

Leucemia promielocítica aguda

LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA DEL ADULTO

INTRODUCCIÓN

Es un subtipo de leucemia aguda mieloide con diferenciación, particularmente agresiva por su evolución *hiperaguda* y marcada por una coagulopatía potencialmente fatal. Constituye una neoplasia única, que con tratamientos dirigidos (target therapies) podría alcanzar la curación, sin exposición a quimioterapia citotóxica.

Dentro de la clasificación FAB, corresponde a *M3* y *M3v* (por variante *microgranular*), en la clasificación WHO, integra el subgrupo de “LMA con anomalías genéticas recurrentes” y de las LMA de riesgo bajo. Tiene una incidencia casi constante con respecto a la edad, predominando en adultos jóvenes, a diferencia de las otras LMA.

Clínicamente, representa una emergencia médica con alta mortalidad temprana por hemorragia, CID y fibrinólisis, por lo cual, debe ser tratada ante la sospecha diagnóstica.

En más del 98% de los pacientes, las células leucémicas portan la $t(15;17)(q22;q21)$, que causa la fusión de los genes $RAR\alpha$ (receptor α del ácido retinoico) en el cromosoma 17 y el PML (promyelocytic leukaemia) en el cromosoma 15. Esta alteración puede ser detectada por estudio del cariotipo, FISH (hibridación fluorescente in situ) o PCR (reacción en cadena de polimerasa); esta última se utiliza para documentar la respuesta terapéutica (Remisión molecular: RMol.) y el monitoreo de la enfermedad residual mínima (ERM). La introducción del ATRA (ácido *all-trans* retinoico) en el tratamiento, ha mejorado ampliamente los resultados de este subgrupo agresivo. Es un derivado de la vitamina A, con efecto citodiferenciador, que puede revertir la coagulopatía, evitando así la mayor causa de muerte durante inducción. Por esta razón es fundamental procurar su rápida administración en todos los centros de salud y particularmente en los servicios de guardia/emergencias,

dado que debe ser administrado inmediatamente ante la primera sospecha diagnóstica, basándose en la morfología celular y en la coagulopatía de laboratorio y/o clínica.

Las muertes por hemorragia en SNC y/o pulmonar ocurrida en los primeros días, constituyen el principal obstáculo para lograr la curación y es más frecuente en pacientes con recuentos leucocitarios $> 10.000/\text{mm}^3$.

DIAGNÓSTICO

- **Evaluación Clínica Inicial:** Es una neoplasia de muy rápida evolución por lo tanto, en general, los pacientes no desarrollan visceromegalias ni otros signos de infiltración. La signo-sintomatología es dependiente de la diátesis hemorrágica e implica un alto riesgo de muerte por coagulación intravascular diseminada y/o fibrinólisis. A diferencia de otras LMA, cuando los pacientes se presentan con recuentos leucocitarios superiores a $10.000/\text{mm}^3$ son considerados “*hiperleucocitarios*”. En la variante microgranular, suelen presentar $>50.000/\text{mm}^3$ y aún superar $100.000/\text{mm}^3$.

Modo de presentación frecuente: leucopenia, plaquetopenia y diátesis hemorrágica

Las complicaciones trombóticas se pueden presentar al diagnóstico o durante la inducción pero son poco frecuentes, espontáneas o asociadas a catéteres y punciones.

- **Exámenes complementarios:** Estudio hematológico 1) citomorfología y citoquímica de sangre periférica (SP) y médula ósea (MO) – 2) hemostasia/ coagulación: APTT—TP—TT—fibrinógeno—DD—PDF.
- **Laboratorio químico:** LDH—glucemia—uremia—creatininemia—uricemia—hepatograma – ionograma – proteinograma – Ca-P-. Serologías pretransfusionales – Grupo y Factor.

En mujeres en edad fértil: prueba de embarazo.
ATRA es teratogénico. Contraindicado en el primer trimestre de embarazo.

- **Estudio por imágenes**
 - Rx de tórax: estudio basal (importante previo a ATRA).
 - Ecocardiograma (fracción eyección ventricular izquierda: FEVI)
 - TAC/RMN Cerebro: en caso de signos-síntomas neurológicos.
- **Evaluación odontológica-oftalmológica y psicológica.**
- **Estudio de histocompatibilidad:** dado que los tratamientos actuales ofrecen altas posibilidades de curación, a diferencia del planteo en los otros tipos de LA, no sería necesario contar con este dato al diagnóstico.
- **Morfología celular:** En general, los pacientes presentan leucopenia, por lo tanto la morfología típica podrá ser evaluada en los extendidos de médula ósea. Son blastos promielocitoides, cuyo núcleo de forma arriñonada o bilobulado, suele estar oculto por gránulos muy prominentes, es frecuente la presencia de bastones de Auer que pueden disponerse en manojos (células Faggot).

La LPA variante es la forma microgranular con granulación pulverulenta en el límite de la visibilidad, que a veces se percibe como un cambio en las propiedades tintoriales, suelen coexistir con células características.

La morfología es un elemento diagnóstico suficiente para iniciar inmediatamente el tratamiento citodiferenciador.

La punción de MO puede ser omitida cuando el recuento de blastos en sangre periférica sea elevado ($>30.000/\text{mm}^3$).

- **Citoquímica:** Mieloperoxidasa (MPO) intensamente positiva.
- **Inmunofenotipo:** Evaluado por citometría de flujo multiparamétrica (CFM): HLA-DR (-/+), CD34 (-/+), CD13 (+/++) heterogéneo, CD33 (+++) homogéneo, CD117 (+/-), CD11b (-). A diferencia de los promielocitos normales, el CD15 será de baja expresión (-/+). En una proporción de casos puede existir expresión aberrante de CD2. La expresión de CD56 tiene impacto pronóstico, junto a CD34 se observa más frecuentemente en las M3v.
- **Estudios Citogenético y Molecular:** Como mencionamos, la t(15;17) (q22;q21) produce la fusión de los genes PML y RAR α y el punto de ruptura en el gen PML puede variar dando lugar a 3 isoformas (bcr1, bcr2, bcr3) de discutido peso en la evolución y pronóstico.

