.

COMPROMISO INICIAL DEL SNC

- Recuento celular $>5/\mu\text{l}$ y predominio de blastos en los preparados del citocentrifugado.
- La presencia de blastos debe ser inequívoca citomorfológicamente o estar confirmada a través de la inmunomarcación o citogenético.
- Es importante que la PL no haya sido traumática.
- Ante la sospecha de contaminación con sangre, se considerará que existe compromiso del SNC en los siguientes casos:
 - Recuento celular $> 5/\mu\text{l}$ y predominio de blastos sobre la base de los preparados para citocentrifugado, y una relación entre el recuento eritrocitario/leucocitario en el preparado del centrifugado $\leq 100: 1$.
 - Frente a resultados dudosos, se realizará la revisión central de los preparados por el equipo del estudio.
 - Engrosamiento meníngeo evidente en las imágenes de la RMN o TAC de cerebro.
 - La parálisis de los pares craneales sirve como indicio de un compromiso inicial del SNC, cuando no existe otra causa identificable, siendo necesaria la realización de estudios de imágenes en dichos casos. De todos modos, los pacientes que presenten compromiso de pares craneales, aún en ausencia de células en el LCR deberán ser considerados como con compromiso inicial del SNC.
 - Si en el citocentrifugado de una punción sin trazas de sangre se detecta un claro recuento de blastos inferior a $5/\mu\text{l}$ (de blastos), significa que no existe compromiso inicial del SNC.

Los pacientes pediátricos con compromiso inicial del SNC reciben ARAC intratecal en intervalos semanales hasta la negativización del LCR, como mínimo 3 veces.

Las dosis son las mismas del tratamiento profiláctico. (Ver ANEXO LMA en P). En caso de trombocitopenia es necesaria la administración profiláctica de plaquetas, para lograr un recuento de plaquetas $>25.000/\text{mm}^3$.

En adultos la profilaxis no está normatizada. Se recomienda la punción lumbar con doble o triple medicación intratecal en pacientes con más de 100.000 leucocitos, FAB M4 o M5, en casos de linaje ambiguo o si presentan síntomas neurológicos, en estos últimos previamente se debe realizar TAC o RNM. Las ADARAC atraviesan la barrera hematoencefálica y por lo tanto podrían llegar a reemplazar la QT IT. La formulación liposomal de ARAC para uso intratecal no se halla disponible en nuestro país.

Si el paciente presenta compromiso de SNC se deben realizar PL con QT 2 veces por semana hasta la desaparición de los blastos o por 3 a 4 semanas, se asocia siempre con QT sistémica. La radioterapia en SNC es muy tóxica si se asocia a QT, se puede utilizar en pacientes con masas intracraneales pre o post QT.

MONITOREO DE ERM

La respuesta a la inducción y las alteraciones citogenéticas/moleculares son los dos indicadores pronósticos más importantes.

La enfermedad residual puede ser monitoreada por morfología, expresión de aberraciones moleculares e inmunofenotipo y un solo método puede no ser adecuado para todos los pacientes.

En aquellos que presentan alteraciones moleculares, su evaluación pos-inducción permite definir enfermedad refractaria y adecuar conducta. Sin embargo un bajo nivel de positividad en la evaluación por RT-PCR de RUNX1(AML1)-RUNX1T1(ETO) o de CBFβ-MYH11 puede ser detectado en pacientes con remisiones prolongadas en quienes, un análisis cuantitativo facilita el diagnóstico de recaída molecular. La mediana de tiempo entre recaída molecular y clínica varía entre diferentes subtipos genéticos (2-8 meses).

La evaluación de la ERM por CFM permite establecer, con las actuales tecnologías (≥ 4 colores), la persistencia del clon leucémico. La estandarización y los controles de calidad de esta tecnología, son esenciales para demostrar su impacto pronóstico independiente y modificar conducta. Actualmente, diferentes grupos terapéuticos la incluyen en sus ensayos clínicos en la evaluación de respuesta inicial, pos-consolidación y durante mantenimiento.

ENFERMEDAD RESISTENTE (RECAÍDA/REFRACTARIA)

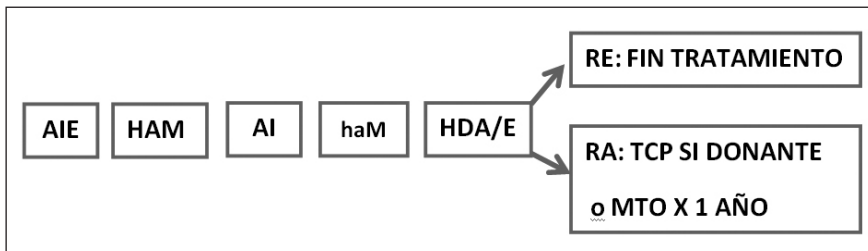
En pacientes adultos jóvenes, más allá del uso de esquemas de inducción con ADARAC o estándar, entre un 20-45% no logran obtener RC y este hecho se correlaciona con el riesgo citogenético/molecular: 87 vs 79 vs 62% RC según RF, RI y RD respectivamente (datos con ADARAC en I.).