Destacamos que existe un bajo porcentaje de formas crípticas, no detectables con el estudio citogenético convencional pero que serán evidenciadas con PCR y/o FISH.

Otras variantes citogenéticas son: t(11;17)(q23;q21) que produce el transcripto PLZF-RAR α , resistente a los efectos del ATRA y otros de muy baja frecuencia incluyen: t(11;17)(q13;q21) con oncoproteína NuMA-RAR α y t(5;17)(q35;q21) con oncoproteína NPM1-RAR α .

Es indispensable demostrar la presencia de la alteración molecular específica de esta patología para confirmar el diagnóstico y posteriormente evaluar la respuesta terapéutica, permitiendo el seguimiento y detección de ERM o recaída molecular (Rec.M).

Debemos mencionar que actualmente se está evaluando la sensibilidad y precocidad del estudio cuantitativo: RQ-PCR.

En base a las evidencias actuales no es recomendable incluir el estudio de otras mutaciones.

- **Inmunofluorescencia indirecta:** útil para evaluar el patrón de la proteína PML en células leucémicas, mediante el anticuerpo monoclonal PG-M3. Permitiría un diagnóstico precoz pero no reemplaza a la PCR en el seguimiento, la cual define la isoforma del rearrreglo para un adecuado monitoreo.

Diagnóstico Diferencial (DD)

- Con M2 (granulaciones abundantes) y con los subtipos monoblásticos en caso de M3 variante.

La evaluación de la MO permite evidenciar promielocitos leucémicos

con reacción fuertemente positiva a Peroxidasa.

- Ante la **sospecha morfológica** se debe iniciar **ATRA**, el estudio molecular certifica-descarta nuestro diagnóstico.
- Si se descarta M3, se adecuará el tratamiento suspendiendo ATRA e iniciando ARAC.

FACTORES PRONÓSTICOS

- **Número de leucocitos y plaquetas:** Existe consenso internacional en considerar al número de leucocitos al diagnóstico $< \acute{o} >$ de $10.000/mm^3$ asociado al recuento plaquetario $< \acute{o} >$ $40.000/mm^3$, para decidir el tratamiento adaptado al riesgo.
Ante las nuevas modalidades terapéuticas, que combinan dos agentes citodiferenciadores, este concepto perdería peso como marcador de riesgo de recaída.
- **Edad:** constituye un factor pronóstico relevante. Los adultos mayores (> 60 años) tienen una significativa peor evolución.
- **Inmunofenotipo:** la expresión de CD56 en la superficie de los promielocitos leucémicos, demostró ser un factor pronóstico adverso independiente, en

pacientes tratados con ATRA + antraciclinas. El *Programa Español de Tratamiento en Hematología* (PETHEMA) lo incorpora actualmente, en pacientes <60 años, en la definición de grupos de riesgo, junto a los clásicos predictores de riesgo para definir la estrategia terapéutica. (Tabla 1)

GRUPOS DE RIESGO

El PETHEMA y el *Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto* (GIMEMA) definieron clásicamente 3 grupos de riesgo de recaída que han condicionado la conducta terapéutica. (Tabla 1)

TRATAMIENTO

TABLA 1. Grupos de Riesgo según PETHEMA-GIMEMA

Leucocitos	Plaquetas	RIESGO de Recaída
<10.000/mm ³	>40.000/mm ³	Bajo (RB)
<10.000/mm ³	≤40.000/mm ³	Intermedio (RI)
≥10.000/mm ³		Alto (RA)
Estratificación del riesgo según CD56 en menores de 60 años	La expresión de CD56 (≥20%) en los blastos leucémicos al diagnóstico implicará tratar al paciente según el grupo de riesgo superior según leucocitos y plaquetas (intermedio si es bajo y alto si es intermedio).	
El número elevado de leucocitos al diagnóstico se relaciona con mayor posibilidad de Muerte en inducción y Recaída.		

Las estrategias terapéuticas han sido construidas sobre la observación clínica y ensayos clínicos. La RC ocurre virtualmente en todos los pacientes que reciben esquema de inducción con ATRA + quimioterapia, basada en antraciclinas.

ENFOQUE INICIAL ANTE LA SOSPECHA DE LPA:

Ante la sospecha diagnóstica citomorfológica de LPA, se impone iniciar el tratamiento con **ATRA** sin demora junto al **sostén hemoterapéutico**, que consiste en corregir la plaquetopenia y los factores de coagulación deficientes.

Evaluar: Recuento plaquetario, TP, APTT y fibrinógeno: cada 8 a 12 hs. para mantener plaquetas $>30.000 - 50.000/\text{mm}^3$ y fibrinógeno $>150\text{mg}/\text{dl}$. Utilizar: transfusiones de plaquetas, crioprecipitados y plasma fresco de acuerdo a la respuesta, evitando la sobrecarga hídrica.

Dosis ATRA: $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ en dos tomas diarias, hasta alcanzar la diferenciación o remisión completa (RC) (40 – 90 días).
En pacientes menores de 20 años la dosis es $25\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ en 2 tomas diarias.

Si RI/A + coagulopatía significativa: Sostén + ATRA **durante** 1 a 3 días antes de iniciar quimioterapia, siempre que los leucocitos no estén aumentando rápidamente (Ej.: duplicado en 48hs).

Si RA sin coagulopatía: ATRA + Quimioterapia conjuntas (aún **antes** de confirmar el diagnóstico).

Si RB/I: ATRA y luego quimioterapia. El riesgo de síndrome de diferenciación es bajo.

En paciente de RA, evitar realizar la punción lumbar, hasta que se haya controlado la coagulopatía.

TRATAMIENTO DE INDUCCION

El objetivo es lograr la Remisión hematológica completa (RC) y el esquema más utilizado en nuestro medio es:

ATRA + Quimioterapia (Qt) basada en antraciclinas.

ATRA + Idarrubicina (AIDA):

ATRA $45\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ hasta RC o hasta 90 días.

Idarrubicina (Ida) $12\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ (días 2, 4, 6 y 8).

El fundamento de esta modalidad es que la mayoría de los pacientes pueden lograr RC sin citarabina (ARAC) en inducción con menor toxicidad potencial. Sin embargo, cuando la antraciclina es daunorrubicina (DNM), la opción terapéutica más utilizada es el esquema 7/3 + ATRA.

ATRA + DNM + ARAC

ATRA idem anterior - DNM: 60mg - 90 mg/m²/día (3 a 4 días) IV y
ARAC 100 - 200mg/m²/día (día 1 a 7) en infusión continua (IC).

Todos ofrecen excelentes resultados y la elección del régimen será determinado por la posibilidad de tolerar antraciclina según el estatus cardiológico, la edad y el grupo de riesgo.

Consideraciones en pacientes de RB:

- La tasa de RC fue similar con los diferentes esquemas pero, la de recaída a 3 años fue menor en el estudio PETHEMA (inducción: ATRA+Ida sin ARAC y con ATRA en consolidación) que en el APL2000 (régimen con ARAC y DNM) (4% vs. 14% p=0.03).
- Si la antraciclina utilizada es DNM a 60mg/m²/día, los resultados han sido mejores con el agregado de ARAC (en SLR y sobrevida global: SG), aunque, no ha sido evaluado con dosis de 90mg/m²/día x 3 días.
- Varios grupos cooperativos, basados en los excelentes resultados del tratamiento de LPA en recaída, han reproducido las experiencias de los colegas chinos y establecido que el **Trióxido de Arsénico** (ATO) es el agente más efectivo en LPA. Por lo tanto, la combinación ATRA+ ATO parece ser tan efectiva como AIDA.

Consideraciones en pacientes de RA:

- La quimioterapia debe iniciarse sin demora junto a ATRA (aún sin confirmación molecular) o al día siguiente para evitar el síndrome de diferenciación celular (SDC). Ante cifras >50.000/mm³ recomendamos no realizar leucoaféresis porque aumenta el riesgo de hemorragia fatal. Eventualmente, inducir cito-reducción con hidroxurea.
- Se debería indicar corticoterapia para la profilaxis del SDC (Dexametasona: DMT) (concepto no confirmado)
- Un agente particularmente efectivo en esta patología, el Gemtuzumab Ozogamicin (GO), no es rutinariamente utilizado ni accesible en nuestro medio, en USA, algunos centros lo han utilizado en combinación con ATRA y/o ATO en inducción.

Complicaciones durante el tratamiento de Inducción

Efectos Adversos de los agentes citodiferenciadores: ATRA - ATO.

- Cefalea, sequedad de piel (labios y escroto): frecuente.
- Síndrome de diferenciación celular (SDC): Riesgo de muerte en Inducción. Tos seca, disnea, taquipnea, infiltrados pulmonares radiológicos, derrame pleural y/o pericárdico, distres cardiorespiratorio (Capillary leak syndro-

me). Fiebre. Retención hídrica. Alteración de parámetros renales, dolor óseo. Requiere estrecho monitoreo de oximetría y control de peso. Plantea efectuar diagnóstico diferencial con otras situaciones clínicas.

El SDC puede presentarse entre el día +2 de ATRA y hasta el +22 y si bien se asocia a leucocitosis, puede instalarse durante el período de recuperación de leucocitos. En general, acompañando el rápido ascenso leucocitario.

Tratamiento: **DMT**: 10 mg cada 12 hs EV. Comenzar aún antes de observar cambios en la Rx de tórax (pulmones blancos).

Si los síntomas son severos, interrumpir ATRA hasta la resolución de signos y síntomas. Tener en consideración que este síndrome se puede reiterar.

Otros efectos adversos menos frecuentes: Reacciones cutáneas (Síndrome de Sweet) – pancreatitis – hipercalcemia - necrosis de médula ósea - **pseudo-tumor cerebrii** (más frecuente en pacientes <20 años).

La administración de ATRA continúa hasta establecer RC por hemograma y examen morfológico de médula ósea (máximo 90 días).

FACTORES PREDICTIVOS DE MUERTE EN INDUCCION (PETHEMA)

Síndrome diferenciación 1,3%	Infección 2,3%	Hemorragia 5%
ECOG* ≥ 2	Edad > 60 años	Creatininemia > 1,4 mg%
Albúmina $\leq 3,5$ g/dl	Sexo masculino	Blastos en SP > 30.000/mm ³
	Fiebre	Coagulopatía

*Eastern Cooperative Oncology Group

El efecto citodiferenciador del ATRA ocurre en un lapso mayor que el de la citorreducción de la quimioterapia convencional. Por lo tanto la evaluación de la respuesta hematológica en el día +14 puede ser engañosa. Esta será efectuada cuando ocurra recuperación del recuento leucocitario, en general 4 – 6 semanas. Si bien el análisis citogenético en este punto es normal, se sugiere realizar la evaluación de la remisión molecular al finalizar las consolidaciones.

TRATAMIENTO DE POS-INDUCCIÓN

Consideramos importante destacar que existen diferentes grupos que han evaluado en pos-inducción y previo a la fase estándar de consolidación el uso de ATO. Es así que, por ejemplo, el *North American Intergroup*, luego de obtener RC agregó 2 cursos de ATO de 5 días por semana durante 5 semanas, precediendo a los 2 cursos de consolidación con regímenes estándar de ATRA+DNM. Esto mejoró la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y SG. Es un esquema prolongado y más complejo.

Destacamos que, los pacientes de **Riesgo Alto** igualaron al resto en sus resultados, por lo que el ATO podría ayudar a vencer la influencia negativa en el pronóstico de la enfermedad de alto riesgo. Esto coincide con las observaciones de Mathews V. et al. en que el ATO, en inducción, modifica el valor pronóstico del número de leucocitos al diagnóstico.