En esta situación debe considerarse, si hubiere, el uso de un ensayo clínico. En ausencia del mismo y cuando la carga tumoral no supera el 20% de blastos en MO, la mejor opción de tratamiento lo constituye el TALO (R/NoR/Alternativo) mieloablativo o con intensidad reducida (RIC); en el caso de pacientes > 60 años elegibles para tratamiento agresivo, esta última modalidad se indicaría dentro de un ensayo clínico.

Para lograr reducir el % de blastos, la bibliografía actual recomienda el uso de diferentes opciones:

1. quimioterapia intensiva: esquema FLAG-Ida/MTT, CLAG-IDA-MTT ADARAC (si no recibió previamente), Etopósido-ADARAC con TALO posterior,
2. terapia "puente al trasplante": Clofarabina asociado a ARAC (AD o baja dosis),
3. hipometilantes: particularmente recomendado en pacientes con LMA 2°, con recuentos leucocitarios al Dx. $<10.000/\text{mm}^3$ - LMA oligoblástica (20-30% blastos MO) o cariotipo con alteraciones del cr.7.
4. En pacientes P se recomienda esquema de rescate FLAG-Ida y TALO.

ANEXO LMA TRATAMIENTO PEDIATRÍA < 18 AÑOS. PROTOCOLO GATLA



Protocolo GATLA – LMA <18 años

AIE

ARAC 100 mg/m ² /día, infusión prolongada durante 48 hs.	Día 1 y 2
ARAC 100 mg/m ² cada 12 hs, 12 veces x 30 min de infusión IV.	Día 3 a 8
VP-16 150 mg/m ² /día IV cada 24 horas (total 3 dosis).	Día 6 a 8
IDA 12 mg/m ² /día IV, antes de Ara-C.	Día 3, 5 y 7
ARAC IT: la dosificación es dependiente de la edad.	Día 1 (o con PL Dx) y 8*

Bloque HAM

AD-ARAC 3 hs de infusión, 3 g/m ² cada 12 h por 6 dosis.	Día 1 a 3
Mitoxantrona (MTT) 10 mg/m ² /día en infusión breve de 30 minutos.	Día 3 y 4
ARAC IT: la dosificación es dependiente de la edad.	Día 6

Bloque AI

ARAC 500mg/m ² /día Infusión prolongada durante 4 días (96hs).	Día 1 a 4
IDA 7mg/m ² en infusión de 1 hora.	Día 3 y 5
ARAC-IT: la dosificación es dependiente de la edad.	Día 0 y 6

Bloque haM

AD-ARAC 1 g/m ² / cada 12 hs, en infusión de 3 horas por 6 dosis.	Día 1 a 3
MTT 10mg/m ² /día en infusión de 30 minutos (previo a infusión de Ara-C) .	Día 3 y 4
ARAC IT: con dosis adaptada a la edad.	Día 6 y 15 (luego del haM)

Intensificación

AD-Ara-C 3 horas de infusión, 3 g/m ² cada 12 horas. Total 6 dosis.	Día 1 a 3
VP-16 125 mg/m ² /día (6 horas antes del Ara-C).	Día 2-3-4 y 5
ARAC IT Día 6 con dosificación dependiente de la edad.	Día 6