- **Tratamiento de Consolidación:** el objetivo es alcanzar la RMol.

Las estrategias de consolidación están basadas en la clasificación por riesgo de recaída (RR). Con estos esquemas, más del 90% de los pacientes alcanzan RMol, sin embargo aproximadamente un 20% presentarán recidiva. La tendencia es optar por estrategias de tratamiento *adaptadas al riesgo* para lograr la curación.

El tratamiento **estándar** consta de 3 ciclos de QT + 2 semanas de ATRA en cada uno.

Todos los regímenes de Consolidación, contienen dosis acumulativas elevadas de cardiotóxicos. Evaluar la función cardíaca antes de iniciar cada ciclo de consolidación.

En la Tabla 2 presentamos el tratamiento de consolidación según inducción y riesgo.

TABLA 2. Tratamiento de Consolidación según Inducción y Riesgo

Inducción	Consolidación		
	Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo Alto
ATRA + Ida (AIDA)	C1 ATRA 45mg/m ² / día x 15 d + Ida 5mg/m ² /d x4 (2-4-6-8)	ATRA 45mg/m ² / día x 15 d + Ida 5 mg/m ² /d x4 (2-4-6-8) ARAC 500mg/m ² /día x4 d (1-2-3-4)	ATRA 45mg/m ² / día x 15 d + Ida 5mg/m ² /d x 4 + ARAC 1g/m ² /d x 4 (2-4-6-8)
	C2 ATRA 45mg/m ² / día x 15 d + MTT 10mg/m ² / d x 3d	ATRA 45mg/m ² / día x 15 d + MTT 10mg/m ² / d x 3d	ATRA 45mg/m ² / día x 15 d + MTT 10mg/m ² / d x 5d
	C3 ATRA 45mg/m ² / día x 15d + Ida 12mg/m ² / día x 1d	ATRA 45mg/m ² / día x 15 d + Ida 12mg/m ² / día x 1d ARAC 500mg/m ² /día x 2 d (1-2)	ATRA 45mg/m ² / día x 15 d + Ida 12mg/m ² /día x 1d + ARAC 500 mg/m ² c/ 12hs x 4d (1,2,3,4)
ATRA+ DNM*/ARAC	C1 DNM 60 mg/m ² /d x 3 + ARAC 200mg/m ² x7d		
	C2 DNM 45 mg/m ² /d x 3 + ARAC 1g/m ² c/12hs x día x 4d		DNM 45 mg/m ² /día x 3 +ARAC: < 50 años: 2g/ m ² c/12hs x día x 5 d 50-60 años:1.5g / m ² c/12hs /día x 5 d +IT x 5

ATRA: ácido all-trans retinoico - Ida: idarrubicina - ° PETHEMA 2012 - *DNM: daunorrubicina a 60 mg/m² – MTT: mitoxantrona – ARAC: citarabina. Modificada NCCN Guidelines®: Acute Myeloid Leukemia Versión 1.2012 NCCN.org

Consideraciones en pacientes de Riesgo Bajo

El régimen de tratamiento PETHEMA LPA 2005 es el más utilizado en nuestro medio. Altamente efectivo, de menor toxicidad potencial y fácil administración.

Consideraciones en pacientes de Riesgo Alto

- Pacientes jóvenes con leucocitos > de 10.000/mm³ (hiperleucocitarios):
ARAC 1 a 2 gr/m². Agrega el beneficio potencial de atravesar la barrera hemato-encefálica y prevenir así la recaída en SNC.
- Profilaxis de SNC:
El SNC es considerado el sitio de recaída extramedular más frecuente y acompaña al 10% de las recaídas hematológicas. Predominan en pacientes hiperleucocitarios. Sin embargo una estrategia definida (medicación intratecal)

no ha demostrado claro beneficio y no está claramente establecida; como mencionamos en el párrafo anterior, la incorporación de ARAC (1-2g/m²) puede proteger a estos pacientes.

Es importante consignar que el ATO atraviesa la barrera hematoencefálica alcanzando niveles entre un 30-50% de los plasmáticos.

- Pacientes mayores de 60 años: una opción es combinar ATRA y ATO junto a ARAC intratecal en aquellos que hayan debutado con leucocitos >10.000/mm³.

Otras opciones de Consolidación

Agregar ATO en la consolidación, ya sea un sólo ciclo (Gore y col) o siguiendo la experiencia del North American Intergroup, sugiere una mejora en la SLE y SG y con menor exposición a citotóxicos. El estudio aleatorizado French APL 2006 evaluó el rol de ATO en consolidación en pacientes sin tratamiento previo. Los resultados del análisis provisional (media de seguimiento 22- 24 meses) arrojaron tasas de RC >95% con bajas tasas de recaídas pero con mielosupresión más prolongada.

Evaluación de Respuesta

Pos-C3 confirmar RMol. por RT-PCR. Tiene valor pronóstico.

Si existiera persistencia de transcritos PML-RARA o PML-RAR α , intentar ATO como tratamiento de rescate o un esquema que incluya ARAC, dosis intermedias /altas (DI-DA). Al alcanzar la RMol, consolidar con TAMO y de persistir aún, plantear trasplante alogénico.

- **Tratamiento de Mantenimiento:** confirmada la RMol, el tratamiento de mantenimiento está particularmente recomendado en pacientes de **Riesgo Intermedio/Alto**. Es importante consignar que el APL-93 aleatorizado, avaló su indicación y consideró como de riesgo alto a los pacientes con recuentos leucocitarios >5.000/mm³, mientras que el AIDA 0493 no observó beneficio con el mantenimiento.

Esquema de tratamiento combinado:

ATRA intermitente: 45mg/m²/día x 15 días cada 3 meses + Quimioterapia dosis bajas: 6-Mercaptopurina (6MP) 50mg/día y Metotrexate (MTX)

30 mg/semana en periodos de 3 meses entre los pulsos de ATRA, durante 1 a 2 años.

El beneficio de realizar tratamiento de mantenimiento dependerá del esquema utilizado durante la inducción y consolidación, por lo tanto será apropiado rea-

lizarlo dentro del esquema del protocolo seleccionado. Es posible que la utilidad del mismo, dependa de múltiples variables: tipo de antraciclina, intensidad de la QT durante I y C y RR del paciente.

Durante el mantenimiento de 1 a 2 años, la frecuencia del monitoreo por PCR, será determinada por el equipo tratante. Puede ser realizada en muestras de sangre, pero es recomendable médula ósea (mayor sensibilidad).

MONITOREO DE ERM

El monitoreo de ERM en LPA debe realizarse con RT-PCR para detectar transcritos PML-RAR α , en MO, con una sensibilidad 10⁻⁴.

Riesgo Bajo: no requieren monitoreo (no lo justifica la baja tasa de recaídas).

Riesgo Intermedio: cada 3 a 6 meses.

Riesgo Alto: cada 3 meses durante el mantenimiento de 2 años y al completarlo, cada 6 meses durante 2 años. Posteriormente puede realizarse en muestras de sangre pero no se ha definido frecuencia ni duración.

El cambio de PCR (-) a PCR (+) debe ser confirmado en una muestra de médula ósea dentro de un lapso de 4 semanas:

Si Recaída confirmada: PCR (+) en dos determinaciones, considerar esquema de rescate.

Si la segunda PCR (-): completar el mantenimiento y realizar monitoreo frecuente (cada 2-3 meses) por un adicional de 2 años.

Si el paciente desarrolla citopenias y la PCR (-), evaluar estudio completo de médula ósea para pesquisar nuevas anomalías citogenéticas, síndrome mielodisplásico y LMA subsecuente /secundaria al tratamiento de LPA.

La determinación de EMR por RQ-PCR, tal vez sea el predictor más poderoso de SLR (superando al recuento de GB al diagnóstico) y permita entonces, una intervención terapéutica temprana, para prevenir progresión o recaída.

ADULTOS DE EDAD AVANZADA

La LPA es poco frecuente en este grupo etario y a pesar de utilizar esquemas con baja toxicidad, los pacientes son más susceptibles de presentar complicaciones con mayor mortalidad en RC. Entre las estrategias terapéuticas orientadas a reducirla,

la inducción con ATO con o sin ATRA puede ser una alternativa a la estándar con adaptación posterior del esquema de consolidación.

LPA SECUNDARIA (t-LPA)

Se desconoce la real incidencia de t-LPA y habitualmente la bibliografía refiere estudios retrospectivos o casos aislados.

Relacionada al uso de inhibidores de topoisomerasa II en pacientes con antecedentes de enfermedad oncológica (Carcinoma de mama - Linfomas no Hodgkin – Enf. Hodgkin) o no neoplásicas (por ejemplo: esclerosis múltiple) y particularmente con mitoxantrona (MTT). El periodo de latencia es corto (<3 años) y no precedido de fase mielodisplásica.

Hematológicamente, no muestra mayores diferencias con la LPA de novo, está descrita una mayor incidencia de compromiso de Cr. 5 – 7 y 17 y un mayor riesgo de muerte en etapa temprana del tratamiento. Esquemas con ATRA y ATO son sugeridos como opción terapéutica en inducción y/o consolidación.

RECAÍDA LPA

La recaída en una LPA puede ser: molecular – hematológica y/o extramedular, aislada o combinada.

Recaída Molecular: requiere 2 muestras tomadas en intervalo de 2 a 4 semanas para confirmar que PCR es definitivamente positiva. Si la muestra inicial fue de sangre, la segunda será de médula ósea acompañada de estudio citogenético.

Recaída Hematológica: iguales consideraciones clínicas de emergencia que al diagnóstico inicial.

– Tratamiento de la recaída

1º opción:

Trióxido de Arsénico (ATO)* 0,15mg/Kg/ día + ATRA (dosis habitual) 2 cursos de 25 días.

Seguido de: Altas dosis de quimioterapia y rescate con TAMO

De no ser posible el trasplante: ATO x 4 cursos adicionales.

*ATO – Arsenical inorgánico trivalente. Solución para infusión endovenosa, concentrado de 1mg/ml. Presentación: ampollas de 10 ml (10 mg/10 ml). Se diluye en 100-250 ml de Dextrosa en agua al 5% o en cloruro de Na al 0.9%. Tiempo de infusión 1-2 hs. (Máx.4 hs.)

2º opción: En caso de no disponibilidad de trióxido de arsénico recomendamos ATRA + Quimioterapia intensa:

ATRA + antraciclina x 3 días + ARAC 1g/m² x 4 días.

Si persiste la no disponibilidad de ATO, repetir otro ciclo.

Según diferentes publicaciones, el 90% alcanzan 2º RC con quimioterapia intensa +ATRA, pero en general no es duradera y recomiendan que sea consolidada con trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos (TAMO-TALO), según el estado de ERM por RT-PCR.

Dado que un porcentaje de pacientes en recaída tiene compromiso en SNC, recomendamos realizar profilaxis con tratamiento intratecal en los pacientes que alcanzan una segunda remisión morfológica.

– **Complicaciones durante el tratamiento con ATO.**

Las descritas en el SDC, que comparte con ATRA. Además puede prolongar el intervalo QT y aumentar la susceptibilidad a arritmias ventriculares. Antes de iniciar el tratamiento evaluación cardiológica, ECG y monitoreo semanal. Evitar otras drogas que prolongan el QT. Medición de electrolitos séricos antes y durante el tratamiento mantener: Ca: < 9.0 mg/dl, K > 4,0 mEq/l y Mg > 1,8 mEq/l.