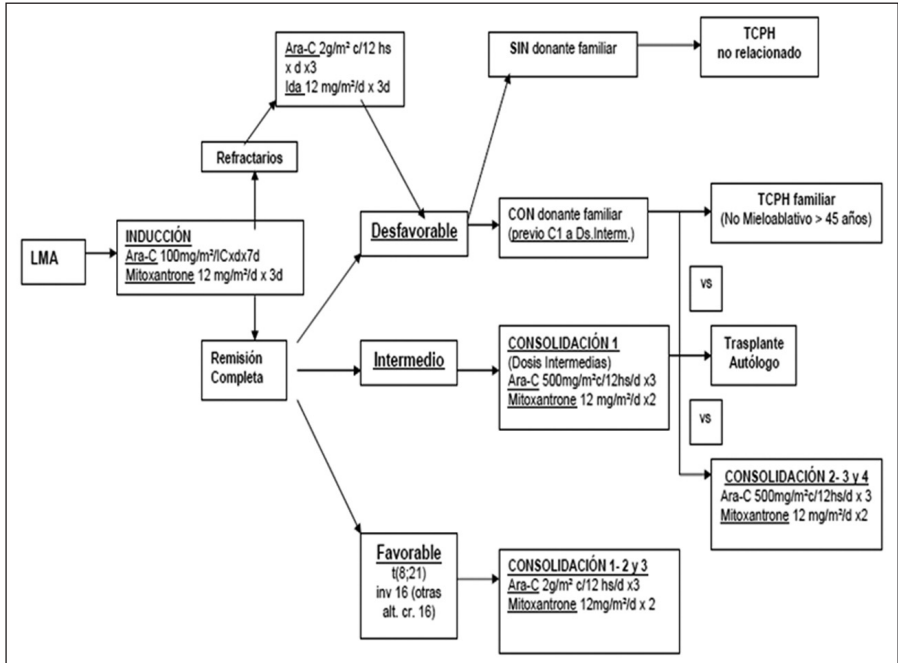
Mantenimiento: (1 año)

6-Thioguanina (TG) 40 mg/m ² p.o. día en horario vespertino.	SOLO RA
ARAC 40 mg/m ² SC cada 4 semanas durante 4 días seguidos (cursos).	
ARAC IT se realizará bimestralmente con las dosis acordes a la edad.	

ARAC-IT: dosificación de acuerdo a la edad:<1 año=20mg, 1-2 años=26mg, >2 -3 años=34mg, >3 años=40mg. * En caso de hiperleucocitosis demorar la PL hasta la reducción de los blastos. La del día 8 se realiza después de la última infusión de Ara-C.

ANEXO LMA TRATAMIENTO ADULTOS < 60 AÑOS. GATLA 4-LMA-04

El grupo GATLA incorporó dosis intermedias (DI) de ARA-C en RI para disminuir la toxicidad de las ADARAC sobre la MO en pacientes candidatos a TAMO. Actualmente contempla en RF la opción de 1 Consolidación (ADARAC) y TAMO.



RECOMENDACIONES GRUPO GUÍAS LA-SAH: LMA

Evaluación clínica inicial

- Antecedentes personales y familiares
- Laboratorio hematológico completo – químico (test embarazo, serologías) Histocompatibilidad
- Estudio radiológico básico general y específico según paciente

Diagnóstico

- Morfología – citoquímica – inmunofenotipo – citogenético – molecular
- La determinación del recuento de blastos por citometría de flujo NO debe ser usada como sustituto de la evaluación morfológica.

Definición de riesgo menores de 18 años

- Morfología - inmunofenotipo – citogenético – molecular
- Respuesta al tratamiento evaluada en la médula ósea al día 15 de la 1° inducción (AIE) y en algunos casos especiales al día 22.

Definición de riesgo menores de 18 años

- Citogenético – molecular
- Edad – PS - Rcto. Leucocitos – LMA 2°

Tratamiento 1° línea pediatría

- **RE:** según citogenético y con < 5% de blastos en la MO del día 15:
NO TIENEN INDICACIÓN DE TCPH en 1ª. RC, aún contando con un hermano histoidéntico.
- **RA:** Trasplante alogénico en 1ª RC.

Tratamiento 1° línea pediatría:

- Esquema 7/3 es el tratamiento de inducción estándar.
- Las ADARAC en inducción y consolidación beneficiarían a pacientes jóvenes.
- El empleo de mayores dosis de ARAC en inducción es controvertido.
- La toxicidad y la probabilidad de SG no sostienen el uso de ADARAC en pacientes añosos.
- TAMO en 1°RC (alternativo pos 1-2 ADARAC en RF) (<60años).
- TALO en 1°RC en RI y RD (<60años) - Trasplante modalidad RIC en >60 años
- Hipometilantes en añosos LMA 2° - oligoblásticas.