RECAÍDA EXTRAMEDULAR

– **Recaída aislada en SNC**

El mismo tratamiento sistémico que en las otras recaídas + Triple intratecal (TIT) 2 veces por semana hasta desaparición de los blastos y luego una vez por semana, 4 semanas seguidas de una por mes durante 4 ó 6 meses.

– **Sarcoma granulocítico/Cloroma**

Radioterapia- Cirugía (según localización) + Qt con DI/DA ARAC + antraciclina.

SEGUNDA REMISIÓN MOLECULAR

No se ha definido cuál es la estrategia de consolidación óptima con posterioridad al tratamiento de reinducción con regímenes que incluyen ATO. Diferentes grupos han publicado que los resultados obtenidos con TAMO, superan al mantenimiento con ATO, por lo que el TAMO sostiene su indicación de consolidación en 2° R.Mol. Una excepción, la constituyen los pacientes no candidatos a tratamiento intensivo que podrían beneficiarse de mantenimiento con ATO por 6 ciclos.

El TALO queda reservado para aquellos pacientes que no logran 2° R.Mol. o como consolidación pos-recaídas ulteriores.

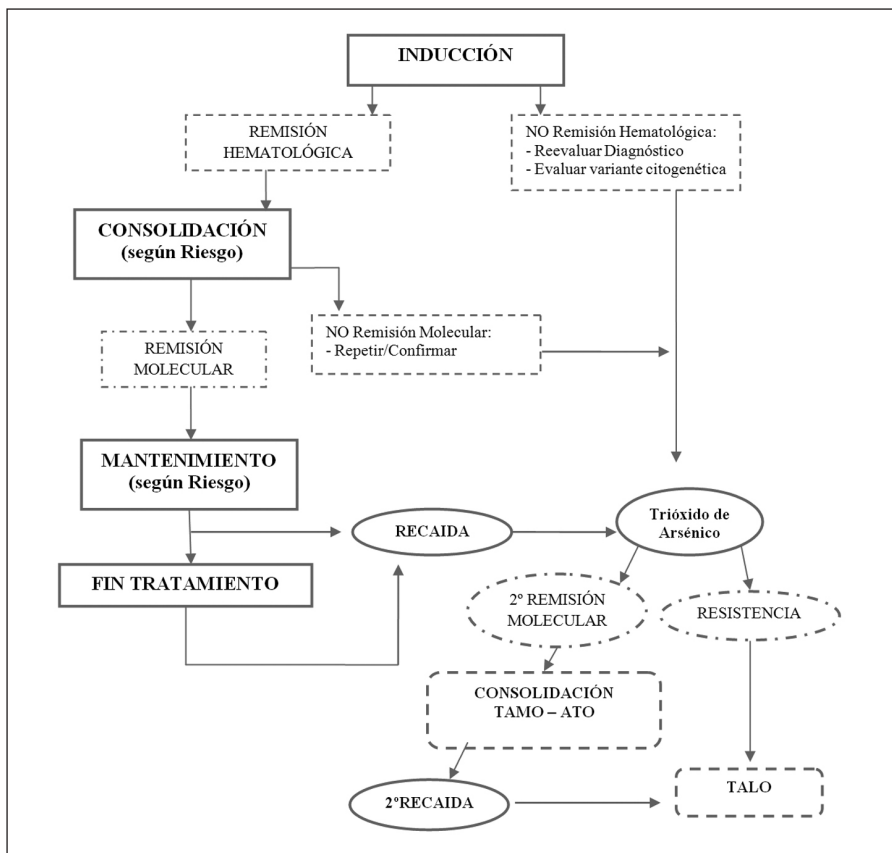


Figura: Algoritmo LPA del Adulto

LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA en PEDIATRÍA

GENERALIDADES

Representan el 5-10% de las LMA pediátricas en series internacionales. La edad media de diagnóstico es de 7-9 años. Raramente se presenta en pacientes menores de 1 año. En Argentina se reporta una incidencia cercana al 20%.

El tratamiento de los pacientes con leucemia promielocítica está basado en el protocolo GIMENA-AIEOP-AIDA que asocia quimioterapia con ATRA. La probabilidad de SG y de SLE a más de 10 años fue de 89% y 75%, respectivamente, demostrándose la efectividad y factibilidad de esta estrategia de tratamiento. No obstante, entre 10-30% de los pacientes presentan recaída de la enfermedad.

Se han estudiado distintas variables que pudieran tener valor pronóstico. El North American Intergroup Study observó que pacientes que tenían recuentos $<10.000/\text{mm}^3$ al diagnóstico y que recibían ATRA y quimioterapia, tenían mejores resultados que los que presentaban recuento superiores.

Los Grupos Italiano y Español utilizando esquemas similares, concluyeron que las únicas variables independientes fueron el recuento inicial de leucocitos y de plaquetas. La serie pediátrica italiana demostró que el recuento de leucocitos inicial es la única variable con valor pronóstico.

GRUPOS DE RIESGO

Los pacientes se estratifican en 2 grupos de riesgo según el recuento inicial de leucocitos.

RIESGO ESTANDAR: Rto leucocitario $< 10.000/\text{mm}^3$.