Tratamiento Recaída pediatría

- Esquema FLAG-Ida y TCPH

Tratamiento Recaída/Refractaria adultos: (según edad y condición)

- Esquema: Flag-Ida/MTT o similares con TALO posterior.
- Terapias “puente” - Hipometilantes
- Ensayo clínico

BIBLIOGRAFIA LMA

- Cheson BD et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes and Reporting Standards for Therapy Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21:4642-4649.
- Vardiman James W. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114: 937-951.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia Versión 1.2012 NCCN.org

BIBLIOGRAFÍA – LMA: Pediatría

- Balgobind Brian V. et al. Novel prognostic subgroups in childhood 11q23/MLL-rearranged acute myeloid leukemia: results of an international retrospective study, *Blood*, Sep 2009; 114.
- Eter Bals and GJ Kaspers. Treatment of childhood acute myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*, Oct 2005; 5(5): 917-29.
- Creutzig U., et al. Intensive chemotherapy versus bone marrow transplantation in pediatric acute myeloid leukemia: a matter of controversies. *Blood*, Jun 2001; 97: 3671 - 3672.
- Creutzig U. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120(16):3187-3205.
- Harrison Christine J. et al. Cytogenetics of Childhood Acute Myeloid Leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment Trials AML 10 and 12, *J. Clin. Oncol.*, Jun 2010; 28: 2674 - 2681.
- Horan J. et al. Impact of Disease Risk on Efficacy of Matched Related Bone Marrow Transplantation for Pediatric Acute Myeloid Leukemia: The Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.*, Dec 2008; 26: 5797 - 5801.
- Meshinchi S. et al. Prevalence and prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*, Jan 2001; 97: 89 - 94.
- Nachman J. Apples and oranges: mixed lineage acute leukemia. *Blood* 2009;113(21):5036.
- Niewerth D. et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*, Sep 2010; 116: 2205 - 2214.
- Pui Ching-Hon et al. Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia. *Hematology* 2004:118-145.
- Rubnitz JE. Childhood acute myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol*, Feb 2008; 9(1): 95-105
- Rubnitz JE et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St. Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2009;113(21):5083-5089.
- Shimada Akira et al. KIT mutations, and not FLT3 internal tandem duplication, are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia with t(8;21): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group, *Blood*, Mar 2006; 107: 1806 - 1809.

BIBLIOGRAFIA – LMA: Adultos

- Appelbaum F. et al. Age and Acute Myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-3485
- Burnett A et al. Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2011 Feb 10 Vol 29 No 5:487-494.
- Castaigne S et al. Effect of gentuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukemia (ALFA-0701): a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2012;379:1508-16.
- Döhner H et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010, 21 January, Vol.115, No3, pp.453-474.
- Dombret H. Optimal acute myeloid leukemia therapy in 2012. Educational Program EHA 2012; 6:41-48.
- Estey E. Annual Clinical Updates in Hematological Malignancies: A Continuing Medical Education Series: Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification and management. ASH Educational Material. ASH 2011.
- Faderl et al. Clofarabine and Cytarabine combination as induction therapy for AML in patients 50 years of age or older. *Blood* 2006;108:45-51
- Faderl S et al. A randomized study of clofarabine versus clofarabine plus low dose cytarabine in front line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high risk myelodysplastic syndrome. *Blood* 2008; 112:1638-1645
- Fenaux et al. Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared with Conventional Care Regimens in Elderly Patients with Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* Feb 1 28(4); 2010:562-569
- Fernandez H. et al. Anthracycline dose intensification in Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009;361:1249-1259.
- Holowiecki J. et al. Cladribine, but not Fludarabine, Added to Daunorubicin and Cytarabine During Induction Prolongs Survival of Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Multi-center, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2012 30: 2441-2448.
- Kantarjian H. et al. Phase II Study of Clofarabine Monotherapy in Previously Untreated Older Adults With Acute Myeloid Leukemia and Unfavorable Prognostic Factors. *J Clin Oncol* 2010 Vol 8 N 4 February 1: 549-555.
- Kantarjian H et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood* 2010;116(22): 4422-4429
- Kantarjian H et al. Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine Versus Patient Choice, With Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2012 Jul 20, 30(21): 2670-2677.
- Krug U et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet* 2010;376:2000-2008
- Lowenberg B et al. High dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009, 361:1235-1248.
- Lowenberg B et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2011, 364:1027-1036.

- Matutes, E. et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO classification. *Blood* 2011;117(4):3163-3171.
- Pautas C. et al. Randomized Study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70. Results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol* 2010;28:808-814.
- Schlenk R. et al. Gene mutations and response to treatment with all-*trans* retinoic acid in elderly patients with acute myeloid leukemia. Results from the AMLSG Trial AML HD98B. *Haematologica* January 2009 94: 54-60.
- Schlenk R. et al. All-Trans Retinoic Acid Improves Outcome in Younger Adult Patients with Nucleophosmin-1 Mutated Acute Myeloid Leukemia Results of the AMLSG07-04 Randomized Treatment Trial. Abstract#80. ASH 2011.
- Yanada M et al. Relapse and death during first remission in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93(4): 633-634.