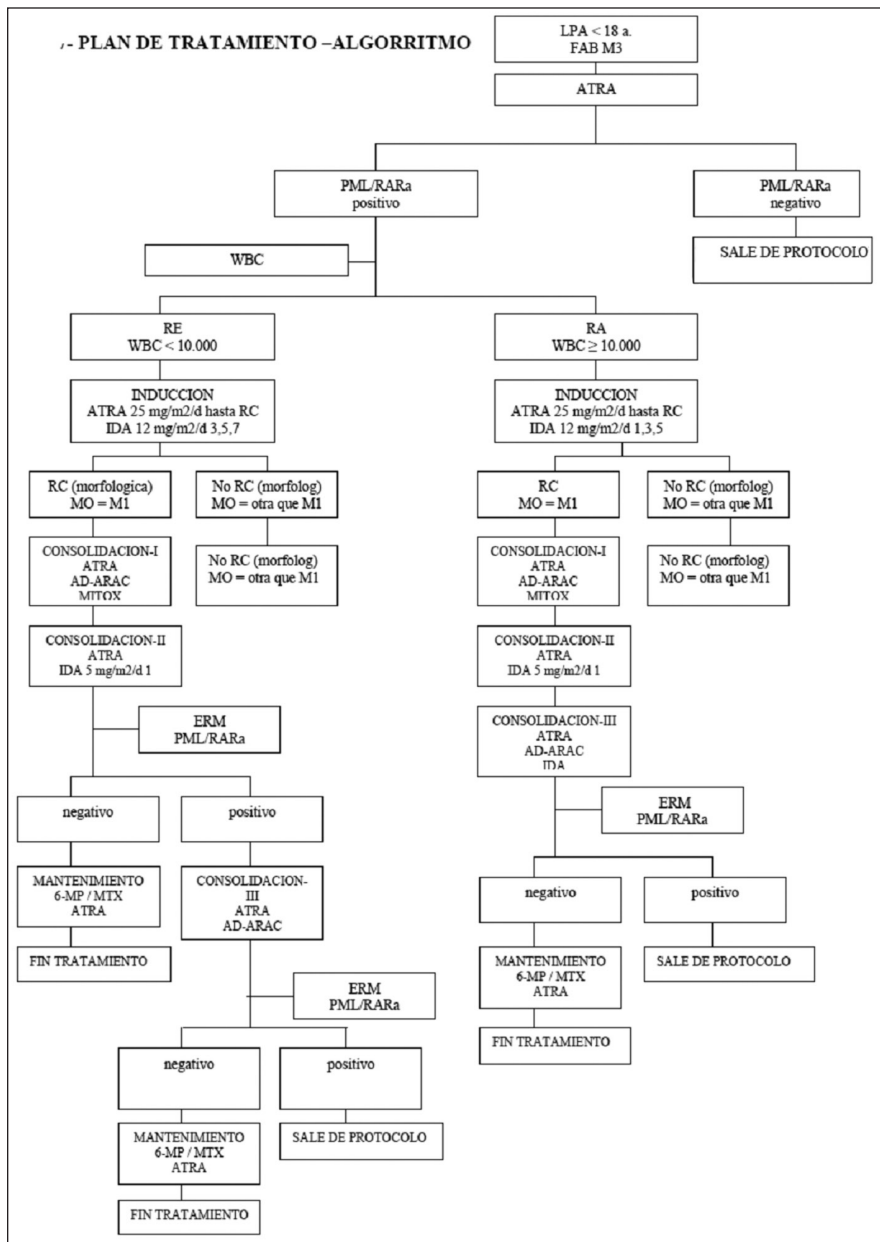
RIESGO ALTO: Rto leucocitario $\geq 10.000/\text{mm}^3$ y pacientes de Riesgo Estandar que luego del segundo curso de consolidación, tienen ERM positiva.

Tratamiento (VER ANEXO): Adecuado a Riesgo y respuesta (Tabla 1)

TABLA 1. Esquema terapéutico básico por Riesgo en LPA P.

Tratamiento	Riesgo Estándar	Riesgo Alto
Inducción	Sin diferencia por R	
Consolidación	2 cursos.	3 cursos
	Si ERM + reciben 3º curso	
Mantenimiento	2 años	2 años

- PLAN DE TRATAMIENTO -ALGORITMO



RECOMENDACIONES GRUPO GUÍAS LA-SAH: LPA

Evaluación clínica inicial:

- Antecedentes personales y familiares
- Laboratorio hematológico completo – químico (test embarazo, serologías)
- Modo de presentación frecuente: **leucopenia, plaquetopenia y diátesis hemorrágica.**

Diagnóstico:

- Hematológico: Morfología – citoquímica . APTT-TP-TT-PDF-fibrinógeno.
- Citogenético – Molecular
- Inmunofenotipo: orienta el diagnóstico, útil para pronóstico (CD56).

Definición de riesgo (R) menores de 18 años:

- **R. Estándar (RE):** Rto leucocitario $< 10.000/\text{mm}^3$.
- **R. Alto (RA):** Rto leucocitario $\geq 10.000/\text{mm}^3$ y pacientes de RE que luego del segundo curso de consolidación, tienen ERM positiva.

Definición de riesgo (R) mayores de 18 años:

- **R. Bajo (RB):** Leucocitos $< 10.000/\text{mm}^3$ y Rcto. plaquetas $> 40.000/\text{mm}^3$
- **R. Intermedio (RI):** Leucocitos $< 10.000/\text{mm}^3$ y plaquetas $\leq 40.000/\text{mm}^3$
- **R. Alto (RA):** Leucocitos $\geq 10.000/\text{mm}^3$ - CD56+

Tratamiento 1° línea pediatría: (GATLA)

- **RE:** Inducción + 2 cursos Consolidación + Mantenimiento.
- **RA:** Inducción + 3 cursos Consolidación + Mantenimiento.

Tratamiento 1° línea adultos:

- **PETHEMA/GATLA:** AIDA + 3 cursos Consolidación + Mantenimiento (según R).
- ATRA y 7/3 + Consolidación según R.
- Evaluación de respuesta molecular y monitoreo ERM en P y A por RT-PCR.

Tratamiento Recaída pediatría:

- Esquema BFM con ATO

Tratamiento Recaída/Refractaria adultos:

- ATRA y ATO + TAMO/Mantenimiento ATO (según edad y condición)
- TALO: en refractarios o en 3°RMol.

BIBLIOGRAFIA LPA

- Ades L, Raffoux E, Chevret S, et al: Is AraC required in the treatment of standard risk APL? Long term results of a randomized trial (APL 2000) from the French Belgian Swiss APL Group. *Blood* 116:11, 2010 (suppl; abstr 13)
- Ades L, Guerci A, Raffoux E, et al: Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: The European APL Group experience. *Blood* 115:1690-1696, 2010
- Avvisatti G, Lo Coco F, Mandelli F. y col for the GIMEMA, AIEOP, and EORTC Cooperative Groups. AIDA 0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: very long-term results and role of maintenance. *Blood* May 5, 2011 vol. 117 no. 18 4716-4725
- Breccia M, Latagliata R, Cannella L, et al: Early hemorrhagic death before starting therapy in acute promyelocytic leukemia: Association with high WBC count, late diagnosis and delayed treatment initiation. *Haematologica* 95:853-854, 2010
- Chendamaraí E et al. Role of minimal residual disease monitoring in acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide in frontline therapy. *Blood* 2012;119(15):3413-3419
- Dekking, J.J.M. van Dongen et al. PML-RARA immunobead assay. Flow cytometric immunobead assay for fast and easy detection of PML-RARA fusion proteins for the diagnosis of acute promyelocytic leukemia. On behalf of the EuroFlow Consortium (EU-FP6, LSHB-CT-2006-018708) 20 March 2011
- de Botton S et al. Outcome of Childhood Acute promyelocytic Leukemia with All trans Retinoic Acid and Chemotherapy. *J Clin Oncol* 22; 1404-1412, 2004
- de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, et al. Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all trans retinoic acid and idarubicin. *Blood*. 111(7): 3395-3402. 2008
- Estey E, Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia: Arsenic Moves Front and Center. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 29, No 20 (July 10), pp 2743-2749, 2011
- Fenaux P, Chastang C, Chevret S, Sanz M, Degos L y col. A Randomized Comparison of All Transretinoic Acid (ATRA) Followed by Chemotherapy and ATRA Plus Chemotherapy and the Role of Maintenance Therapy in Newly Diagnosed Acute Promyelocytic Leukemia *Blood* 94: 1192-1200. 1999
- Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, et al: Phase II study of single-agent arsenic trioxide for the front-line therapy of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 29:2753-2757, 2011
- Jacamo RH, Melo RA, Souto FR, et al: Clinical features and outcomes of 134 Brazilians with acute promyelocytic leukemia who received ATRA and anthracyclines. *Haematologica* 92:1431-1432, 2007
- Gore SD, Gojo I, Sekeres MA, et al. Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1047-53. Epub. Jan 19, 2010
- Keyhani M: Use of arsenic trioxide as a first-line single agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 30:217, 2012
- Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, et al: Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: A population-based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry. *Leukemia* 25:1128-1134, 2011
- Lengfelder E, Hofmann W K, Nowak D. Impact of arsenic trioxide in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Leukemia* 26, 433-442 doi:10.1038/leu.2011.245. March 2011
- Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al: Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: Results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood* 116:3171-3179, 2010
- Lo-Coco F. ED in APL: tip of the iceberg? *Blood* 2011 118: 1188-1189 .2011

- Mandelli F, Diverio D, Avvisati G, y col. Molecular remission in PML/RAR alpha-positive acute promyelocytic leukemia by combined all trans retinoic acid and idarubicina (AIDA) therapy. Gruppo Italiano-Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto and Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica Cooperative Groups. *Blood*; 90:1014-1021. 1997
- Mathews V, George B, Chendamara E, et al: Single-agent arsenic trioxide in treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: Long-term follow-up data. *J Clin Oncol* 28:3866-3871, 2010
- Mahmoudi N: Research on acute promyelocytic leukemia conducted in Iran. *J Clin Oncol* 30:218, 2012.
- Mi J-Q, Li J-M, Shen S-J, and Chen Z. How to manage acute promyelocytic leukemia. State Key Laboratory for Medical Genomics and Department of Hematology, Shanghai Institute of Hematology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China. March 2012.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2012. NCCN.org.
- Park JH, Qiao B, Panageas KS, et al: Early death rate in acute promyelocytic leukemia remains high despite all-*trans* retinoic acid. *Blood* 118:1248-1254, 2011
- Powel BL, Moser B, Stock W, y col. Arsenic trioxide improves event-free and overall survival for adults with acute promyelocytic leukemia: North American Leukemia Intergroup Study C9710. *Blood* 116: 3751- 3757, 2010
- Ravandi F, Estey E, et al: Effective treatment of acute promyelocytic leukemia with all-*trans*-retinoic acid, arsenic trioxide, and gemtuzumab ozogamicin. *J Clin Oncol* 27:504-510, 2009
- Ravandi F, Estey EH, Cortes JE, et al: Phase II study of all-trans retinoic acid, arsenic trioxide, with or without gemtuzumab ozogamicin for the frontline therapy of patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 116:472, 2010 (suppl; abstr 1080).
- Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 113(9):1875-1891. 2009
- Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, et al: Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: Further improvements in treatment outcome. *Blood* 115:5137-5146, 2010
- Sanz MA, Lo-Coco F. Modern approaches to treating acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 29(5):495-503, 2011
- Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al: All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:5328-5335, 2004.
- Tallman MS, Altman J K. How I treat acute promyelocytic leukemia. *Blood*, December 10, vol 114 no 25 5126-5135. 2009
- Tallman MS, Manji GA: Don't just stand there, do something: Strategies for the prevention of early death in acute promyelocytic leukemia—A commentary. *Blood Cells Mol Dis* 46:173-174, 2011
- Testi AM et al. (2005): GIMEMA-AIEOP AIDA protocol for treatment of newly Acute Promyelocytic Leukemia (APL) in children. *Blood*;106:447-453.
- Tomohiko Kamimura, Toshihiro Miyamoto, Mine Harada Koichi Akashi. Advances in therapies for acute promyelocytic leukemia. *Cancer Science*, vol 102 (11) 1929-1937. Nov 2011
- Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leucemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 111(5): 2505-2515, 2008
- Zhang Li et al. Quantification of PML/RAR α transcript after induction predicts outcome in children with acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol* 2012;95:500-508

Agradecemos la colaboración de los doctores: Eduardo M Rego, Pau Montesinos y Miguel A. Sanz.